

BESTIMMUNG DER STELLUNG VON O-SUBSTITUENTEN BEI 1,8-DIHYDROXY-ANTHRACHINON-DERIVATEN MIT HILFE DER NMR-SPEKTROSKOPIE

W. STEGLICH und W. LÖSEL

Organisch-Chemisches Institut der Technischen Hochschule München

(Received in Germany 7 May 1969; Received in the UK for publication 19 May 1969)

Zusammenfassung—Die beim Vergleich der NMR-Spektren per-trimethylsilylierter und -acetylierter Polyhydroxy-anthrachinone auftretenden Unterschiede in den chemischen Verschiebungen der Aromatenprotonen ("Acylierungs-Verschiebungen") gestatten die Festlegung der Stellung von O-Alkyl- und -Glykosyl-Substituenten bei 1,8-Dihydroxy-anthrachinon-Derivaten. Die Methode wird zur Strukturermittlung von Dermorubin-methylester, Physcionin und einem natürlich vorkommenden Dermocybin-glucosid angewandt.

Abstract—The differences in chemical shifts for corresponding aromatic protons in the NMR spectra of per-trimethylsilylated and per-acetylated polyhydroxyanthraquinone derivatives ("acylation shifts") are useful parameters for determining the position of O-alkyl or O-glycosyl substituents in 1,8-dihydroxy-anthraquinone derivatives. The method is used for the structure determination of dermorubin methyl ester, physcionin and a naturally occurring dermocycin glucoside.

VIELE natürliche Anthrachinone enthalten eine 1,8-Dihydroxy-Gruppierung.¹ Ist eine der beiden Hydroxygruppen veräthert oder glykosidiert, so bereitet die sichere Lagebestimmung des Substituenten oft Schwierigkeiten. Wir beschreiben im Folgenden eine Methode, mit der das Problem ohne Substanzverlust gelöst werden kann.

Als Grundlage dient die allgemein bekannte Tatsache, dass Aromatenprotonen-Signale im NMR-Spektrum von Phenolen bei der Acylierung nach niederem Feld verschoben werden. Die Verschiebung beträgt für *o*-Protonen im Mittel -0.25 , für *p*-Protonen -0.20 und für *m*-Protonen 0.00 ppm.² Liegen mehrere Hydroxygruppen vor, so sind die Verschiebungen bei der Acylierung annähernd additiv. Man kann daher aus der Grösse der "Acylierungs-Verschiebungen" partiell alkylierter oder glykosidierter Polyphenole Rückschlüsse auf die Stellung der O-Substituenten ziehen. Dieses Prinzip wurde bereits von Massicot und Mitarbeitern³ bei Flavonoiden aufgezeigt.

Zur Bestimmung der Acylierungs-Verschiebungen haben wir einige Polyhydroxy-anthrachinone der Partialstruktur I in Form ihrer Trimethylsilyläther⁴ und Acetate NMR-spektroskopisch vermessen (Tabellen 1 und 2). Die Trimethylsilylierung

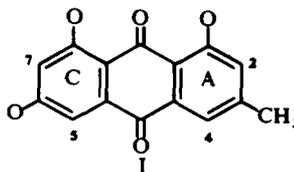


TABELLE 1. NMR-SPEKTREN EINIGER PER-TRIMETHYLSILYLIERTER POLYHYDROXY-ANTHRACHINONE (IN CCl_4)^a

Anthrachinon	H-2 ^a	H-4 ^a	H-5 ^b	H-7 ^b	O-CH ₃	C-CH ₃	Si-CH ₃
1,6,8-Trihydroxy-3-methyl- (Emodin) ⁵	6.80	7.53	7.18	6.46	—	2.38	0.31, 0.33, 0.34
1,8-Dihydroxy-6-methoxy- 3-methyl-(Physcion) ³⁻⁷	6.84	7.53	7.21	6.50	3.86	2.38	
1,5,8-Trihydroxy-6-methoxy- 3-methyl-(Xanthorin) ⁸	6.81	7.53	—	6.48 (s)	3.82	2.37	
1,7,8-Trihydroxy-6-methoxy- 3-methyl-(Dermoglaucin) ^{7,9}	6.78	7.53	7.31 (s)	—	3.94	2.35	0.24, 0.27, 0.33
1,5,7,8-Tetrahydroxy-6-methoxy- 3-methyl-(Dermocybin) ^{7,9}	6.76	7.48	—	—	3.75	2.40	0.25, 0.27, 0.30, 0.33
1,6-Dihydroxy-8-methoxy- 3-methyl-2-methoxycarbonyl- (Dermolutein-methylester) ⁹	—	7.58 (s)	7.11	6.60	3.86, 3.88	2.32	

^a Verbreitertes Singulett, wenn nicht anders angegeben.

