

Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft

74. Jahrg. Nr. 3. — Abteilung B (Abhandlungen), S. 315—469 — 5. März.

46. Karl Kindler: Über neue und über verbesserte Wege zum Aufbau von pharmakologisch wichtigen Carbonsäuren, III. Mittell.*): Über die Lenkung der Hydrierung von *O*-Acetyl-mandelsäureestern.

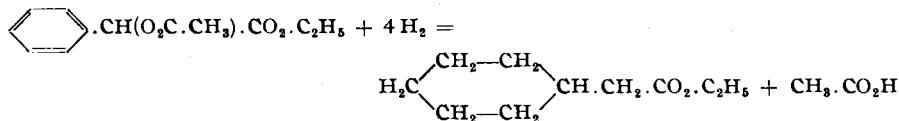
[Aus d. Chem. Staatsinstitut Hamburg, Hansische Universität.]

(Eingegangen am 27. Januar 1941.)

Vor einiger Zeit habe ich mitgeteilt¹⁾, daß bei der katalytischen Hydrierung von ω -Nitrostyrolen, *O*-Acetyl-mandelsäurenitrilen und *O*-Acetyl-mandelsäureestern der Zusatz von Schwefelsäure den Ablauf der Reaktion beschleunigt. Die Ursache ist in der Bildung von reaktionstüchtigen Molekül-Verbindungen zu suchen.

Bei der Hydrierung der Ester ließ sich bisher die Reaktion nicht so lenken, daß nur Phenylessigester gebildet wurden. Zur Erreichung dieses Zieles habe ich mich in der vorliegenden Arbeit mit dem Einfluß der Temperatur und der Bedeutung von Molekül-Verbindungen beschäftigt.

O-Acetyl-mandelsäureester wird in eisessigsaurer Lösung (Palladium-Mohr als Katalysator; 2 atü) bei Zimmertemperatur nicht hydriert. Bei etwa 100° erfolgt, wie ich fand, die Hydrierung rasch und kommt erst zum Stillstand, nachdem pro Mol. Ester 4 Mol. Wasserstoff verbraucht worden sind. Es wird also nicht nur der Acetat-Rest gegen Wasserstoff ausgetauscht, sondern auch die Phenyl-Gruppe zur Cyclohexyl-Gruppe hydriert:



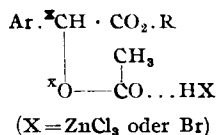
Dieser Verlauf der Hydrierung überrascht, da Palladium als Katalysator dient, bei dessen Verwendung Wasserstoff den Benzol-Rest, wenigstens im allgemeinen, nicht angreift. — Unterbricht man die Hydrierung nach der Aufnahme von 1 Mol. Wasserstoff, so erhält man ein Gemisch von unverändertem Ausgangsmaterial, Phenylessigester und Cyclohexylessigester. Allerdings ist die Menge der sich bildenden hydroaromatischen Verbindung klein.

In stärkerem Maß als beim *O*-Acetyl-mandelsäureester wird der aromatische Ring angegriffen bei der Hydrierung von solchen Abkömmlingen dieses Esters, die im aromatischen Rest als Substituenten Alkoxy-Gruppen tragen. Bei ihnen hängt der Verlauf der Hydrierung weitgehend von der Leistungsfähigkeit des Palladium-Mohrs ab: je aktiver es ist, desto mehr

*) II. Mittell.: Arch. Pharmaz. 274, 377 [1936].

¹⁾ Arch. Pharmaz. 269, 70 [1931]; A. 511, 209 [1934]; B. 68, 2241 [1935].

bilden sich hydroaromatische Verbindungen. Aber durch Zusätze wird die Hydrierung dieser Ester, selbst bei Verwendung von hoch aktivem Palladium-Mohr, so gelenkt, daß der aromatische Rest nicht oder nur ganz untergeordnet angegriffen und fast ausschließlich der Acetat-Rest durch Wasserstoff ersetzt wird. Solche Zusätze sind Zinkchlorwasserstoffsäure und Bromwasserstoff. Ihre Wirkung beruht auf der Bildung von Molekül-Verbindungen, in denen die Bindung zwischen den Atomen XC und XO stark gelockert ist:



Daher erfolgt der Ersatz des Acetat-Restes durch katalytisch angeregten Wasserstoff bereits bei Zimmertemperatur.

