

wobei in bekannter Weise Äthylenoxyd-Derivate und homologe Carbonyl-Verbindungen entstehen^{6).}

Es wurde nun gefunden, daß man dieses *Meerweinsche Prinzip* der Umsetzung mit „naszierendem“ Diazomethan auch bei der Herstellung von Diazoketonen anwenden kann. Allerdings kann man hier i. allg. nicht so verfahren, daß man ein Gemisch von Alkohol, Säurechlorid und Alkalicarbonat vorlegt und Nitroso-methyl-urethan zutropfen läßt, sondern man läßt zweckmäßig ein Gemisch von Säurechlorid und Nitrosomethyl-urethan zum Gemisch aus Alkohol und Alkalicarbonat zufließen, in welchem man zuvor durch Zugabe geringer Mengen Nitrosomethyl-urethan eine kleine Menge freien Diazomethans erzeugt hat. Bei dieser Arbeitsweise reagieren auch verhältnismäßig reaktionsfreudige Säurechloride mit dem „naszierenden“ Diazomethan rascher als mit dem Alkohol, so daß man neben dem gewünschten Diazoketon nur geringe Mengen Carbonsäure-Ester erhält.

Die Gleichung c) zeigt, daß im Reaktionsgemisch Wasser entsteht, und es war zu befürchten, daß dieses Anlaß zu unerwünschten Nebenreaktionen geben oder das als „Katalysator“ der Nitrosomethylurethan-Alkoholyse zugesetzte feste Alkalicarbonat unwirksam machen würde. Es zeigte sich jedoch, daß dies, wenigstens bei nicht allzu reaktionsfähigen Säurechloriden, nicht der Fall ist. Vielmehr ergab sich, daß der so entstehende „Bodenkörper“ von wasserhaltigem Alkalicarbonat seinerseits als „Base“ wirkt und den nach Gleichung a) gebildeten Chlorwasserstoff z. T. bindet, bevor er nach Gleichung b) weiteres Diazomethan verbraucht. Das Alkalicarbonat ist also im vorliegenden Falle nicht nur „Katalysator“ für die Reaktion der Gleichung c), sondern es wird zugleich im Zuge der Reaktion a) verbraucht. Man muß deshalb größere Mengen davon, zweckmäßig etwas mehr als ein Äquivalent, verwenden. Dafür gestattet die hier beschriebene Arbeitsweise eine Einsparung an dem verhältnismäßig teuren Nitrosomethylurethan, von dem man i. allg. mit weniger als 2 Äquivalenten, häufig mit 1,1 bis 1,5 Äquivalenten, auskommt.

Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches geschieht in der üblichen Weise, indem die von anorganischen Niederschlägen durch Filtrieren befreite alkoholische Lösung eingengt wird.

⁶⁾ Vgl. F. Arndt u. B. Eistert, Ber. dtsch. chem. Ges. 61, 1121 [1928]; H. Meerwein u. W. Burnelet, ebenda 1840. Zusammenstellung bei B. Eistert²⁾, S. 366 ff. und 403 ff.

Dabei scheiden sich die gut krystallisierenden Diazoketone meistens in guten Ausbeuten und schon recht rein aus.

Das Verfahren läßt sich auch auf andere N-Nitroso-N-Alkylamino-Verbindungen, die mit Alkalien und Alkoholen zu Diazoalkanen alkoholisiert werden, und auf andere Carbonsäure-Derivate, die mit Diazoalkanen α -Diazoketone bilden, übertragen. Diese verschiedenen Modifikationen sind Gegenstand eines deutschen Reichspatents^{7).} Im folgenden Versuchsteil sind einige Beispiele angeführt, die als Richtlinien dienen können.

Inzwischen wurde ein ähnliches Verfahren bekannt⁸⁾, bei dem Diazoketone hergestellt werden, indem man gleichzeitig eine Lösung von Säurechlorid oder -anhydrid und eine hochkonzentrierte Alkalilauge zu einer Lösung von N-Nitroso-N-Alkylamin in einem wasserunlöslichen Lösungsmittel (Methylenchlorid) zufließen läßt. Auch hierbei reagiert das Säurechlorid oder -anhydrid mit „naszierendem“ Diazomethan, wobei i. allg. nicht mehr als 1 Äquivalent Nitroso-Verbindung verbraucht werden und überschüssige Alkalilauge den gebildeten Chlorwasserstoff binden soll.