^b Dublett ($J = 2.5$ Hz), wenn nicht anders angegeben.

* Alle Spektren wurden mit einem Varian A-60 aufgenommen. Angegeben sind die chemischen Verschiebungen δ in ppm gegen Tetramethylsilan ($\delta = 0.00$).

TABELLE 2. NMR-SPEKTREN EINIGER PER-ACETYLIERTER POLYHYDROXY-ANTHRACHINONE (IN CDCl₃)*

Anthrachinon	H-2 ^a	H-4 ^b	H-5 ^b	H-7 ^b	O-CH ₃	C-CH ₃
1,6,8-Trihydroxy-3-methyl- (Emodin)	7.24	8.03	7.98	7.26	—	2.36, 2.43, 2.48
1,8-Dihydroxy-6-methoxy- 3-methyl-(Physcion) ¹⁰	7.24	8.03	7.69	6.92	3.96	2.44, 2.49
1,5,8-Trihydroxy-6-methoxy- 3-methyl-(Xanthorin)	7.16	7.88	—	6.92 (s)	3.93	2.43, 2.47
1,7,8-Trihydroxy-6-methoxy- 3-methyl-(Dermoglaucin)	7.18	7.98	7.73 (s)	—	4.01	2.34, 2.42, 2.44, 2.48
1,5,7,8-Tetrahydroxy-6-methoxy- 3-methyl-(Dermocycin)	7.17	7.86	—	—	3.96	2.36, 2.38, 2.41, 2.44, 2.48
1,6-Dihydroxy-8-methoxy- 3-methyl-2-methoxycarbonyl- (Dermolucin-methyl-ester)	—	8.03 (s)	7.62	7.10	3.97, 3.99	2.38, 2.45, 2.49
1-Hydroxy-6,8-dimethoxy-3-methyl (α -Methyl-physcion) ^{11,12}	7.18	7.96	~7.36	6.77	3.93	2.45

* Verbreitertes Singulett, wenn nicht anders angegeben;

^b Dublett ($J = 2.5$ Hz), wenn nicht anders angegeben.

^c Infolge geringer Substanzmenge etwas ungenauere Werte.

* Alle Spektren wurden mit einem Varian A-60 aufgenommen. Angegeben sind die chemischen Verschiebungen δ in ppm gegen Tetramethylsilan ($\delta = 0.00$).

ist vorteilhaft, da dabei CCl_4 -lösliche Derivate entstehen, ohne dass sich die Si—CH₃-Signale im Spektrum störend bemerkbar machen.¹³

Wie Tabelle 1 zeigt, weichen die Aromatenprotonen-Signale der verschiedenen Trimethylsilyl-Derivate in ihren chemischen Verschiebungen nur wenig voneinander ab. Vergleicht man dagegen die Acetat-Spektren (Tabelle 2), so findet man je nach Anzahl der vorhandenen O-Methylgruppen charakteristische Unterschiede in der Lage der H-5 und H-7-Signale. Besonders deutlich werden diese Unterschiede beim Vergleich der Acylierungs-Verschiebungen Δ_{Ac} *, die in Tabelle 3 zusammengefasst sind.