Von den beiden Zusätzen eignet sich der Bromwasserstoff besser als die Zinkchlorwasserstoffsäure. Das hat, wie ich annehme, seinen Grund darin, daß der Bromwasserstoff zwar die Hydrierung des Acetat-Restes fördert, aber die des aromatischen Restes hemmt. Diese hemmende Wirkung des Bromwasserstoffs tritt deutlich hervor, sobald man noch Schwefelsäure hinzufügt, wodurch die Hydrierung des Acetat-Restes weiter gefördert wird; die des aromatischen Restes bleibt gehemmt.

Die hemmende Wirkung des Bromwasserstoffs erstreckt sich auch auf die Hydrierung des Acetat-Restes, wenn man an Stelle der alkoxy-substituierten Verbindungen den Acetyl-mandelsäureester selbst verwendet oder solche Derivate, die am Benzolkern Methyl, Äthyl, Phenyl oder Cyclohexyl tragen. Hier erfolgt die Aufnahme des Wasserstoffs bei Zimmertemperatur in Gegenwart von Schwefelsäure oder Überchlorsäure rasch; sie unterbleibt, wenn noch Bromwasserstoff zugegen ist.

Die gewonnenen Einblicke haben, wie aus dem Versuchsteil hervorgeht, dazu gedient, solche substituierte Phenylessigsäuren für präparative Zwecke leicht zugänglich zu machen, die zum Aufbau mancher Alkaloide und zur Bereitung von krampflösenden Isochinolin-Derivaten benötigt werden. So wurden unter anderen mit sehr gutem Erfolg die 4-Methyl-, 4-Methoxy-, 3,4-Dimethoxy-, 3,4-Methylenedioxy- und 3,4-Diäthoxy-phenylessigsäure gewonnen. Von den drei letzten Säuren geht man aus bei der Synthese der Spasmolytica: Papaverin, Eupaverin bzw. Perparin.

Beschreibung der Versuche.

I. *O*-Acetyl-mandelsäureester aus aromatischen Aldehyden.

Die aromatischen Aldehyde wurden gemäß den früher²⁾ gemachten Angaben in ihre Cyanhydrine umgewandelt. Die Acetylierung der Cyanhydrine erfolgte durch Umsetzung mit der etwa 4-fachen Menge Essigsäureanhydrid unter Zusatz von geschmolzenem Natriumacetat (auf 100 g Anhydrid etwa 5 g Acetat). Die Reaktion war in allen Fällen nach 2-stdg. Erhitzen auf 70–80° beendet.

Von den bei der üblichen²⁾ Aufarbeitung erhaltenen *O*-Acetyl-mandelsäurenitrilen wurden je $\frac{2}{10}$ Mol in einem Gemisch von 200 ccm Alkohol und

²⁾ Arch. Pharmaz. **269**, 70 [1931].

5 ccm Wasser gelöst. In die Lösung wurde so lange trockner Chlorwasserstoff eingeleitet, bis die Reaktionswärme schwächer wurde und sich kein Ammoniumchlorid mehr abschied. Hierauf setzte man 100 ccm Alkohol zu, erhitze 2 Stdn. zum Sieden, saugte vom Ammoniumchlorid ab, entfernte Alkohol und Wasser unter vermindertem Druck und erhitze nach Zugabe von etwa 300 ccm 5-proz. alkohol. Salzsäure 3 Stdn. zum Sieden. Hierauf wurde der Alkohol abdestilliert, der Rückstand in Äther gelöst, die äther. Lösung nacheinander mit Bicarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und kurze Zeit mit Calciumchlorid getrocknet. Der Rückstand der äther. Lösung wurde unter vermindertem Druck destilliert. In einigen Fällen, in denen an Stelle des Äthylesters der Methylester angestrebt wurde, ersetzte man den Äthylalkohol durch die gleiche Menge Methylalkohol.

Die Siedepunkte bzw. Schmelzpunkte der dargestellten Ester sind in der folgenden Tafel zusammengestellt. Die Ausbeuten betrugen 75—85% d. Theorie.

Tafel 1.