Beschreibung der Versuche

1. p-Nitrobenzoyl-diazomethan $O_2N-C_6H_4-CO-CHN_2$:

Zu einem Gemisch aus 300 cm³ Methanol und 30 g gepulvertem Kaliumcarbonat, dem man einige Tropfen Nitrosomethyl-urethan zugesetzt hat, läßt man bei 0 bis +5° unter gutem Rühren allmählich eine Lösung von 18,6 g p-Nitrobenzoylchlorid und 20 g Nitrosomethyl-urethan in 50 cm³ Dioxan zutropfen. Man röhrt noch einige Zeit bei gewöhnlicher Temperatur nach, filtriert, wäscht den Rückstand mehrfach mit warmem Methanol und engt die vereinigten Lösungen schließlich bei verminderter Druck ein. Beim Erkalten krystallisieren 13–17 g rohes Diazoketon aus. Fp nach Umkristallisieren aus wenig Methanol = 97–98°.

2. p-Nitrophenyl- α -diazooäthyl-keton $O_2N-C_6H_4-CO-(CH_3)_2N_2$:

entsteht in analoger Weise, wenn man anstelle des Nitroso-methyl-urethans 25 g Nitroso-äthylurethan verwendet. Fp 83–85°. Beim Eintragen in siedendes Anilin erhält man unter Umlagerung und N₂-Abspaltung α -(p-Nitrophenyl)-propionsäure-anilid $O_2N-C_6H_4-CH(CH_3)-CO-NH-C_6H_5$.

3. 2-Diazoacetyl-anthrachinon $C_{14}H_8O_2-CO-CHN_2$:

Herstellung wie bei 1) unter Verwendung von 27 g Anthrachinon-2-carbonsäurechlorid, 18 g Nitrosomethylurethan und 60–70 cm³ Dioxan. Ausbeute 25 g reines Diazoketon vom Fp 178–180° (Zers.).

⁷⁾ DRP. 724757 (IG. Farbenindustrie AG.).

⁸⁾ Franz. Pat. 898392 (Schering AG.).

Eintrag am 9. Oktober 1948. [A 155]

Über die Beschleunigung der Formaldehyd-Kondensation mit organischen Katalysatoren¹⁾

Von Prof. Dr. WOLFGANG LANGENBECK, Chemisches Institut der Universität Rostock

(Nach Versuchen mit W. Sander, F. Kühn, S. Hünig und E. Katschmann)

Die Kondensation des Formaldehyds mit sich selbst, die bei Gegenwart von Calciumhydroxyd zu zuckerähnlichen Oxyaldehyden und Oxyketonen führt, ist bereits 1861 von Butlerow entdeckt worden. Nachdem Emil Fischer 1889 auf dieser Reaktion eine Synthese der Glucose aufgebaut hatte²⁾, sind in der Folgezeit wenig Fortschritte erzielt worden. Zu einer grundsätzlich neuen Erkenntnis gelangte erst Schmalzfuß³⁾ 1927, als er zeigen konnte, daß Monosaccharide die Formaldehyd-Kondensation stark beschleunigen. Ebenso wirkte auch das Gemisch der Formaldehyd-Kondensationsprodukte, und damit war ein autokatalytischer Verlauf der Reaktion nachgewiesen. Der russische Chemiker Kusin⁴⁾ hat die Versuche von Schmalzfuß fortgesetzt und eine Anzahl von Oxyaldehyden und Oxyketonen, die bei der Formaldehyd-Kondensation nicht auftreten, als brauchbare Beschleuniger erkannt. 1942 habe ich mit meinen Mitarbeitern

Sander und Kühn eine kinetische Untersuchung über die Wirkungsweise aller dieser Katalysatoren angestellt⁵⁾. Wir sind damals zu dem überraschenden Ergebnis gekommen, daß die bisher untersuchten Beschleuniger nur die Induktionsperiode mehr oder weniger abkürzen, auf die Geschwindigkeit der eigentlichen Autokatalyse aber keinen Einfluß ausüben. Bild 1 verdeutlicht diesen Befund.