TABELLE 3. ACYLIERUNGS-VERSCHIEBUNGEN Δ_{Ac} * EINIGER POLYHYDROXY-ANTHRACHINONE (in ppm)

Anthrachinon	H-2	H-4	H-5	H-7
1,6,8-Trihydroxy-3-methyl-(Emodin)	-0.44	-0.50	-0.80	-0.80
1,8-Dihydroxy-6-methoxy-3-methyl (Physcion)	-0.40	-0.50	-0.48	-0.42
1,5,8-Trihydroxy-6-methoxy-3-methyl- (Xanthorin)	-0.35	-0.35	—	-0.44
1,7,8-Trihydroxy-6-methoxy-3-methyl- (Dermoglaucin)	-0.40	-0.45	-0.42	—
1,5,7,8-Tetrahydroxy-6-methoxy- 3-methyl-(Dermocybin)	-0.41	-0.38	—	—
1,6-Dihydroxy-8-methoxy-3-methyl- 2-methoxycarbonyl-(Dermolutein- methylester)	—	-0.45	-0.51	-0.50
1-Hydroxy-6,8-dimethoxy-3-methyl (α -Methyl-physcion)*	-0.34	-0.43	-0.15	-0.27

* Bezogen auf Bis-trimethylsilyl-physcion.

* $\Delta_{\text{Ac}} = \delta\text{H}_{\text{arom}}(\text{Per-trimethylsilyl-anthrachinon}) - \delta\text{H}_{\text{arom}}(\text{Per-acetyl-anthrachinon})$.

Danach können für Anthrachinone der Partialstruktur I folgende Regeln aufgestellt werden:

1. Enthält Ring C eine 1,3-Dihydroxy-Gruppierung, so betragen die Δ_{Ac} für die *o*-Protonen etwa -0.8 ppm (Abb. 1, a).

2. Liegt eine 1-Hydroxy-3-methoxy- oder 3-Hydroxy-1-methoxy-Gruppierung vor, so verringern sich die Δ_{Ac} auf etwa -0.4-0.5 ppm (Abb. 1 b and c).

3. Für die 1-Hydroxy-3-methyl-Gruppierung werden Δ_{Ac} von -0.3-0.5 ppm beobachtet (Abb. 1, d).

Die für die verschiedenen Strukturelemente charakteristischen Δ_{Ac} sind in Abb. 1 angegeben. Ihre Kenntnis gestattet eine eindeutige Festlegung der Stellung von O-Substituenten bei 1- oder 8-monosubstituierten Polyhydroxy-anthrachinonen I.

Die Grösse von Δ_{Ac} wird in erster Linie von den *o*- und *p*-ständigen Hydroxygruppen bestimmt, doch machen sich auch Einflüsse über die Carbonylgruppen

* $\Delta_{\text{Ac}} = \delta\text{H}_{\text{arom}}(\text{Per-trimethylsilyl-anthrachinon}) - \delta\text{H}_{\text{arom}}(\text{Per-acetyl-anthrachinon})$.

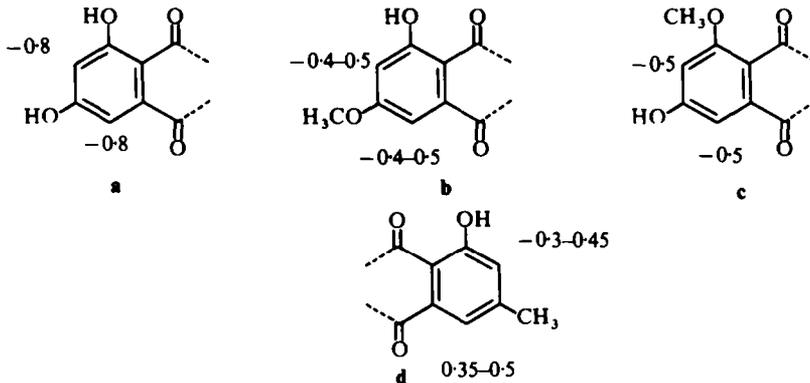
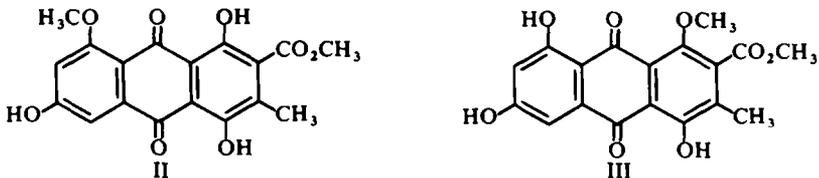