Ar	R	Ar. CH (O ₂ C. CH ₃). CO ₂ . R	
		Sdp.	Schmelzp.
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	160° bei 28 mm	—
3.4-(CH ₂ O) ₂ C ₆ H ₃	C ₆ H ₅	195° bei 14 mm	—
4-CH ₂ .C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	150° bei 14 mm	74°
4-C ₂ H ₅ .C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	166° bei 12 mm	—
4-C ₂ H ₅ .C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	227° bei 14 mm	67°
4-C ₆ H ₁₁ .C ₆ H ₄ (C ₆ H ₁₁ =Cyclohexyl)	C ₆ H ₅	211° bei 11 mm	53°
4-CH ₂ O.C ₆ H ₄	CH ₃	166—167° bei 14 mm	—
3.4-(CH ₂ : O) ₂ C ₆ H ₃	CH ₃	181° bei 14 mm	—
3.4-(C ₂ H ₅ O) ₂ C ₆ H ₃	CH ₃	192° bei 14 mm	—
3.4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃	CH ₃	195° bei 16 mm	—

II. Hydrierung von *O*-Acetyl-mandelsäureäthylester bei etwa 100°.

1) Einwirkung von 4 Mol. Wasserstoff auf *O*-Acetyl-mandelsäureäthylester.

Eine Lösung von 11.1 g ($\frac{1}{20}$ Mol) *O*-Acetyl-mandelsäureester in 60 ccm Eisessig wurde nach Zugabe von 1 g Palladium-Mohr zunächst 2 Stdn. bei Zimmertemperatur in der Wasserstoffatmosphäre (2.5 atü) geschüttelt. Dabei wurde nur eine kleine Menge Wasserstoff verbraucht (Absättigung des Katalysators). Die Hydrierung kam rasch in Gang, nachdem das Reaktionsgemisch auf etwa 100° erhitzt worden war. $\frac{2}{20}$ Mol Wasserstoff wurden innerhalb von 3 Stdn. aufgenommen. Nach dem Verbrauch von insgesamt $\frac{4}{20}$ Mol Wasserstoff wurde aufgearbeitet.

Das Filtrat vom Katalysator wurde unter vermindertem Druck vom Eisessig befreit, der Rückstand in 100 ccm 4-proz. alkohol. Salzsäure gelöst und die Lösung 3 Stdn. zum Sieden erhitzt. Darauf wurde der Alkohol unter vermindertem Druck abdestilliert, die äther. Lösung des Rückstandes nacheinander mit Bicarbonat-Lösung und konz. Kochsalz-Lösung gewaschen und mit Chlorcalcium getrocknet. Der Cyclohexylessigester siedete bei 99—100°/15 mm bzw. bei 210—211°/760 mm. Seine Verseifung ergab reine Cyclohexylessig-

säure vom Sdp. 236—237°. Kleine Mengen dieser Säure konnten aus der zum Waschen benutzten Bicarbonat-Lösung durch Ansäuern und Ausäthern gewonnen werden. Die gesamte Ausbeute betrug 95% d. Theorie.

2) Einwirkung von 1 Mol. Wasserstoff auf *O*-Acetyl-mandelsäureäthylester.

Die Hydrierung unterschied sich von der voranstehenden lediglich dadurch, daß sie nach dem Verbrauch von 1 Mol. Wasserstoff unterbrochen wurde. Auch die Aufarbeitung erfolgte wie beim 1. Versuch. Im Gegensatz zu dem Ergebnis dieses Versuchs wurde hier ein Gemisch von Estern erhalten. Seine Destillation ergab: einen Vorlauf (1 g vom Sdp. 211—224°), der ein Gemisch von Cyclohexylessigester und Phenylessigester enthielt, einen Mittel- lauf (5.1 g vom Sdp. 224—225°), in dem fast reiner Phenylessigester vorlag und einen Nachlauf (etwa 0.4 g), der ein Gemisch von Phenylessigester und unverändertem Ausgangsmaterial darstellt. Die Ester des Vorlaufs und Mittel- laufs wurden in der üblichen Weise verseift und das dabei erhaltene Gemisch der Carbonsäuren destilliert. Die bei 253—260° übergehende Fraktion er- starnte sofort zu farblosen Krystallen, die nach dem Verreiben mit wenig Petroläther (Sdp. 30—50°) den geforderten Schmp. von 76° zeigten. Die Aus- beute an reiner Phenylessigsäure betrug 65% d. Theorie.