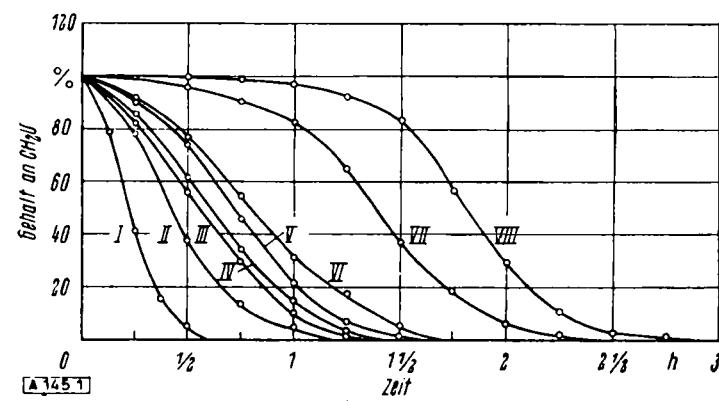
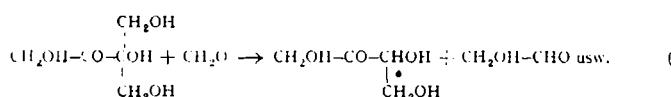
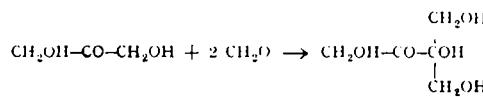
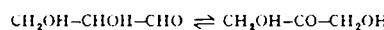
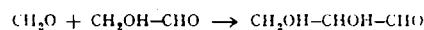
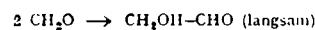


Bild 1
Kondensation von Formaldehyd
Katalysatoren: I = Benzoylcarbinol, II = Naphthoylcarbinol, III = Monoxyacetol, IV = Dioxycetone, V = Glykolaldehyd, VI = Acenaphthoylcarbinol, VII = Fructose, VIII = Glucose.

¹⁾ W. Langenbeck, Naturwiss. 30, 30 [1942].

Der Formaldehyd wurde teils nach der Leglerschen Ammoniak-Methode bestimmt, teils mit fuchsin schwefliger Säure unter Verwendung eines lichtelektrischen Kolorimeters⁸⁾. Wir arbeiteten mit einer Lösung, die 50 cm³ Wasser, 40 cm³ Methanol, 10 cm³ 40-proz. Formalinlösung und 1 g Calciumoxyd enthielt. Die Beschleuniger wurden in äquivalenter Menge (1/360 Mol) zugesetzt, die Reaktionstemperatur betrug 35°.

Bei Betrachtung der Kurven III bis VIII fällt sofort auf, daß sie sämtlich fast parallel verlaufen und nur eine mehr oder weniger starke Verschiebung in Richtung der Abszisse zeigen. Die Induktionsperiode, die ohne Beschleuniger etwa 4 h beträgt⁷⁾, wird durch die Oxyaldehyde und Oxyketone in verschiedenem Ausmaße abgekürzt, am wenigsten durch Glucose (Kurve VIII), stärker durch Fructose (VII), während bei Zusatz von Glykolaldehyd (V) und Dioxyacetone (IV) praktisch keine Induktionsperiode mehr auftritt. Mono-oxyaceton (III) verhält sich fast genau wie Dioxyacetone. Wir haben daraus den Schluß gezogen, daß die Autokatalyse über Glykolaldehyd und Dioxyacetone verläuft, etwa nach folgenden Gleichungen:



Formaldehyd geht ohne Beschleuniger sehr langsam durch Acyloinkondensation in Glykolaldehyd über (1). Eine weitere Molekül Formaldehyd lagert sich durch Aldolkondensation an (2), der entstandene Glycerinaldehyd verwandelt sich im Gleichgewicht in Dioxyacetone (3), das nacheinander zwei Formaldehydmoleküle an ein und dasselbe Kohlenstoffatom anlagert (4). Das entsprechende Kondensationsprodukt des Mono-oxyacetons konnte E. Katzschnann⁸⁾ als Ditrityläther abfangen und seine Konstitution beweisen. Das Reaktionsprodukt von (4) ist wahrscheinlich als der letzte Zwischenstoff der Autokatalyse zu betrachten. Er setzt sich nach unserer Auffassung mit Formaldehyd zu Glykolaldehyd um (5).

