

**Mannichbasen des 1-(3,3-Dimethyl-2-*exo*-norbornyl)-ethanons\* und ein neues Akineton®-analogon**

Synthesen in der Isocamphanreihe, 3. Mitt.\*\*

Von

**Gerhard Buchbauer**

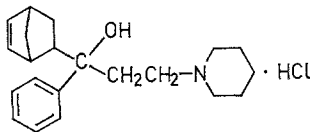
Pharmazeutisch-Chemisches Institut, Universität Wien, Österreich

(Eingegangen am 31. Mai 1976)

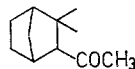
*Syntheses in the Isocamphane Series, III. Mannich Bases of 1-(3,3-Dimethyl-2-*exo*-norbornyl)-ethanone and a new Analogue of Akineton®*

Syntheses of some *Mannich* bases of the title compound (2) are described. The properties and the spectra of the new compounds 3—12 are discussed. The aminomethylating group usually attacks at the side chain but in one case also a substitution at the bicyclus has taken place. The *exo*-configuration at C-2 of the bicyclus of the *Mannich* bases is retained. The *Grignard* reaction of 9 leads to an analogue of the known Akineton®, a drug against *Parkinson* disease.

*Mannich*basen haben in der präparativen pharmazeutischen Chemie eine größere Bedeutung erlangt. Vor allem als Synthesezwischenprodukte für die Darstellung von z. B. pharmakologisch aktiven  $\beta$ -Aminoketonen und  $\beta$ -Aminoalkoholen sind sie sehr wertvoll. Auch *Bicyclo-Mannich*-basen wurden schon verschiedentlich verwendet<sup>1-6</sup>, z. B. in einer Patentschrift zur Synthese des Antiparkinsonmittels Biperiden (Akineton®)<sup>3</sup>(1).



1



2

\* Nach: Deutscher Zentrallausschuß für Chemie: Internationale Regeln für die chemische Nomenklatur und Terminologie, Verlag Chemie 1975, soll statt z. B. „äthyl“- „ethyl“- geschrieben werden.

\*\* 2. Mitt.: *G. W. Hana* u. a., *Mh. Chem.* **107**, 945 (1976).

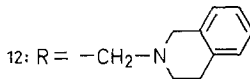
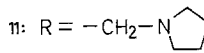
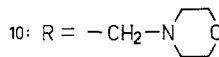
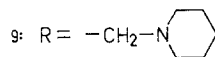
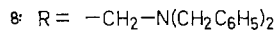
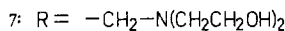
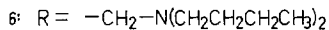
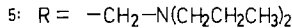
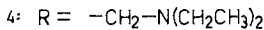
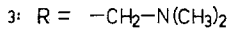
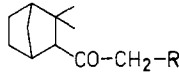
Der lipophile Charakter des starren, halbkugelförmigen Bicyclus mit seiner charakteristischen Gestalt verleiht **1** günstige anticholinergische, spasmolytische und ganglienblockierende Eigenschaften<sup>3, 18, 19</sup>.

Es erschien nun naheliegend, diese spezielle Aminomethylierungsreaktion<sup>7</sup> auch für Synthesen in der Isocamphanreihe heranzuziehen und als Ausgangsprodukt das Bicyclo-Keton **2** zu verwenden, dessen Synthese von *Buchbauer* et al.<sup>8</sup> schon früher eingehend beschrieben wurde. Als Aminkomponente wurden die in Tab. 1 angeführten sek. Amine in die Reaktion mit **2** eingesetzt.

Tabelle 1. *Sekundäre Amine in der Mannichreaktion*

|               |                               |
|---------------|-------------------------------|
| Dimethylamin  | Dibenzylamin                  |
| Diethylamin   | Piperidin                     |
| Dipropylamin  | Morpholin                     |
| Dibutylamin   | Pyrrolidin                    |
| Diethanolamin | 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin |

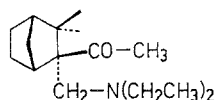
Es ist bekannt, daß bicyclische Terpenverbindungen im sauren Milieu Gerüstumlagerungen erleiden können<sup>9</sup>. Da, um den überschüssigen Paraformaldehyd in Lösung zu bringen, zur Reaktionsmischung konz. HCl zugesetzt wurde<sup>10</sup>, war unter den Bedingungen der säurekatalysierten *Mannichreaktion*<sup>7, 11, 12</sup> eine Isomerisierung von **2** in die *endo*-Form, oder eine Methylverschiebung oder sonst eine Veränderung



des Kohlenstoffgerüsts von vornherein nicht ganz auszuschließen. Nach Studium der Kernresonanz- und Massenspektren der Verbindungen **3**—**12** kann jedoch die Frage, ob es bei dieser *Mannichreaktion* zu einer Gerüstumlagerung kommt, verneint werden. Beweisend für das Vor-

liegen der *exo*-Form ist das durch eine „W“-Kopplung<sup>13</sup> des *endo*-ständigen H-Atoms am C-2 mit einem H-Atom am Brückenkopf des Bicyclus hervorgerufene Dublett bei 2,1 ppm und die charakteristische Fragmentierung im Massenspektrum<sup>14</sup>.

Die Aminomethylierung von **2** ist an zwei Stellen möglich. Entweder kann das *endo*-konfigurierte H-Atom am C-2 dieses Norbornanderivates oder eines der H-Atome der Methylgruppe ersetzt werden. Nach einer Reaktivitätsreihe von aktiven Methylenverbindungen<sup>15</sup> ist der Angriff

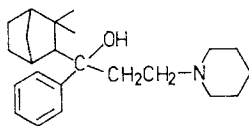


13

des aminomethylierenden Agens in der Seitenkette zu erwarten. In einem Fall kam es jedoch unter modifizierten Reaktionsbedingungen mit geringer Ausbeute zur Bildung des am C-2 disubstituierten Bicycloketons **13**.

Die Hydrochloride der Verbindungen **3**—**12** wurden in einem Eintopfverfahren hergestellt. Die Ausbeuten liegen dabei in der Regel bei etwa 60%, nur bei **4** gelang es, trotz mehrfacher Variation der Reaktionsbedingungen, nicht, die Ausbeute über 20% anzuheben. Ähnliches wird von anderen Autoren berichtet<sup>16, 17</sup>.

Zur Strukturermittlung der Mannichbasen wurden IR-, <sup>1</sup>H-NMR- und Massen-Spektren herangezogen. Die Befunde stehen im Einklang mit den erwarteten Strukturen. Als ein für Hydrochloride dieser *Man-*



14

nichbasen gemeinsames Charakteristikum im Massenspektrum ist die Abspaltung von HCl ( $m/e = 36$ ) aus dem Molekülion zu erwähnen, ebenso die geringe Intensität des um 36 Masseneinheiten verringerten Molekülions. Als Basispeak ist oft ein Bruchstück mit der Masse des sek.amins zu erkennen.

Als Analoges von **1** (Biperiden, Akineton®) haben wir aus **9** durch Umsetzung mit Phenyl-magnesiumbromid die Verbindung **14** darge-

stellt. Die Struktur der mit 50% Ausbeute erhaltenen Base folgt aus IR- und NMR-Spektrum (OH-Gruppe mit Wasserstoffbrücke zum N-Atom, die auch im *Dreiding*-modell als möglich erscheint, Singulette der geminalen Methylgruppen bei 0,8 und 0,9 ppm — die Verschiebung gegenüber ihrer Lage in **2**, bei 0,88 und 1,25 ppm, kann durch die magnetische Anisotropie des Phenylringes erklärt werden) und Massenspektrum: der Basispeak mit der Masse  $m/e = 98$  beweist das Vorliegen eines Piperidin-derivates, der  $M + 1$ -Peak (rel. Intensität 0,8) lag bei  $m/e = 342$ ; die Fragmente  $m/e = 123, 108$  und  $99$  sind charakteristisch für den Bicyclo-ring.

### Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden mit dem *Kofler*-Heiztischmikroskop bestimmt und sind nicht korrigiert. Die IR-Spektren wurden mit dem Perkin-Elmer 237, die Massenspektren mit dem Varian MAT 111 und die  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren mit dem Varian T 60 aufgenommen. Herrn Dr. *E. Haslinger* (organisch-chemisches Institut) sei für wertvolle Diskussion und den Herren Ing. *H. Begutter* und *B. Richter* für die Aufnahme der Spektren gedankt.

