

Synthese disubstituierter Pyridine über Radikalreaktionen

Von

Karl Pflieger, Walter Fuchs und Matthias Pailer

Pharmazeutisch-Chemisches Institut, Universität Wien, Österreich

(Eingegangen am 22. Oktober 1976)

Synthesis of Disubstituted Pyridines by Radical Reactions

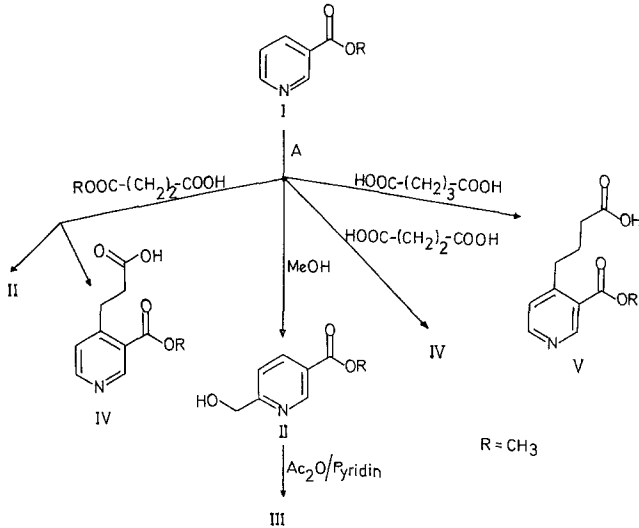
The synthesis of disubstituted pyridines by radical reactions and their respective reactivities are reported.

Radikalische Alkylierungen und Acylierungen protonierter π -Mangel-Heterocyclen haben durch die hohe Selektivität des nucleophilen Angriffes großes Interesse bei der Synthese substituierter Heterocyclen erlangt¹.

Im Zuge von Arbeiten, die sich hauptsächlich mit der Darstellung disubstituierter Pyridine befassen, haben wir uns auch mit der radikalischen Alkylierung bzw. Acylierung von Nicotinsäureestern beschäftigt. Wir haben die Möglichkeit der Einführung eines ω -Alkoxy-carbonylrestes durch Verwendung von aliphatischen Dicarbonsäuren, die Einführung einer Carbonylgruppe enthaltenden aliphatischen Restes (Lävulin-säure) und die Benzylierung bzw. die Benzoylierung studiert. Die nachfolgend beschriebenen Ergebnisse sind zweifellos eine Ergänzung der 1974 erschienenen Arbeit von *Clerisci, Minisci* und *Porta*², welche die Alkylierung einiger β -substituierter Pyridine mit tert. Butylradikalen zum Gegenstande hat.

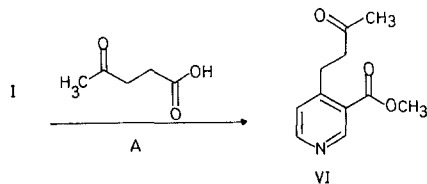
Wir versuchten zuerst, Nicotinsäuremethylester mit den Monomethylestern der Bernsteinsäure bzw. Glutarsäure umzusetzen (siehe Exper. Teil A); dabei konnten wir bei beiden Umsetzungen 6-Hydroxymethyl-nicotinsäureester (II) isolieren. Diese Verbindung wurde kürzlich auf einem anderen Weg dargestellt³. Die Hydroxymethylierung dürfte in unserem Fall auf die leichte Abspaltbarkeit von Methanol aus Bernsteinsäure- und Glutarsäurehalbestern und den darauffolgenden Angriff des Hydroxymethylradikals an der protonierten Base zurückzuführen sein. Ein Modellversuch nur mit Methanol, Ammoniumperoxydisulfat und protoniertem Nicotinsäureester lieferte erwartungsgemäß ebenfalls II.

Die von den basischen Komponenten befreite alkalische Reaktionslösung wurde nach Ansäuern auf pH 1—2 mit Chloroform kontinuierlich extrahiert. Dabei konnte die den Ausgangsstoffen entsprechende Verbindung **IV** (bzw. **V**) isoliert werden. Der Angriff des ω -Carboxyalkylradikals erfolgte aber interessanterweise in Stellung 4 des Nicotinsäureesters, während der Angriff des Hydroxymethylradikals nur am C-6 beobachtet wurde (Tafel 1).



Bei der Umsetzung der freien Bernsteinsäure nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift **A** wurde ebenfalls **IV** erhalten. Ein analoger Versuch mit der freien Glutarsäure zeigte das gleiche Reaktionsverhalten und lieferte **V**.