ABB. 1 Acylierungs-Verschiebungen Δ_{Ac} für verschiedene Strukturelemente von Polyhydroxy-anthraquinonen der Partialstruktur I (in ppm)

hinweg bemerkbar. So werden beim 1-Hydroxy-6,8-dimethoxy-3-methyl-anthraquinon Acylierungs-Verschiebungen der 5- und 7-Protonen von $-0,15$ und $-0,27$ ppm beobachtet, und beim Emodin zeigen die 5- und 7-Protonen höhere Δ_{Ac} als die 2- und 4-Protonen im 1,3-Dihydroxy-anthraquinon ($-0,73$ und $-0,66$ ppm).^{*} In 5-Hydroxy-anthraquinonen wie Xanthorin oder Dermocybin tritt dagegen eine deutliche Verringerung von Δ_{Ac} für die 4-Protonen auf. Die dadurch bedingten Schwankungen der Δ_{Ac} gehen jedoch bei den von uns untersuchten Anthraquinonen der Partialstruktur I nicht über die in Abb. 1 angegebenen Grenzen hinaus.

Als Beispiel für die Anwendung der Methode sei die Konstitutionsermittlung des Dermorubin-methylesters genannt, für den auf Grund chemischer und spektroskopischer Untersuchungen nur die Strukturen II oder III in Frage kommen.⁹ Die Acylierungs-Verschiebungen für die 5- und 7-Protonen betragen $-0,44$ und $-0,49$ ppm,[†] was nur mit Struktur II in Übereinstimmung ist.



Besonders wünschenswert ist eine allgemeine Methode zum Beweis der Stellung des Zuckerrestes bei Polyhydroxy-anthraquinon-1 oder 8-glykosiden. Bisher wurden die Glykoside dazu meist methyliert, sauer hydrolysiert und an der Struktur der entstehenden O-Methyl-aglykone erkannt.¹⁴⁻¹⁷ Als wesentlich einfacheres Verfahren bietet sich hierfür die Bestimmung der Acylierungs-Verschiebungen an.

Ausgangspunkt unserer Untersuchungen war dabei das aus *Dermocybe sanguinea* isolierte Emodin-1-mono- β -D-glucosid, dessen Struktur durch Abbaureaktionen eindeutig gesichert ist.¹⁷ Es erwies sich als verschieden von einem bereits von Mühlemann¹⁸ synthetisierten und von Hörhammer, Wagner und Mitarbeitern aus *Rheum*

* NMR-Spektren: 1,3-Bis-trimethylsilyloxy-anthraquinon (in CCl_4): $\delta = 6,51, 7,32$ (jeweils d, $J = 2,5$ Hz); 1,3-Diacetoxy-anthraquinon (in CDCl_3): $\delta = 7,24, 7,98$ ppm (jeweils d, $J = 2,5$ Hz).

† NMR-Spektren: Tris-trimethylsilyl-dermorubin-methylester (in CCl_4): $\delta = 6,54, 7,04$ ppm (jeweils d, $J = 2,5$ Hz); Triacetyl-dermorubin-methylester (in CDCl_3): $\delta = 7,03, 7,48$ ppm (jeweils d, $J = 2,5$ Hz).

TABELLE 4. NMR-SPEKTREN EINIGER PER-ACETYLIERTER POLYHYDROXY-ANTHRACHINON-GLUCOSIDE DER PARTIALSTRUKTUR I (IN CDCl_3)*

Per-acetyliertes Anthrachinon-glucosid	H-2 ^a	H-4 ^a	H-5 ^b	H-7 ^b	O—CH ₃	C—CH ₃
Emodin-1-mono- β -D-glucosid ¹⁷	~ 7.35	7.88	7.97	7.29	—	2.08, 2.12, 2.37, 2.49, 2.56
Emodin-8-mono- β -D-glucosid ¹⁸⁻²⁰	7.23	7.97	7.76	7.31	—	2.06, 2.09, 2.11, 2.34, 2.47, 2.52
Emodin-6-mono- β -D-glucosid ¹⁸	7.19	7.91	7.54	6.98	—	2.08 (breit), 2.49, 2.51
Physcion-8-mono- β -D-glucosid (Physcionin) ^{19, 21}	7.15	7.90	7.42	6.94	3.90	2.05, 2.08, 2.12, 2.45, 2.52
Dermocybin-1-mono- β -D-glucosid ¹⁷	7.24	7.70	—	—	3.97	2.38, 2.45, 2.50, 2.53

* Verbreitertes Singulett.