#### Verfahren A zur Darstellung der Hydrochloride der Verbindungen **3, 7—12**

10 g (60 mMol) **2**, 4 g (130 mMol) Paraformaldehyd und etwa 70 bis 90 mMol Hydrochlorid eines der in Tab. 1 angeführten sek. Amine werden in 80 ml absol. Ethanol suspendiert und nach Zusatz von 0,5 ml konz. HCl ( $\rho$  1,16) 6 Stdn. gerührt und unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel abrotiert und der ölige Rückstand nach Zusatz von Wasser ausgeäthert. Die Wasserphasen werden schonend im Vak. bis auf etwa 20 ml eingedampft und der meistens hellbraune Niederschlag abgesaugt; er wird mit eiskaltem Aceton gründlich gewaschen.

Umkristallisieren aus sied. Aceton führt bei den meisten Produkten zum Auskristallisieren der Chlorhydrate der eingesetzten Dialkylaminhydrochloride (Zersetzung).

#### 1-(3,3-Dimethyl-2-norbornyl)-3-dimethylamino-1-propanon (**3**)

Einsatz: 5,7 g (70 mMol)  $(\text{CH}_3)_2\text{NH} \cdot \text{HCl}$ . Ausb. 8,7 g (56%, bez. auf **2**). Weißes, hygroskopisches Pulver, Schmp. 183—184°.

$\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{ClNO}$  (259,82). Ber. N 5,39. Gef. N 5,46.

IR (KBr):  $\nu$  C=O 1710  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\delta_{\text{gem. CH}_3}$  1380, 1370  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu$   $\text{NH}^+$  2650 bis 2420  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu$   $\text{NCH}_3$  2760  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -NMR (*TMS*,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\text{NCH}_3$  2,75 und 2,87,  $\text{C}_{\text{quart}}-\text{CH}_3$  0,90 und 1,15; *endo*-H am C-2 2,15 ( $J = 2$  Hz); H am C-1 2,35;  $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}$  3,0 bis 3,30 ppm.

MS ( $m/e$ , r. I.): 223 ( $M-\text{HCl}$ , 25), 123 (26), 108 (28), 81 (30), 72 (72), 44 (90), 36 (95), 58 (100).

*1-(3,3-Dimethyl-2-norbornyl)-3-di-(2-hydroxyethyl)-amino-1-propanon (7)*

Einsatz: 11,3 g (80 mMol) Diethanolaminhydrochlorid. Ausb. 13,0 g (68%, bez. auf **2**). Weißes, hygroskopisches Pulver, Schmp. 120—122°.

$C_{16}H_{30}ClNO_3$  (319,87). Ber. N 4,38. Gef. N 4,48.

IR (KBr):  $\nu$  C=O 1710  $cm^{-1}$ ,  $\delta_{gem.}$   $CH_3$  1380, 1370  $cm^{-1}$ ,  $\nu$   $NH^+$  2650 bis 2500  $cm^{-1}$ ,  $\nu$  OH 3350  $cm^{-1}$ .

$^1H$ -NMR (TMS,  $CDCl_3$ ):  $NCH_2CH_2OH$  4,05,  $NCH_2CH_2OH$  3,55;  $C_{quart}-CH_3$  0,90 und 1,18; *endo*-H am C-2 2,18 ( $J = 2$  Hz); H am C-1 2,40;  $COCH_2$  3,20; OH 4,40 ppm.

MS (*m/e*, r. I.): 283 ( $M-HCl$ , 2), 123 (34), 118 (15), 111 (36), 108 (42), 93 (34), 81 (57), 74 (100), 67 (62), 56 (81), 36 (85).

*1-(3,3-Dimethyl-2-norbornyl)-3-dibenzylamino-1-propanon (8)*

Einsatz: 18,7 g (80 mMol) Dibenzylaminhydrochlorid. Ausb. 16,3 g (66%, bez. auf **2**). Weißes Pulver, Schmp. 221—222°.  $C_{26}H_{34}ClNO^*$ .