Weiters wurde der Nicotinsäuremethylester mit Lävulinsäure umgesetzt. Dabei ließ sich nach Abtrennung der Nebenprodukte durch präparat. *DC* aus der startnächsten Zone des Chromatogrammes eine farblose ölige Verbindung isolieren, die auf Grund des ¹H-NMR-Spektrums eindeutig 4-Substitution aufweist (**VI**). Die Charakterisierung erfolgte über NMR, MS, IR bzw. durch Überführung in das Semicarbazon (**VII**) (Tafel 2).

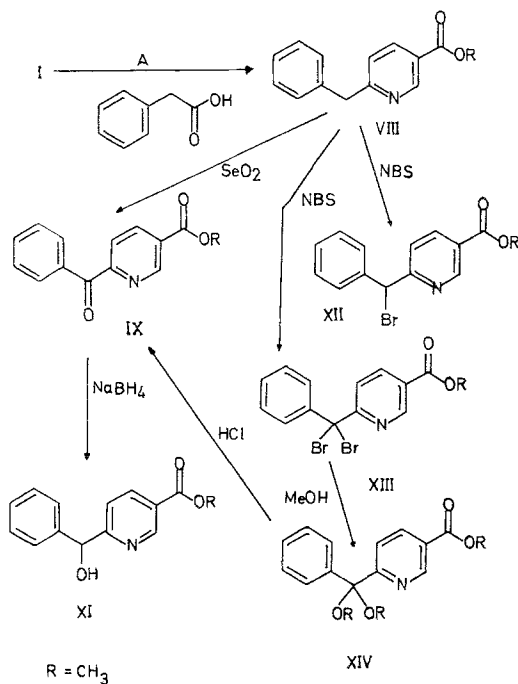


Bei keiner der bisher angeführten Umsetzungen konnte ein Angriff der aliphatischen Alkylradikale am C-2 des Nicotinsäuremethylesters (in nennenswerten Ausbeuten) beobachtet werden.

Ein weiteres Hauptaugenmerk galt der Darstellung benzylierter Nicotinsäurederivate, die ebenfalls wesentliche Ausgangskörper unserer Synthesereihe darstellen.

Die Benzylradikale wurden durch oxidative Decarboxylierung von Phenyllessigsäure erhalten. Nach Abtrennen der Ausgangsstoffe durch präp. DC bzw. durch Ausschüttelungsverfahren (siehe Exper. Teil) konnte in relativ hoher Ausbeute (52,8% d. Th.) am C-6 benzylierter Nicotinsäuremethylester (VIII) erhalten werden. Ein Angriff des Benzylradikals an C-4 konnte nur in geringem Ausmaß, an C-2 überhaupt nicht beobachtet werden.

Der Strukturbeweis erfolgte durch $^1\text{H-NMR}$, MS, IR bzw. Schmelzpunktübereinstimmung mit dem von *Scholz* und *Panizzon* durch mehrstufige Synthese dargestellten Produkt⁴.



Die Oxidation von VIII mit SeO_2 lieferte das Keton IX, das quantitativ in das Semicarbazon (X) übergeführt werden konnte.

IX wurde mit $\text{NaBH}_4/\text{MeOH}$ zu dem für uns wichtigen Alkohol **XI** reduziert.

Ähnliche Bedeutung hat auch die Bromverbindung **XII** als Schlüsselsubstanz für weitere pharmakologisch interessante Verbindungen. Zu ihrer Darstellung wurde **VIII** mit der ber. Menge *NBS* in CCl_4 umgesetzt, wobei **XII** in guter Ausbeute direkt aus dem Reaktionsgemisch auskristallisierte. Bei der Umsetzung von **VIII** mit einem Überschuß von *NBS* konnte bei erhöhter Reaktionszeit neben **XII**, der Hauptmenge, das Dibromprodukt **XIII** in Ausbeuten bis zu 40% isoliert werden.

Das Dibromid **XIII** erwies sich als äußerst reaktionsfähige Verbindung, da sie bereits bei der Reinigung durch Elution mit Methanol bei der präp. *DC* bei 20° teilweise in **XIV** übergeführt wurde. Der Versuch, **XIV** gezielt darzustellen, lieferte bei 30 Min. Erhitzen von **XIII** in Methanol das Dimethylketal in 94% Ausbeute. **XIV** läßt sich mit verdünnter HCl glatt zum Keton **IX** verseifen.