Der Gedanke liegt nahe, die Formaldehydkondensation für eine einfache Synthese des Glykols und Glycerins auszunutzen, indem man den entstandenen Glykolaldehyd und Glycerinaldehyd hydriert. Bei der bisherigen Ausführungsform der Reaktion ist das allerdings aussichtslos, weil, wie wir sahen, die Kondensation vom Dioxyacetone rasch weitergeht zu Verbindungen mit mehr als drei Kohlenstoffatomen. Tatsächlich lassen sich aus dem Reaktionsgemisch nur geringe Mengen Glykolaldehyd und Dioxyacetone als Osazone isolieren⁹⁾.

Ein grundsätzlicher Fortschritt ist nur zu erzielen, wenn es gelingt, mit neuen Katalysatoren die Autokatalyse zu „überspielen“ und damit die Bildung höherer Kondensationsprodukte hintanzuhalten. Solche Katalysatoren müßten also wesentlich aktiver sein als Dioxyacetone. Wir haben sie tatsächlich gefunden, und zwar in der Reihe der Aroylcarbinole. Der Grundkörper, das Benzoylcarbinol, ist bisher zugleich der aktivste Katalysator¹⁰⁾. Bild 1 zeigt deutlich den Fortschritt. Die Reaktionskurve bei Zusatz von Benzoylcarbinol (I) fällt wesentlich steiler ab als die Kurve des Dioxyacetons (IV). Mit Benzoylcarbinol ist die Kondensation bei 35° schon nach einer halben Stunde beendet, mit der äquivalenten Menge Dioxyacetone erst nach anderthalb Stunden. Man muß annehmen, daß sich aus Benzoylcarbinol und Formaldehyd eine ähnliche Zwischenverbindung

⁸⁾ S. Hünig, Biochem. Z. 313, 31 [1942].

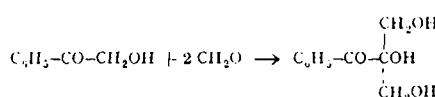
⁷⁾ Die Kurve des Blindversuchs ist hier nicht eingezeichnet. Vgl. Naturwiss. 30, 32 [1942], Fig. 1.

⁹⁾ E. Katzschnann, Ber. dtsch. chem. Ges. 77, 529 [1944]. Das Kondensationsprodukt aus Dioxyacetone und zwei Molekülen Formaldehyd hat wahrscheinlich C. Neuberg (Ber. dtsch. chem. Ges. 35, 2632 [1902]) als Methylphenylsazone in Händen gehabt.

¹⁰⁾ H. Euler u. A. Euler, Ber. dtsch. chem. Ges. 39, 50, 51 [1906]. Bessere Ausbeuten erhielten L. Orthner u. E. Gerisch (Biochem. Z. 259, 30 [1933]) mit Bleihydroxyd als Kondensationsmittel.

¹⁰⁾ DRP.-Anmeldung vom 21. 3. 1941 (Erfinder: W. Langenbeck u. W. Sander).

bildet, wie aus Dioxyacetone, die aber unter dem aktivierenden Einfluß des Benzol-Kerns besonders reaktionsfähig ist:



Weniger aktiv als Benzoylcarbinol ist β -Naphthoylcarbinol (II) und das zur α -Naphthoyl-Reihe gehörende Acenaphthoylcarbinol (VI). Eine Änderung der Aktivität erhält man auch bei Substitution in der p-Stellung des Benzoylcarbinols (Bild 2)¹¹⁾; p-Methoxy- und p-Acetamino-benzoylcarbinol wirken beide schwächer als Benzoylcarbinol.

Eine Sonderstellung nimmt das p-Nitro-benzoylcarbinol ein (Bild 3). Es verkürzt nicht, sondern verlängert sogar die Induktionsperiode der Formaldehyd-Kondensation (Kurve 31 und 33).