*1-(3,3-Dimethyl-2-norbornyl)-3-piperidyl-1-propanon (9)*

Einsatz: 9,7 g (80 mMol) Piperidinhydrochlorid. Ausb. 11,0 g (61%, bez. auf **2**). Weißes Pulver, Schmp. 218—220°.

$C_{17}H_{30}ClNO$  (299,89). Ber. N 4,67. Gef. N 4,71.

IR (KBr):  $\nu$  C=O 1715  $cm^{-1}$ ,  $\delta_{gem.}$   $CH_3$  1380, 1370  $cm^{-1}$ ,  $\nu$   $NH^+$  2720 bis 2400  $cm^{-1}$ .

$^1H$ -NMR (TMS,  $CDCl_3$ ):  $NCH_2$  3,20;  $C_{quart}-CH_3$  0,95 und 1,20; *endo*-H am C-2 2,10 ( $J = 2$  Hz); H am C-1 2,40 ppm.

MS (*m/e*, r. I.): 263 ( $M-HCl$ , 13), 123 (9), 112 (30), 108 (8), 98 (100), 96 (26), 84 (47), 81 (11), 55 (28), 36 (34).

*1-(3,3-Dimethyl-2-norbornyl)-3-morpholinyl-1-propanon (10)*

Einsatz: 11,3 g (90 mMol) Morpholinhydrochlorid. Ausb. 13,1 g (72%, bez. auf **2**). Weißes Pulver, Schmp. 200—202°.  $C_{16}H_{28}ClNO_2^*$ .

*1-(3,3-Dimethyl-2-norbornyl)-3-pyrrolidyl-1-propanon (11)*

Einsatz: 8,5 g (80 mMol) Pyrrolidinhydrochlorid. Ausb. 11,3 g (65%, bez. auf **2**). Weißes bis schwach mißfarbenes Pulver, Schmp. 171—174°.  $C_{16}H_{28}ClNO^*$ .

*1-(3,3-Dimethyl-2-norbornyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydroisochinolinyl)-1-propanon (12)*

Einsatz: 13,6 g (80 mMol) 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinhydrochlorid, Ausb. 12,5 g (60%, bez. auf **2**). Weißes Pulver, Schmp. 180—182°.

$C_{21}H_{30}ClNO$  (347,93). Ber. N 4,03. Gef. N 3,94.

IR (KBr):  $\nu$  C=O 1715  $cm^{-1}$ ,  $\delta_{gem.}$   $CH_3$  1380, 1370  $cm^{-1}$ ,  $\nu$   $NH^+$  2680 bis 2380  $cm^{-1}$ , ortho disubst. Phenyl 750  $cm^{-1}$ .

\* Analyse (N), IR-, NMR- und Massenspektrum bestätigen Formel und Konstitution der Verbindung.

$^1\text{H-NMR}$  ( $TMS$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\phi\text{-H}$  7,10 und 7,20;  $\text{NCH}_2$  3,20,  $\text{C}_{\text{quart}}\text{-CH}_3$  0,95 und 1,20; *endo*-H am C-2 2,10 ( $J = 2$  Hz); H am C-1 2,35 ppm.

MS ( $m/e$ , r. I.): 311 ( $M\text{-HCl}$ , 4), 146 (100), 145 (99), 132 (72), 123 (9), 117 (21), 108 (8), 104 (25), 81 (11), 36 (28).

#### Verfahren B zur Darstellung der Hydrochloride der Verbindungen 4—6

5 g (30 mMol) **2**, 4 g (41 mMol) etwa 36proz. wäßr. Formaldehydlösung und etwa 30—40 mMol Hydrochlorid eines der in Tab. 1 angeführten sek. Amine werden 2 Std. gerührt und unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird Wasser dazugerührt, ausgeäthert, und die Wasserphasen wie unter A weiterbehandelt.

##### 1-(3,3-Dimethyl-2-norbornyl)-3-diethylamino-1-propanon (4)

Einsatz: 3,3 g (30 mMol) Diethylaminhydrochlorid. Ausb. 1,7 g (20%, bez. auf **2**). Weißes, hygroskopisches Pulver, Schmp. 108—112°.

$\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{ClNO}$  (287,88). Ber. N 4,87. Gef. N 4,99.