Der Versuch, **IX** durch direkte Benzoylierung von Nicotinsäureester nach der Methode von *Gardini* und *Minisci* zu erhalten⁵, lieferte jedoch neben dem erwarteten monobenzoylierten Produkt als Hauptmenge den 4,6-disubstituierten Nicotinsäureester. Interessanterweise erfolgt auch bei der radikalischen Benzoylierung des Nicotinsäuremethylesters kein Angriff der Radikale an C-2.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden auf dem Heitzischmikroskop nach *Kofler* bestimmt und sind nicht korrigiert. Die Massenspektren wurden mit einem Varian MAT 111, die IR-Spektren mit einem Perkin-Elmer-Gerät 237 aufgenommen. Die Protonenresonanzen wurden bei 60 MHz (Varian T 60) unter Verwendung von *TMS* als inn. Standard vermessen.

Vorschrift A)

Zu einer auf 30 °C erwärmten Mischung von 0,01 Mol Nicotinsäuremethylester (**I**), 0,03 Mol konz. H_2SO_4 in 30 ml H_2O , 0,001 Mol AgNO_3 und 0,05 Mol des zu decarboxylierenden Substrates wird innerhalb von 10–15 Min unter Rühren eine Lösung von 0,01 Mol Ammoniumperoxodisulfat in 5 ml H_2O zugetropft. Anschließend wird langsam auf 60 °C erwärmt. Nach Beendigung der Gasentwicklung rührt man noch 60 Min. bei 60 °C weiter, läßt auf 20° abkühlen und schüttelt die mit konz. NH_3 unter Kühlung alkalisierte Reaktionslösung 3–5mal mit CHCl_3 aus. Die vereinigten CHCl_3 -Phasen werden mit Na_2SO_4 sicc. getrocknet und im Vak. zur Trockene gebracht (ammoniakal. Phase **A**: siehe unten!).

Vorschrift B)

Zu einer auf 0 °C abgekühlten Mischung von 0,01 Mol **I**, 20 ml 2*N*- H_2SO_4 , 15 ml Eisessig und 0,03 Mol Aldehyd tropft man unter Rühren gleichzeitig 0,03 Mol *t*-Butylhydroperoxid und eine gesätt. wäbr. Lösung von 0,03 Mol FeSO_4 , wobei darauf zu achten ist, daß die Temp. stets unter 8 °C bleibt. Nach Beendigung der Zugabe rührt man noch 60 Min. bei

20° weiter und extrahiert anschließend die saure Reaktionslösung erschöpfend mit CHCl_3 . Die CHCl_3 -Phase wird über Na_2SO_4 sicc. getrocknet, abfiltriert und im Vak. zur Trockene gebracht.

6-Hydroxymethyl-3-pyridincarbonsäure-methylester (II)

a) Das durch Decarboxylierung von Bernsteinsäuremonomethylester nach A) erhaltene Reaktionsgemisch wird durch präp. Mehrfach-*DC* vom Ausgangskörper und den Nebenprodukten befreit, wobei **II** in der startnächsten Zone vorliegt. KGF₂₅₄ Merck; Benzol + Äthylacetat (7 + 3): weiße Kristalle, Schmp. (aus Äther) 75—78 °C; Ausb. 160 mg (9,6%).

$\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_3$ (167,2).

M_r (massensp.): 167.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 9,03$ (d) 1 H; 8,16 (dd) 1 H; 7,26 (d) 1 H; 4,76 (s) 2 H; 3,93 (s) 3 H; 3,38 (s) 1 H (OH).

IR (KBr): 3300 cm^{-1} ν_{OH} ; 1730 cm^{-1} $\nu_{\text{C=O}}$; 1570, 1595 cm^{-1} Pyridin.

b) Das durch Umsetzung von 0,05 Mol Methanol (an Stelle des zu decarboxylierenden Halbesters) nach A) erhaltene Reaktionsgemisch wird wie oben aufgearbeitet. Weiße Kristalle, Schmp. 75—78 °C, (nach *DC* und Mischschmelzpunkt mit **II** aus der Umsetzung a) identisch); Ausb. 340 mg (20,4%).

6-Acetoxyethyl-3-pyridincarbonsäure-methylester (III)

Man versetzt 167 mg **II** mit 4 ml Ac_2O und 4 ml Pyridin und läßt das Gemisch 6 Stdn. bei 20° stehen. Anschließend dampft man mehrmals im Vak. unter Versetzen mit Benzol ab. Weiße Kristalle; Schmp. (aus Äther) 92—93 °C, Ausb. 198 mg (94,7%).

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_4$ (209,2).