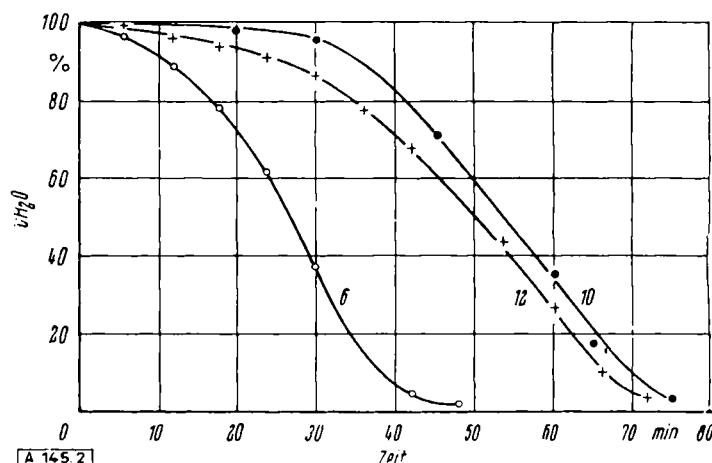


Bild 2

Kondensation von Formaldehyd
Katalysatoren: 10 = p-Acetamino-benzoylcarbinol,
12 = p-Methoxy-benzoylcarbinol, 6 = Benzoylcarbinol

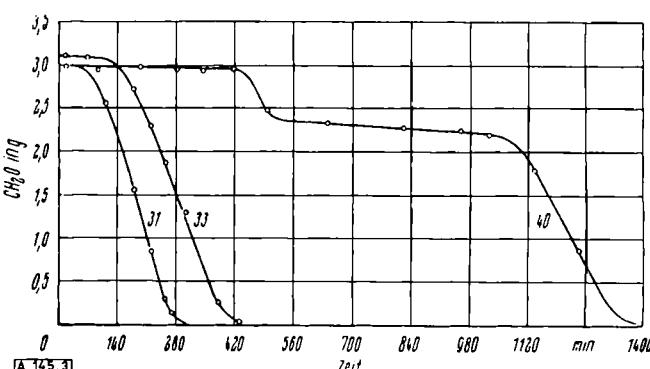


Bild 3

Kondensation von Formaldehyd
Hemmstoffe: 33 = p-Nitrobenzoylcarbinol, 40 = p-Nitrotoluol,
31 = ohne Hemmstoffe.

Durch diese unerwartete Beobachtung sind wir früher zu dem Ergebnis gekommen, daß allgemein aromatische Nitroverbindungen die Formaldehyd-Kondensation hemmen, wahrscheinlich durch oxydative Zersetzung der Autokatalysatoren¹²⁾.

Erfahrungsgemäß ist in Stellungen, in denen man durch Substitution eine Abschwächung beobachtet, mit anderen Substituenten eine Aktivierung möglich¹³⁾. Wir werden deshalb die Aktivierungsversuche am Benzoylcarbinol fortsetzen.

Mit dem Benzoylcarbinol selbst ist aber bereits das Wesentliche erreicht, die Autokatalyse tritt gegenüber der reinen Katalyse zurück. Noch besser geht die Reaktion, wenn man die von Loew¹⁴⁾ und von Orthner¹⁵⁾ vorgeschlagene Anwendung von Bleihydroxyd als anorganischem Kondensationsmittel mit dem

¹¹⁾ Die Reaktionsbedingungen sind bei den Versuchen der Bilder 2 und 3 etwas andere als bei Bild 1. Vgl. S. Hünig, Biochem. Z. 313, 32 [1942].

¹²⁾ S. Hünig, Biochem. Z. 313, 37 [1942].

¹³⁾ W. Langenbeck, Z. Elektrochem. 16, 106 [1940].

¹⁴⁾ O. Loew, Ber. dtsch. chem. Ges. 21, 270, 272 [1888]; 22, 470, 472 [1889]. H. Franzen (J. prakt. Chem. (2) 91, 261 [1915]) hat die wirksamen Bleihydroxyd-Formaldehyd-Verbindungen näher untersucht.

¹⁵⁾ L. Orthner u. E. Gerisch, Biochem. Z. 259, 30 [1933].

Zusatz von Benzoylcarbinol kombiniert. Statt Bleihydroxyd kann man auch, wie schon Loew fand¹⁴⁾, die billigere Bleiglätte verwenden. Die präparative Durcharbeitung der Katalyse mit Bleihydroxyd und Benzoylcarbinol ist noch nicht abgeschlossen. Es ist aber schon jetzt zu sagen, daß die Formaldehyd-Kondensation so bei ganz schwach alkalischer und sogar noch bei schwach saurer Reaktion unter milden Temperaturbedingungen sehr glatt verläuft.