^b Dublett, $J = 2.5$ Hz.

* Alle Spektren wurden mit einem Varian A-60 aufgenommen. Angegeben sind die chemischen Verschiebungen δ in ppm gegen Tetramethylsilan ($\delta = 0.00$).

palmatum var. *tangut*.¹⁹ und *Rhamnus Purshiana*²⁰ isolierten Emodin-1 oder 8-mono- β -D-glucosid, dessen Zuckerrest daher in 8-Stellung sitzen muss. Die NMR-Daten der Hexaacetate beider Glucoside sind aus Tabelle 4 ersichtlich. Um mit möglichst wenig NMR-Messungen auszukommen, wurden die Acylierungs-Verschiebungen Δ'_{Ac} * der Glykoside generell aus den Spektren der per-acetylierten Glykoside und per-trimethylsilylierten Aglykone (Tabelle 1) ermittelt.

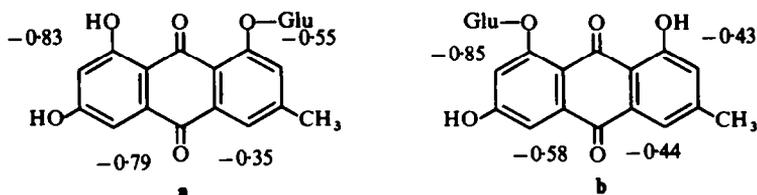


ABB. 2 Acylierungs-Verschiebungen Δ'_{Ac} beim Emodin-1 (a) und 8-mono- β -D-glucosid (b) (in ppm).

Aus den Acylierungs-Verschiebungen der Emodin-1 und 8-glucoside (Abb. 2) ergibt sich, dass

1. die Δ'_{Ac} in den nicht glykosidierten Ringen gut mit den in Abb. 1 angegebenen Werten übereinstimmen, und dass
2. ein 1- oder 8- β -Glucopyranosyloxy-Rest daran erkannt werden kann, dass die *o*-Protonen um 0.20–0.25 ppm grössere Δ'_{Ac} zeigen als die *p*-Protonen.

Damit ist eine eindeutige Lagebestimmung des Zuckers möglich.

Auch für das Emodin-6-mono- β -D-glucosid¹⁸ (Abb. 3) gilt Regel 1, während der Zuckerrest hier einen viel geringeren Einfluss auf die Δ'_{Ac} der Protonen 5 und 7 ausübt als im 8-Glucosid. Da die Δ'_{Ac} in erster Linie von den räumlichen Anisotropie-Effekten der Tetraacetyl- β -glucopyranosyl-Reste beeinflusst werden, ist ihre unterschiedliche Grösse bei den 1 (bzw. 8)- und 6-Glucosiden leicht zu verstehen. Ob daneben auch noch die Art des Zuckers und die Konfiguration des anomeren Zentrums eine Rolle spielt, bleibt zu untersuchen.

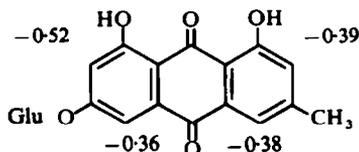


ABB. 3 Acylierungs-Verschiebungen Δ'_{Ac} beim Emodin-6-mono- β -D-glucosid (in ppm).

Um die Brauchbarkeit unserer Methode zu testen, haben wir Physcionin,¹⁹ ein Physcion-mono- β -D-glucosid²¹ mit bisher unbekannter Stellung des Zuckerrestes untersucht. Aus den in Abb. 4 angegebenen Acylierungs-Verschiebungen folgt sofort, dass der Zucker an O-8 sitzt. Entscheidend für diese Zuordnung sind die "normalen" Δ'_{Ac} der Protonen 2 und 4 (vgl. α -Methyl-physcion, Tabelle 3) und die charakteristischen Unterschiede der Δ'_{Ac} im Ring C [Δ'_{Ac} (H-5) \ll Δ'_{Ac} (H-7)].