M_r (massensp.): 209.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 9,10$ (d) 1 H; 8,22 (dd) 1 H; 7,36 (d) 1 H; 5,26 (s) 2 H; 3,93 (s) 3 H; 2,16 (s) 3 H.

3-Methoxycarbonylpyridin-propionsäure (IV)

a) Die bei der Darstellung von **II** mit Bernsteinsäuremonomethylester nach Vorschrift A) anfallende ammoniakal. Phase A wird mit 2*N*- H_2SO_4 auf pH 1 gebracht und mit CHCl_3 erschöpfend extrahiert. Nach dem Trocknen der CHCl_3 -Lösung mit Na_2SO_4 sicc. wird filtriert und im Vak. abgedampft. Weiße Kristalle; Schmp. (aus Methanol) 192—194 °C (Zers.), Ausb. 410 mg (19,6%).

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_4$ (209,2).

M_r (massensp.): 209.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 8,96$ (s) 1 H; 8,55 (d) 1 H; 7,30 (d) 1 H; 2,93 (s) 3 H; 3,30 (m) 2 H; 3,63 (m) 2 H.

IR (KBr): 1725 cm^{-1} $\nu_{\text{C=O}}$ (Ester); 2450, 1900, 1700 und 1270 cm^{-1} charakt. Pyridincarbonsäureschwingungen⁶.

b) Die nach A) erhaltene Reaktionslösung bei der Umsetzung mit 0,05 Mol Bernsteinsäure wird einige Stdn. kühlgestellt und der Hauptteil der überschüss. Bernsteinsäure abfiltriert. Das Filtrat wird mit konz. NH_3 alkalisiert und 3mal mit CHCl_3 ausgeschüttelt. Die verbleibende

wäbr. Lösung wird mit 2*N*-H₂SO₄ auf pH 1 gebracht und mit CHCl₃ kontinuierlich extrahiert. Nach dem Trocknen mit Na₂SO₄ sicc. wird filtriert und im Vak. zur Trockene gebracht. Weiße Kristalle (aus Methanol) nach DC, Mischschmelzpunkt, ¹H-NMR-Spektrum und Massenspektrum identisch mit IV aus der Umsetzung mit Bernsteinsäuremonomethylester a); Ausb. 600 mg (28,7%).

3-Methoxycarbonylpyridin-buttersäure (V)

Die nach Decarboxylierung und Umsetzung von 0,05 Mol Glutarsäure nach A) erhaltene Reaktionslösung wird nach dem Abkühlen auf 20 °C filtriert und wie oben beschrieben aufgearbeitet.

Gelbliche Kristalle; Schmp. (aus Methanol/H₂O) 157—160 °C, Ausb. 610 mg (27,4%).

C₁₁H₁₃NO₄ (223,2).

M_r (massensp.) 223.

¹H-NMR (CD₃OD): δ = 8,96 (s) 1 H; 8,56 (d) 1 H; 7,30 (d) 1 H; 3,93 (s) 3 H; 3,12 (m) 2 H; 2,39 (m) 2 H; 1,98 (m) 2 H.

IR (KBr): 1725 cm⁻¹ ν_{C=O} (Ester), 2450, 1900, 1705 und 1270 cm⁻¹ charakt. Pyridincarbonsäureschwingungen⁶.

4-(3-Oxobutyl)-3-pyridincarbonsäure-methylester (VI)

Das durch Decarboxylierung von Lävulinsäure nach A) erhaltene Reaktionsgemisch wird durch präp. Mehrfach-DC vom Ausgangskörper und den Nebenprodukten befreit, wobei VI in der startnächsten Zone vorliegt.

KGF₂₅₄ Merck; Benzol + Äthylacetat (7 + 3); Ausb. 250 mg (12,1%) VI, farbloses Öl.

C₁₁H₁₃NO₃ (207,2).

M_r (massensp.): 207.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 8,93 (s) 1 H; 8,48 (d) 1 H; 7,18 (d) 1 H; 3,93 (s) 3 H; 2,65—3,38 (m) 4 H; 2,18 (s) 3 H.

Semicarbazon von VI (VII)

VII, weiße Kristalle; Schmp. (aus Äthanol/Wasser) 189—191 °C.

C₁₂H₁₆N₄O₃ (264,3).

M_r (massensp.): 264.

IR (KBr): 3460 bzw. 3200 cm⁻¹ ν_{N-H}, 1715 cm⁻¹ ν_{C=O} (Nicotinsäureester), 1675 cm⁻¹ ν_{C=N} (C=O), 1596, 1572 Pyridin.