In analoger Weise wie *O*-Acetyl-mandelsäureester wurde sein 3.4-Di- methoxy- bzw. sein 3.4-Methylendioxy-Derivat bei 100° in eisessig- saurer Lösung hydriert. Bei Verwendung von hochaktivem Palladium-Mohr war die Hydrierung in etwa 1½ Stdn. beendet und die Ausbeute an reiner 3.4-Dimethoxy- bzw. 3.4-Methylendioxy-phenylessigsäure betrug im günstigsten Falle 50% d. Theorie. Besser war das Ergebnis (62% d. Th.) bei einer Hydrierung des *O*-Acetyl-3.4-methylendioxy-mandel- säureesters, die wegen der Verwendung eines weniger aktiven Katalysators sehr träge verlief (Hydrierungsdauer: 20 Stdn.).

III. Hydrierung von substituierten *O*-Acetyl-mandelsäure- methylestern bei Gegenwart von Bromwasserstoff und konzen- trierter Schwefelsäure.

Im Hydrierungsgefäß versetzte man 1g Palladium-Mohr mit einer Lösung von $\frac{1}{20}$ Mol des jeweiligen *O*-Acetyl-mandelsäureesters in einer erkalteten Mischung von 100 ccm Eisessig und 5 g konz. Schwefelsäure. Zu dem Gemisch fügte man, unmittelbar vor dem Evakuieren, $\frac{1}{100}$ Mol Bromwasserstoff als 1-molare eisessigsäure Lösung.

Die Hydrierungen wurden bei Zimmertemperatur und etwa 2 atü durch- geführt. Dabei wurde die für die Bildung des Arylessigesters ber. Menge Wasser- stoff in etwa 1 Stde. aufgenommen. Hierauf ging die Hydrierung nur noch sehr träge weiter. Bei Versuchen, die aufgearbeitet werden sollten, unter- brach man die Hydrierung, sobald die ber. Menge Wasserstoff verbraucht worden war.

Das Filtrat vom Katalysator wurde mit so viel Pottasche versetzt, wie zur Neutralisation der Schwefelsäure und Bromwasserstoffsäure benötigt wurde. Darauf wurde der Eisessig unter vermindertem Druck möglichst voll- ständig abdestilliert. Der Rückstand wurde entweder, gemäß den bei der Bereitung des Cyclohexylessigesters gemachten Angaben, auf Arylessigester oder durch Verseifung auf Arylessigsäure verarbeitet.

Zur Verseifung erhitze man den Rückstand mit überschüssiger 10-proz. Kalilauge etwa 3 Stdn. zum Sieden. Die erkaltete Reaktionsmasse versetzte man mit so viel Salzsäure, daß sie nur noch schwach alkalisch reagierte, fügte wenig Kohle hinzu, saugte ab und machte das Filtrat kongosauer. Die dabei abgeschiedene Arylessigsäure wurde beim Absaugen mit Wasser gewaschen und unter Erwärmen im Vak. getrocknet.

Aus dem Filtrat konnten durch Ausschütteln mit Benzol oder Äther noch kleine Mengen der jeweiligen Arylessigsäure gewonnen werden. Dazu wurde die Benzol- bzw. Äther-Lösung mit gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen, der nach dem Verdampfen des Lösungsmittels erhaltene Rückstand kurze Zeit unter vermindertem Druck auf etwa 100° erhitzt (zur Entfernung der Essigsäure) und dann in wenig verd. Soda-Lösung gelöst. Aus der mit wenig Kohle behandelten Lösung wurde die Arylessigsäure mit überschüssiger Salzsäure gefällt.

Die Ausbeuten, die Siedepunkte der arylessigsäuren Methylester und die Schmelzpunkte der Arylessigsäuren sind in der Tafel 2 zusammengestellt:

Tafel 2.

Ar	Sdp. von Ar.CH ₂ .CO ₂ .CH ₃	Schmp. von Ar.CH ₂ .CO ₂ H	Ausbeute in % d. Th.
4-CH ₃ O.C ₆ H ₄	158° bei 19 mm	86°	95 %
3.4-(CH ₃ O) ₂ C ₆ H ₃	175° bei 15 mm	99—100°	91 %
3.4-(CH ₂ :O) ₂ C ₆ H ₃	170—171° bei 16 mm	128°	90 %
3.4-(C ₂ H ₅ O) ₂ C ₆ H ₃	180—181° bei 18 mm	79—80°	84 %