Aus der Reaktionslösung erhielten wir ein Osazon, das ohne weitere Reinigung die ungefähre Zusammensetzung des Glycerinaldehyd-osazons hatte. Es war selbstverständlich nicht einheitlich, man ersieht aber immerhin schon, daß Benzoylcarbinol die Bildung der niedrigmolekularen Kondensationsprodukte begünstigt.

Vielleicht sind diese Versuche auch nicht ganz ohne Bedeutung

für das Assimilations-Problem. Wenn es mit einfachen katalytischen Mitteln gelingt, Formaldehyd sehr rasch in Glycerinaldehyd zu verwandeln, so gewinnt die alte Baeyersche Assimilations-Theorie¹⁴⁾ damit erneut an Interesse. Man kann dann erwarten, daß auch die Pflanze mit Hilfe spezifischer Fermente zur Formaldehyd-Kondensation befähigt ist.

„Bedenkt man, daß die Assimilation der Kohlensäure durch die Pflanzen die Grundbedingung für die Existenz der lebenden Wesen ist, so muß auch die kleinste Beobachtung, welche zur Aufklärung dieses geheimnisvollen Vorganges führen kann, wertvoll erscheinen“¹⁷⁾.

Eingeg. am 22. Sept. 1948. [A 145]

¹⁶⁾ A. Baeyer, Ber. dtsch. chem. Ges. 3, 66–68 [1870].

¹⁷⁾ E. Fischer, ebenda 22, 361 [1889].

Die chemotherapeutische Wirksamkeit des 4,4'-Diaminodiphenylsulfons und seiner Derivate

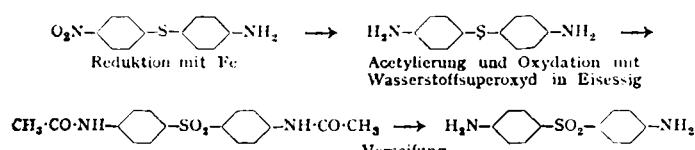
Von Dr. PAUL PÖHLS, Wuppertal-Elberfeld

Aus dem Wissenschaftlich-chemischen Laboratorium der Bayer-Forschungsstätten, Wuppertal-Elberfeld

Im Gegensatz zu der überaus stürmischen chemischen und chemotherapeutischen Entwicklung der Sulfonamide, angefangen vom 4-Aminobenzolsulfonamid (Prontalbin) selbst, über das Prontosil, die Ulirone, Sulfapyridin, Sulfathiazol und Sulfapyrimidin, hat das 4,4'-Diaminodiphenylsulfon und seine Derivate in weit aus bescheidenerem Maße zu chemotherapeutisch wichtigen und brauchbaren Resultaten geführt.

Nachdem 1937 unabhängig und gleichzeitig von englischer¹⁾ und französischer²⁾ Seite auf die antibakterielle Wirksamkeit des 1908 von Fromm und Wittmann³⁾ beschriebenen 4,4'-Diaminodiphenylsulfons hingewiesen, und vergeblich versucht worden war, die Diacetyl-Verbindung⁴⁾ als „Rodilone“ in die Praxis einzuführen, habe ich gemeinsam mit Herrn Dr. Behnisch dieses Gebiet systematisch untersucht. Die Auswertung der hergestellten Verbindungen lag in den Händen des Herrn Prof. Dr. Domagk⁵⁾.

Die Darstellung des 4,4'-Diaminodiphenylsulfons nach Fromm und Wittmann aus p-Nitrochlorbenzol und Natriumsulfid, mit anschließender Oxydation des 4,4'-Dinitrodiphenylsulfids zum Sulfon und Reduktion der Nitro-Gruppen ist unbefriedigend in der Ausbeute und für die Herstellung größerer Mengen nicht brauchbar. Zunächst stand uns das bei der fabrikatorischen Herstellung des 4-Aminobenzolsulfonamids als Nebenprodukt anfallende 4,4'-Diacetylamino-diphenylsulfon zur Verfügung, aus dem durch Verseifung die freie Base leicht gewonnen werden kann. Versuche, dieses Nebenprodukt, das in kleinen Mengen bei der Behandlung von Acetanilid mit Chlor-sulfinsäure anfällt, zu einem Hauptprodukt zu machen, blieben ohne praktischen Erfolg. Dagegen bewährte sich als Ausgangsmaterial das 4-Nitro-4'-amino-diphenylsulfid, das mit guter Ausbeute aus p-Nitrochlorbenzol und Natriumsulfid in Wasser bei 100° gewonnen werden kann. Die Herstellung geschah nach folgendem Reaktionsschema:



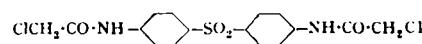
Als weiteres gutes Ausgangsmaterial erwies sich das 4,4'-Dichlordiphenylsulfon, leicht darstellbar aus p-Chlorbenzolsulfochlorid und Chlorbenzol in Gegenwart von sauren Kondensationsmitteln. Durch Einwirkung von konzentriertem, wäß-

rigem Ammoniak bei 220°, unter Druck, in Gegenwart von Kupferpulver entsteht unter Austausch der Chlor-Atome gegen die Amino-Gruppen das 4,4'-Diaminodiphenylsulfon fast quantitativ⁶⁾.

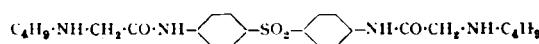
Wie bei den Sulfonamiden gilt auch hier das „Para-Prinzip“, d. h., die Amino-Gruppen müssen in Para-Stellung zur Sulfon-Gruppe stehen. Substitution in den beiden Benzolkernen führt zu weniger wirksamen Grundverbindungen, so daß sich unsere Untersuchungen in der Folgezeit fast ausschließlich auf das 4,4'-Diamino-diphenylsulfon beschränkten.

Belderseits gleichartige Substitution

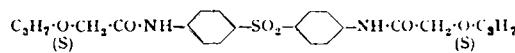
Anfängliche Acylierungsversuche mit verschiedenen Säurechloriden wie Diäthylessigsäurechlorid, Isobuttersäurechlorid, Isovaleroylchlorid, Hexahydrobenzoylchlorid, Diphenylessigsäurechlorid, höheren homologen aliphatischen Säurechloriden, führten nur in der aliphatischen Reihe zu wirksamen Verbindungen, zeigten jedoch keinen Vorteil gegenüber der einfachsten Verbindung dieser Reihe, der Diacetyl-Verbindung. Das Gleiche gilt für Substanzen, die aus dem Umsetzungsprodukt von Chlor-acetylchlorid mit Diaminodiphenylsulfon, der Bis-chlor-acetylamino-Verbindung:



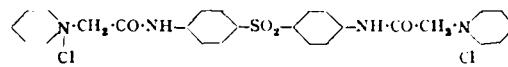
durch Austausch beider Chloratome gegen aliphatische Amine z. B.



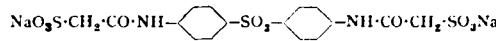
Alkoxy- und Alkylmercapto-Gruppen, z. B.



entstanden. Interessant ist, daß durch Anlagerung der Bis-chlor-acetylamino-Verbindung an Pyridin zur wasserlöslichen Bis-pyridinium-Verbindung



oder durch Austausch der beiden Chloratome gegen die Sulfosäure-Gruppe mit Natriumsulfit



völlig wirkungslose Substanzen entstehen.

Beinerkenswert ist ferner, daß die Di-benzoyl-Verbindung des 4,4'-Diaminodiphenylsulfons nur wenig Wirkung besitzt. Ist der Benzol-Kern der Benzoyl-Gruppe durch eine Carboxyl-

¹⁾ Buttie u. a., Lancet 1937, I, 1331.

²⁾ Fourneau u. a., C. r. hebdo. Séances Acad. Sci. 204, 1763 [1937].

³⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 41, 2264 [1908].

⁴⁾ Fourneau u. a., C. r. hebdo. Séances Acad. Sci. 205, 299 [1937].

⁵⁾ In vorliegender Arbeit haben wir uns bewußt auf eigene Untersuchungen beschränkt, die seit 1937 durchgeführt wurden. Eine umfassende Zusammenstellung über Sulfone, die auch Arbeiten anderer Forscher einbezieht, findet sich bei Mietzsch: Therapeutisch verwendbare Sulfonamid- und Sulfonverbindungen. Beihet 54 dieser Ztschr., Berlin 1945.

⁶⁾ F.P. 844220 Laboratoires Francais de Chimiothérapie und André Girard; F.P. 829926 I.O. Farbenindustrie A.G.