Bei dem aus *Dermocybe sanguinea* isolierten Dermocybin-mono- β -D-glucosid¹⁷

* $\Delta'_{Ac} = \delta H_{arom}$ (Per-trimethylsilyl-aglykon) - δH_{arom} (Per-acetyl-glykosid).

(Abb. 4) beweisen die unterschiedlichen Δ'_{Ac} der Protonen 2 und 4 die Glykosidierung von O-1.

Die angeführten Beispiele zeigen, dass mit Hilfe der Acylierungs-Verschiebungen die Stellung des Zuckers bei Polyhydroxy-anthrachinon-(1 oder 8)-glykosiden der Partialstruktur I bewiesen werden kann, wenn man das NMR-Spektrum des per-acetylierten Glykosids und per-trimethylsilylierten Aglykons kennt.

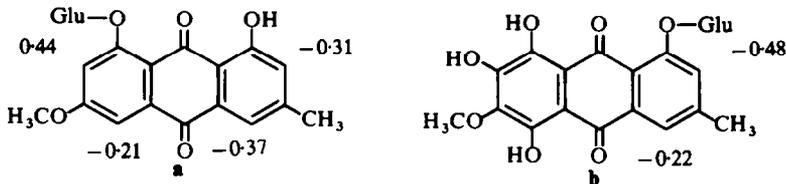


ABB. 4 Acylierungs-Verschiebungen Δ'_{Ac} beim Physcionin (a) und Dermocybin-1-mono- β -D-glucosid (b) (in ppm).

EXPERIMENTELLER TEIL

Emodin, Dermoglucin, Dermocybin, Dermolutein, Dermorubin, Emodin-1-mono- β -D-glucosid und Dermocybin-1-mono- β -D-glucosid wurden aus *Dermocybe sanguinea* isoliert,^{7,9,17} Physcion und Xanthorin aus *Xanthoria elegans*.⁸ Veresterung von Dermolutein und Dermorubin mit methanolischer Salzsäure lieferte die Methylester.⁹ Zur Synthese von α -Methyl-physcion,^{17,22} Emodin-6-mono- β -D-glucosid¹⁸ und Physcionin²¹ wurden die zitierten Verfahren verwendet.

Emodin-8-mono- β -D-glucosid (modifizierte Synthese nach Lit.¹⁸).

6-Benzoyl-emodin-8-mono- β -D-glucosid-tetraacetat. Eine Lösung von 2.5 g 6-Benzoyl-emodin¹⁸ und 5 g Acetobromglucose in 50 ml absolutem Chinolin und 50 ml Benzol wurde mit 1.2 g Silberoxid (Fluka, Basel) 3 Tage gerührt. Aufnahmen des Reaktionsgemischs in Benzol, Ausschütteln mit 0.1n HCl und Wasser, Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen i. Vak. lieferte einen kristallisierten Rückstand. Nach Chromatographie an Kieselgel (Eluent: Essigester) und Umkristallisation aus Äthanol 2.8 g (60%), gelbe Nadeln vom Schmp. 229–230° [$\text{C}_{36}\text{H}_{32}\text{O}_{15}$ (704.7) Ber: C, 61.36; H, 4.59. Gef: C, 61.71; H, 4.77%].

Emodin-8-mono- β -D-glucosid. 1 g der vorstehend erhaltenen Verbindung wurde mit 0.5 g KOH in 0.5 l Methanol 3 Min. zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten und Ansäuern mit Eisessig wurde eingedampft und der Rückstand an Polyamid chromatographiert (Eluent: Äthanol). Die im UV orangerot fluoreszierenden Fraktionen wurden gesammelt, 0.570 g (93%). Aus Eisessig/Äthanol Schmp. 186°, Lit.¹⁸ 193.5–195°, Lit.¹⁹ 189–190°. Acetylierung mit Acetanhydrid/Natriumacetat lieferte das 1,6-Diacetyl-emodin-8-mono- β -D-glucosid-tetraacetat, Schmp. 223° (aus Eisessig/Äthanol) [$\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{O}_{16}$ (684.6) Ber: C, 57.90; H, 4.72. Gef: C, 58.09; H, 4.80], Schmp. Lit.²⁰ 203–205°.