IV. Hydrierung von substituierten *O*-Acetyl-mandelsäureestern bei Gegenwart von Bromwasserstoff.

Eine Lösung von $\frac{1}{20}$ Mol des jeweiligen *O*-Acetylmandelsäureesters in 80 ccm Eisessig wurde nach Zugabe von Palladium-Mohr und 20 ccm 1-molarer eisessigsaurer Bromwasserstoffsäure bei Zimmertemperatur und 2 atü hydriert. Dabei wurde $\frac{1}{20}$ Mol Wasserstoff in etwa 5 Stdn. aufgenommen. Die Aufarbeitung erfolgte nach den bei der III. Versuchs-Reihe gemachten Angaben. Es wurden 4-Methoxy-, 3.4-Dimethoxy- und 3.4-Diäthoxy-*O*-acetyl-mandelsäureester mit einer Ausbeute von 80—90% d. Th. hydriert. Die Schmelzpunkte der Arylessigsäuren bzw. die Siedepunkte der Arylessigester entsprachen den in der Tafel 2 gemachten Angaben.

V. Hydrierung von substituierten *O*-Acetyl-mandelsäureestern bei Gegenwart von Zinkchlorwasserstoffsäure.

Die Hydrierung von je $\frac{1}{20}$ Mol Ester erfolgte unter Verwendung von 100 ccm Eisessig als Lösungsmittel und 1 g Palladium-Mohr als Katalysator. Diesem Gemisch wurden 1 g wasserfreies Zinkchlorid und 0.5 g Chlorwasserstoff, beide als etwa 5-proz. eisessigsäure Lösungen, zugesetzt. Auch diese Hydrierungen wurden bei Zimmertemperatur und 2 atü durchgeführt. Die Wasserstoffaufnahme erfolgte etwas träger als bei den Umsetzungen unter Zusatz von Bromwasserstoff. Sie kam zum Stillstand nach dem Verbrauch von $\frac{1}{20}$ Mol Wasserstoff.

Bei der Aufarbeitung wurde das Filtrat vom Katalysator unter vermindertem Druck weitgehend vom Eisessig befreit, der Rückstand mit 200 ccm 4-proz. methylalkohol. Salzsäure versetzt und die Lösung 3 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Alkohols wurde der Rückstand in Äther gelöst und die Lösung nacheinander mit verd. Salzsäure, Bicarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Ein Teil des destillierten Esters wurde in der üblichen Weise verseift.

Es wurden 83% 3,4-Dimethoxy- und 89% 3,4-Methylendioxyphenylelessigsäuremethylester aus den zugehörigen *O*-Acetyl-mandelsäureestern erhalten.

VI. Hydrierung von *O*-Acetyl-mandelsäureestern bei Gegenwart von Überchlorsäure.

1) Phenylelessigsäure aus *O*-Acetyl-mandelsäureäthylester.

Eine Lösung von $\frac{1}{20}$ Mol Ester in 100 ccm Eisessig wurde nach Zugabe von 1 g Palladium-Mohr und 7 g 70-proz. Überchlorsäure bei Zimmertemperatur und 2 atü hydriert. Die Hydrierung war nach 4 Stdn. beendet. Bei der üblichen Aufarbeitung (s. die III. Versuchs-Reihe) wurden 77% Phenylelessigsäure vom Schmp. 76° erhalten.

2) 4-Methyl-phenylelessigsäure aus 4-Methyl-*O*-acetyl-mandelsäureäthylester.

Die Hydrierung und die Aufarbeitung erfolgten wie beim voranstehenden Versuch. Die Ausbeute an reiner 4-Methyl-phenylelessigsäure (Schmp. 90—91°) betrug 75% d. Theorie.

3) 4-Äthyl-phenylelessigsäure aus 4-Äthyl-*O*-acetyl-mandelsäureäthylester.

Die Hydrierung gemäß den beim Versuch VI, 1) gemachten Angaben ergab 51% 4-Äthyl-phenylelessigsäure. Sie schmolz nach dem Umkrystallisieren aus Wasser bei 92°. Den gleichen Schmelzpunkt fanden J. W. Baker, J. F. J. Dippy und J. E. Page³⁾, die diese Säure durch Verseifung des zugehörigen Nitrils gewannen.

4) 4-Phenyl-phenylelessigsäure aus 4-Phenyl-*O*-acetyl-mandelsäureäthylester.