IR (KBr):  $\nu\text{C=O}$  1710  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\delta_{\text{gem. CH}_3}$  1380, 1370  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu\text{NH}^+$  2640—2400  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $TMS$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\text{NCH}_2\text{CH}_3$  1,40 und 1,45;  $\text{C}_{\text{quart}}\text{-CH}_3$  0,90 und 1,20;  $\text{NCH}_2$  3,25; *endo*-H am C-2 2,10 ( $J = 2$  Hz); H am C-1 2,30 ppm.

MS ( $m/e$ , r. I.): 251 ( $M\text{-HCl}$ , 3), 128 (98), 123 (7), 108 (6), 86 (100), 72 (96), 36 (96), 30 (93).

##### 1-(3,3-Dimethyl-2-norbornyl)-3-dipropylamino-1-propanon (5)

Einsatz: 5,5 g (40 mMol) Dipropylaminhydrochlorid. Ausb. 5,6 g (59%, bez. auf **2**). Weißes Pulver, Schmp. 142—144°.  $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{ClNO}$  \*.

##### 1-(3,3-Dimethyl-2-norbornyl)-3-dibutylamino-1-propanon (6)

Einsatz: 6,6 g (40 mMol) Dibutylaminhydrochlorid. Ausb. 7,0 g (67%, bez. auf **2**). Weißes Pulver, Schmp. 125—126°.  $\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{ClNO}$  \*.

#### Bildung von 13

5 g (30 mMol) **2**, 4 g (41 mMol) etwa 36proz. wäßr. Formaldehydlösung, 3,3 g (30 mMol) Diethylaminhydrochlorid und 1 ml konz. HCl wurden nach Verfahren B verarbeitet. Nach dem Ausäthern wurden die Wasserphasen zur Trockene eingedampft und der Rückstand mit Aceton mehrmals ausgekocht. Nach dem Verjagen des Lösungsmittels hinterblieb ein schmieriger, öliger Teer, der nach längerer Reinigungsbehandlung nach 1 Woche zu einem mißfarbigen, amorphen und sehr hygroskopischen Produkt erstarrte. Ausb. 1,1 g (13,8%, bez. auf **2**), Schmp. 90—93°.

IR (KBr):  $\nu\text{C=O}$  1710  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\delta_{\text{gem. CH}_3}$  1380, 1375  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\delta_{\text{COcH}_3}$  1370  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu\text{NH}^+$  2600—2400  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  ( $TMS$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\text{COCH}_3$  2,1;  $\text{NCH}_2$   $\text{C}_{\text{quart}}$  3,40;  $\text{NCH}_2$  3,2;  $\text{C}_{\text{quart}}\text{-CH}_3$  0,90 und 1,20 ppm.

MS ( $m/e$ , r. I.): 251 ( $M\text{-HCl}$ , 10), 123 (15), 108 (11), 86 (100), 72 (92), 43 (96), 36 (94), 30 (91).

\* Analyse, IR-, NMR- und Massenspektrum bestätigen Formel und Konstitution der Verbindung.

## Darstellung von 14

Ein Teil des Hydrochlorids von 9 wurde in Wasser gelöst, mit 2*N*-NaOH alkalisch gemacht und ausgeäthert. Die Ätherphasen wurden über Nacht mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> sicc. getrocknet. Nach Verjagen des Lösungsmittels hinterblieben 4,7 g (17,8 mMol) freies Amin (9), die, in absol. Äther gelöst, direkt in die Grignardreaktion eingesetzt wurden.

Die Grignardlösung wurde aus 0,6 g (24,7 mMol) Mg-Spänen und 40 g (25,5 mMol) Brombenzol in zusammen 70 ml absol. Äther hergestellt. Nach Beendigung der Aminzugabe wurde 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht und anschließend mit Eis hydrolysiert. Die überstehende äther. Lösung wurde abgehebert und die wäbr. Suspension durch Absaugen über Celite 545®<sup>22</sup> geklärt und ausgeäthert. Die gesammelten Ätherphasen wurden neutral gewaschen und nach dem Trocknen mit NaSO<sub>4</sub> sicc. eingedampft. Es hinterblieb ein gelbes Öl, aus dem sich nach einigen Tagen feine, weiße, verfilzte Nadelchen abschieden. Ausb. 3,1 g (49,6%, bez. auf eingesetztes 9), Schmp. 144—145°.