6-Benzyl-3-pyridincarbonsäure-methylester (VIII)

Das durch Decarboxylierung und Umsetzung von Phenyllessigsäure nach A) erhaltene Rohprodukt wird durch Variante a) oder b) von den Ausgangsstoffen bzw. Nebenprodukten befreit.

a) Präp. DC: KGF₂₅₄ Merck; Benzol + Äthylacetat (7 + 3): *R_f* = 0,44, Ausb. 650 mg (28,6%) VIII.

b) Die nach A) erhaltene CHCl₃-Lösung wird durch Ausschütteln mit wenig 1*N*-H₂SO₄ von I befreit (DC-Kontrolle) und anschließend so oft mit kleinen Mengen 1*N*-H₂SO₄ ausgeschüttelt, bis VIII quantitativ aus der CHCl₃-Phase entfernt ist (DC-Kontrolle). Die saure, wäbr. Lösung

wird mit konz. NH_3 alkalisiert und mit CHCl_3 ausgeschüttelt; die org. Phase wird mit Na_2SO_4 sicc. getrocknet, filtriert und im Vak. zur Trockene gebracht: **VIII**, weiße Kristalle; Schmp. (aus Methanol/ H_2O) 80—81 °C, Ausb. 1,2 g (52,8%).

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (227,3).

M_r (massensp.): 227.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 9,06$ (d) 1 H; 8,10 (dd) 1 H; 7,20 (m) 6 H; 4,19 (s) 2 H; 3,93 (s) 3 H.

IR (KBr): 1715 cm^{-1} $\nu_{\text{C=O}}$.

6-Benzoyl-3-pyridincarbonsäure-methylester (**IX**)

Eine Suspension von 277 mg SeO_2 (2,5 mMol) in 12,5 ml Eisessig wird unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 567 mg **VIII** (2,5 mMol) in 12,5 ml Eisessig versetzt und 60 Min. unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird heiß filtriert und im Vak. eingedampft; der weiße Rückstand wird in Äther gelöst, filtriert und das Filtrat im Vak. eingedampft. **IX**; weiße Nadeln, Schmp. (aus Äther) 110 °C, Ausb. 450 mg (74,8%).

$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ (241,2).

M_r (massensp.): 241.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 9,15$ (d) 1 H; 8,36 (dd) 1 H; 7,95 (m) 3 H; 7,40 (m) 3 H; 3,93 (s) 3 H.

IR (KBr): 1735 cm^{-1} $\nu_{\text{C=O}}$ (Ester); 1675 cm^{-1} $\nu_{\text{C=O}}$.

Semicarbazon von **IX** (**X**)

Weißer Nadeln, Schmp. 219—222 °C (Zers.).

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$ (298,3).

M_r (massensp.): 298.

IR (KBr): 3420 bzw. 3200 cm^{-1} : $\nu_{\text{N-H}}$, 1730 bzw. 1710 cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$.

6-(α -Hydroxybenzyl)-3-pyridincarbonsäure-methylester (**XI**)

Zu einer Lösung von 241 mg **IX** in 60 ml Methanol gibt man unter Rühren 24 mg NaBH_4 und erhitzt 60 Min. unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen säuert man mit 2N- H_2SO_4 an, setzt 50 ml H_2O zu und dampft das Methanol im Vak. ab. Anschließend alkalisiert man die wäbr. Lösung mit konz. NH_3 und schüttelt sie mit CHCl_3 aus. Die CHCl_3 -Phasen werden vereinigt, mit Na_2SO_4 sicc. getrocknet, filtriert und im Vak. eingedampft. **XI**, weiße Kristalle, Schmp. (aus Äther) 98—99 °C, Ausb. 222 mg (91,4%).

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ (243,3).

M_r (massensp.): 243.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 9,04$ (d) 1 H; 8,10 (dd) 1 H; 7,21 (m) 6 H; 5,75 (d) 1 H; 4,92 (d) 1 H (OH); 3,93 (s) 3 H.

IR (KBr): 3250 cm^{-1} $\nu_{\text{O-H}}$, 1730 cm^{-1} $\nu_{\text{C=O}}$.

6-(α -Brombenzyl)-3-pyridincarbonsäure-methylester (**XII**)

2,27 g (0,01 Mol) **VIII** werden in 100 ml CCl_4 gelöst, mit 2,14 g N-Bromsuccinimid (0,012 Mol) und 20 mg Dibenzoylperoxid versetzt und unter kräftigem Rühren 4—5 Std. unter Rückfluß erhitzt. Die erkaltete

Lösung wird filtriert und im Vak. eingedampft. Weiße Nadeln, Schmp. (aus Äther) 83—84 °C, Ausb. 2,7 g (88,2%) **XII**.