Die beim Arbeiten nach den Angaben des 1. Versuchs erhaltene rohe getrocknete 4-Phenyl-phenylelessigsäure wurde in Xylol gelöst und aus dieser Lösung mit Petroläther gefällt. Sie schmolz bei 161—162°. Ebenso schmolz die gleiche Säure, die durch Verseifung des 4-Phenyl-acetonitrils gewonnen werden kann⁴⁾.

5) 4-Cyclohexyl-phenylelessigsäure aus 4-Cyclohexyl-*O*-acetyl-mandelsäureäthylester.

Die bei der üblichen Hydrierung und Aufarbeitung erhaltene rohe 4-Cyclohexyl-phenylelessigsäure wurde in Äther gelöst, die äther. Lösung

³⁾ Journ. chem. Soc. London **1937**, 1774 (C. **1938** I, 2699).

⁴⁾ I. G. Farbenindustrie, Dtsch. Reichs-Pat. 658114 (C. **1938** I, 4385).

mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und mit Petroläther versetzt. Dabei schieden sich farblose Krystalle vom Schmp. 78° ab. D. Bodroux und R. Thomassin⁵⁾ geben für diese Säure den Schmp. 78.5° an.

VII. Hydrierung von *O*-Acetyl-mandelsäureestern bei Gegenwart von Schwefelsäure.

Eine Lösung von $\frac{1}{20}$ Mol Ester in 80 ccm Eisessig wurde mit 5 g konz. Schwefelsäure (verdünnt mit 10 ccm Eisessig) versetzt und nach Zugabe von 1 g Palladium-Mohr bei Zimmertemperatur und 2.5 atü hydriert. Die Aufarbeitung erfolgte wie bei den Versuchen der III. Reihe. Die Hydrierung des *O*-Acetyl-mandelsäureesters ergab etwa 70% Phenylelessigsäure und die Hydrierung des 4-Äthyl-*O*-acetyl-mandelsäureesters etwa 50% 4-Äthyl-phenylelessigsäure.

47. Karl Kindler und Tsauping Li: Über neue und über verbesserte Wege zum Aufbau von pharmakologisch wichtigen Carbonsäuren, IV. Mitteil.*): Über den Aufbau von substituierten β -Phenyl-propionsäuren aus Aryläthylketonen.

[Aus d. Chem. Staatsinstitut Hamburg, Hansische Universität.]

(Eingegangen am 27. Januar 1941.)

Die β -Phenyl-propionsäure zeichnet sich unter den aliphatisch-aromatischen Carbonsäuren durch eine geringe Giftigkeit für Warmblüter und eine relativ große Giftigkeit für Bakterien aus. Sie ist für manche Bakterien stärker giftig als Phenol¹⁾. Und noch günstiger als die Phenylpropionsäure werden sicherlich viele ihrer Derivate wirken.

Andererseits kennt man bequeme und ergiebige Wege von β -Aryl-propionsäuren zu pharmakologisch wichtigen β -Aryl-äthylaminen²⁾.

Nun gelangt man zur β -Phenyl-propionsäure selbst ausgehend vom Benzylchlorid³⁾, Benzylacetat⁴⁾, Benzaldehyd und von den Halogeniden⁵⁾ des Phenyl-äthylalkohols. Für die praktische Darstellung von substituierten β -Phenyl-propionsäuren kommen aber diese Wege meist nicht in Frage, weil die erforderlichen Ausgangsprodukte schwer zugänglich sind.

Aus leicht zugänglichen Ausgangsstoffen, nämlich aus substituierten Benzoesäureestern, kann man, nach einer früheren Mitteilung⁶⁾, manche substituierte β -Phenyl-propionsäureester auf dem schematisch angedeuteten Wege bereiten:

⁵⁾ Bull. Soc. chim. France [5] **6**, 1411 [1939] (C. **1940** I, 207).

^{*)} III. Mitteil. s. vorangehende Arbeit.

¹⁾ Laws u. Parey, Journ. Physiol. **17**, 360 [1891].

²⁾ Kindler, Arch. Pharmaz. **269**, 70 [1931].

³⁾ Mevs u. Weith, B. **10**, 758 [1877].

⁴⁾ Bacon, Amer. chem. Journ. **33**, 93 [1905].

⁵⁾ Grignard, Compt. rend. Acad. Sciences **138**, 1049 [1904]; E. Fischer u. Schmitz, B. **39**, 2209 [1906].

⁶⁾ Kindler u. Peschke, Arch. Pharmaz. **271**, 431 [1933].