Allgemeine Vorschrift zur Per-trimethylsilylierung.^{4,13} 0.02–0.1 g Polyhydroxy-anthrachinon werden in 2 ml abs. Pyridin und 1 ccm Hexamethyldisilazan 1–2 Stdn. auf 80° erwärmt. Der nach Eindampfen i. Vak. und zweimaligem Nachdestillieren von CCl_4 verbleibende Rückstand wird in CCl_4 zur Messung gebracht.

Allgemeine Vorschrift zur Per-acetylierung. 0.02–0.1 g Polyhydroxy-anthrachinon oder Anthrachinon-glykosid werden mit 0.1 g wasserfreiem Natriumacetat und 20 ml Acetanhydrid 2–3 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Abdest. i. Vak. wird zweimal mit Äthanol nachdestilliert, der Rückstand zwischen Chloroform und Wasser verteilt und das nach Eindampfen der organischen Phase zurückbleibende Acetat aus Äthanol oder Eisessig/Äthanol umkristallisiert.

Danksagung—Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die grosszügige finanzielle Unterstützung dieser Arbeit. Fräulein A. K. Probst sind wir für die Aufnahme der NMR-Spektren zu Dank verpflichtet.

LITERATUR

- ¹ Vgl. R. H. Thomson, *Naturally Occurring Quinones*. Butterworth, London (1957); W. Karrer, *Konstitution und Vorkommen der organischen Pflanzenstoffe*. Birkhäuser, Basel (1958).
- ² J. A. Ballantine und C. T. Pillinger, *Tetrahedron* **23**, 1691 (1961).

- ³ J. Massicot, J.-P. Marthe und S. Heitz, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2712 (1963).
- ⁴ T. Furuya, S. Shibata und H. Iizuka, *J. Chromatography* **21**, 116 (1966).
- ⁵ A. W. K. Chan und W. D. Crow, *Austral. J. Chem.* **19**, 1701 (1966).
- ⁶ E. Ritchie und W. C. Taylor, *Tetrahedron Letters* 1431 (1964).
- ⁷ W. Steglich und V. Austel, *Ibid.* 3077 (1966).
- ⁸ W. Steglich, W. Lösel und W. Reininger, *Ibid.* 4719 (1967).
- ⁹ W. Steglich, W. Lösel und V. Austel, *Chem. Ber.* in Vorbereitung.
- ¹⁰ M. Piattelli und M. Giudici de Nicola, *Phytochemistry* 1183 (1968).
- ¹¹ O. Hesse, *J. Prakt. Chem.* **57**, 409 (1898).
- ¹² A. Mahmoodian und C. E. Stickings, *Biochem. J.* **92**, 369 (1964).
- ¹³ A. C. Weiss, Jr., R. E. Lundin und D. J. Stern, *Tetrahedron Letters* 513 (1964); T. J. Mabry, J. Kagan und H. Rösler, *Phytochemistry* 177 (1965).
- ¹⁴ A. C. Bellaart und C. Koningsberger, *Recueil Trav. Chim.* **79**, 285 (1960).
- ¹⁵ A. C. Bellaart, *Pharmac. Weekbl.* **97**, 105 (1962); A. C. Bellaart, *Chem. Ber.* **99**, 2271 (1966).
- ¹⁶ L. Hörhammer, L. Farkas, H. Wagner und E. Müller, *Ibid.* **97**, 1662 (1964).
- ¹⁷ W. Steglich und W. Lösel, *Ibid.* in Vorbereitung.
- ¹⁸ H. Mühleemann, *Pharmaceutica Acta Helv.* **24**, 315 (1949).
- ¹⁹ H. Wagner, L. Hörhammer und L. Farkas, *Z. Naturforsch.* **18b**, 89 (1963); vgl. auch O. E. Schultz und G. Mayer, *Arzneimittel-Forsch.* **6**, 334 (1956).
- ²⁰ L. Hörhammer, G. Bittner und H. P. Hörhammer, Jr., *Naturwissenschaften* **51**, 310 (1964).
- ²¹ L. Hörhammer, L. Farkas, H. Wagner und S. Imre, *Magyar Kémiai Folyóirat* **70**, 303 (1964).
- ²² H. Brockmann, F. Kluge und H. Muxfeldt, *Chem. Ber.* **90**, 2302 (1957).