$C_{14}H_{12}NO_2Br$ (306,1).

MS: m/e 274, 276 ($M^+ - OCH_3$), 226 ($M^+ - Br$).

1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 9,13$ (d) 1 H; 8,22 (dd) 1 H; 7,18—7,60 (m) 6 H; 6,21 (s) 1 H; 3,93 (s) 3 H.

6-(α,α -Dibrombenzyl)-3-pyridincarbonsäure-methylester (XIII)

2,27 g (0,01 Mol) **VIII** werden in 100 ml CCl_4 gelöst, mit 8,90 g N-Bromsuccinimid (0,05 m) und 20 mg Dibenzoylperoxid versetzt und unter kräftigem Rühren etwa 15 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die erkaltete Lösung wird filtriert und im Vak. eingedampft. Abtrennung von **XIII** aus dem Reaktionsgemisch durch präp. DC: KGF₂₅₄ Merck; Benzol + Äthylacetat (95 + 5), $R_f = 0,49$. Weiße Nadeln, Schmp. (aus Petroläther [50—75°]) 82—84 °C, Ausb. 1,56 g (40,5%).

$C_{14}H_{11}NO_2Br_2$ (385,1).

MS: m/e 352, 354, 356 ($M^+ - OCH_3$); 304, 306 ($M^+ - Br$); 225 ($M^+ - 2 Br$).

1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 9,18$ (d) 1 H; 8,25 (dd) 1 H; 7,20—7,85 (m) 6 H; 3,93 (s) 3 H.

6-(α,α -Dimethoxybenzyl)-3-pyridincarbonsäure-methylester (XIV)

385 mg **XIII** werden in 100 ml Methanol 30 Min. unter Rückfluß erhitzt; dann wird im Vak. eingedampft. Weiße Kristalle, Schmp. (aus Äther/Petroläther [50—75°]) 100—102 °C, Ausb. 270 mg (94,1%).

$C_{16}H_{17}NO_4$ (287,3).

M_r (massensp.): 287.

1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 9,09$ (d) 1 H; 8,20 (dd) 1 H; 7,18—7,80 (m) 6 H; 3,93 (s) 3 H; 3,20 (s) 6 H.

4,6-Dibenzoyl-3-pyridincarbonsäure-methylester (XV)

Das durch Umsetzung von 0,01 Mol **I** mit Benzaldehyd nach Vorschrift B erhaltene Rohprodukt wird mit H_2O und Äthanol versetzt und im Vak. zur Trockene gebracht; aus Äthanol gelbe Kristalle (**XV**), Schmp. 160 bis 162 °C, Ausb. 710 mg (20,6%).

$C_{21}H_{15}NO_4$ (345,3).

M_r (massensp.): 345.

1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 9,30$ (s) 1 H; 7,34—8,17 (m) 11 H; 3,77 (s) 3 H.

Aus der äthanol. Mutterlauge kristallisiert nach längerem Stehen im Kühlschrank **IX** aus, das sich mit dem bei der Selendioxidoxidation von **VIII** erhaltenen **IX** als identisch erwies; Ausb. 361 mg (15%).

Für die Aufnahme der Massenspektren danken wir Herrn Dr. G. Hanel, für die der IR-Spektren Frau Ing. M. Thimler.

Literatur

¹ F. Minisci, *Synthesis* **1973**, 1.

² A. Clerisci, F. Minisci und O. Porta, *Tetrahedron* **30**, 4201, 4203 (1974).

- ³ *I. Matsumoto und J. Yoshizawa*, Japan. Kokai 7329, 783 (1973), Appl. 7163, 265 (1971); *Y. Langlois und P. Potier*, Tetrahedron **31**, 419—422 (1975).
- ⁴ *K. Scholz und L. Panizzon*, Helv. Chim. Acta **37**, 1605 (1954).
- ⁵ *G. Gordini und F. Minisci*, J. Chem. Soc. **1970**, 929.
- ⁶ *K. Nakanishi*, Infrared absorption spectroscopy. Nankodo Company Limited 1962, 194.

Korrespondenz und Sonderdrucke:

Prof. Dr. M. Pailer
Pharmazeutisch-Chemisches Institut
Universität Wien
Währinger Straße 10
A-1090 Wien
Österreich