C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>NO (341,54). Ber. C 80,89, H 10,33, N 4,10.  
Gef. C 80,62, H 10,17, N 3,94.

IR (KBr): ν OH 3380 cm<sup>-1</sup>, monosubst. Phenylring 3050 cm<sup>-1</sup>, 1600 cm<sup>-1</sup>, 765 und 720 cm<sup>-1</sup>, δ<sub>gem.</sub> CH<sub>3</sub> 1380, 1370 cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (TMS, CDCl<sub>3</sub>): φ-H 7,2—7,6; OH 6,2; NCH<sub>2</sub> 2,75—2,50; C<sub>quart</sub>-CH<sub>3</sub> 0,8 und 0,9; *endo*-H am C-2 2,10 (*J* = 2 Hz); H am C-1 2,35 ppm.

MS (*m/e*, r. l.): 342 (*M* + 1, 0,8), 217 (13), 123 (12), 112 (9), 108 (7), 105 (6), 99 (5), 98 (100), 96 (11), 85 (9), 77 (4), 55 (7).

## Literatur

- <sup>1</sup> E. Mariani, M. Langobardi, P. Schenone, F. Bondavalli und C. Bianchi, *Chim. Therap.* **1973**, 281.
- <sup>2</sup> H. Kutlu, *J. Fac. Pharm. Istanbul* **10**, 11 (1974).
- <sup>3</sup> W. Klavehn, *Dtsch. Pat.* 1 005 067 (1957).
- <sup>4</sup> J. G. Strong, *Dtsch. Offenlegungsschrift* 2 210 791 (1972).
- <sup>5</sup> V. Sunjic, F. Kajfez, M. Oklobdzija und M. Stromar, *Croat. Chim. Acta* **45**, 569 (1973).
- <sup>6</sup> H. Krieger, *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)* **18**, 129, 324, 487 (1968).
- <sup>7</sup> H. Hellmann und G. Opitz, *Angew. Chem.* **68**, 265 (1956).
- <sup>8</sup> G. Buchbauer, G. W. Hana und H. Koch, *Mh. Chem.* **107**, 387 (1976).
- <sup>9</sup> Siehe z. B. E. S. Gould, *Mechanismus und Struktur in der organischen Chemie*, S. 715ff. Weinheim: Chemie. 1964; J. Simonsen, *The Terpenes*, Vol. II, S. 272ff. Cambridge: University Press. 1957.
- <sup>10</sup> F. F. Blöcke, *Org. Reactions* I, 303 (1942).
- <sup>11</sup> B. B. Thompson, *J. Pharm. Sci.* **57**, 715 (1968).
- <sup>12</sup> T. F. Cummings und J. R. Shelton, *J. Org. Chem.* **25**, 419 (1960).
- <sup>13</sup> J. Meinwald und Y. C. Meinwald, *J. Amer. Chem. Soc.* **85**, 2541 (1963).
- <sup>14</sup> A. F. Thomas und B. Willhalm, *Helv. Chim. Acta* **50**, 826 (1967).
- <sup>15</sup> S. Hünig und O. Boes, *Ann. Chem.* **579**, 28 (1953).
- <sup>16</sup> W. O. Kermack und W. Muir, *J. Chem. Soc.* **1931**, 3089.
- <sup>17</sup> G. A. Levvy und H. B. Nisbet, *J. Chem. Soc.* **1938**, 1053.

- <sup>18</sup> *H. Haas* und *W. Klavehn*, *Arch. exp. Pathol. Pharmacol.* **226**, 18 (1955).  
<sup>19</sup> *D. Schwarz* und *Chr. Siebenhaar*, *Med. Klin.* **50**, 1473 (1955).  
<sup>20</sup> *B. Keil*, *V. Herout*, *M. Protiva*, *M. Hudlicky*, *I. Ernest* und *J. Gut*, *Laboratoriumstechnik der organischen Chemie*, S. 430, 436. Berlin: Akademie. 1961.

Korrespondenz und Sonderdrucke:  
*Mag. pharm. Dr. G. Buchbauer*  
*Pharmazeutisch-Chemisches Institut*  
*Universität Wien*  
*Währinger Straße 10*  
*A-1090 Wien*  
*Österreich*