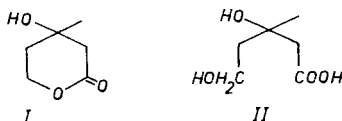


186. Absolute Konfiguration des Mevalolactons

von M. Eberle und D. Arigoni

(1. VII. 60)

Seit der Entdeckung des Mevalolactons (I)¹⁾²⁾ konnte in verschiedenen Laboratorien gezeigt werden, dass dieser Verbindung bzw. der entsprechenden Säure, der Mevalonsäure (II), eine zentrale Rolle bei der Biogenese von Naturstoffen zukommt, die aus Isopentaneinheiten aufgebaut sind³⁾. Racemisches Mevalolacton ist synthetisch zugänglich⁴⁾ und wurde bereits sowohl nach chemischen⁵⁾ wie auch nach biochemischen Methoden⁶⁾⁷⁾ in die Antipoden gespalten. Es liegen zahlreiche Anzeichen vor, dass nur eine der enantiomeren Formen von I biologische Wirksamkeit besitzt⁶⁾⁷⁾⁸⁾, ihre absolute Konfiguration ist jedoch bisher nicht ermittelt worden. In der vorliegenden Arbeit berichten wir über Versuche, die zu einer direkten Verknüpfung des natürlich vorkommenden Mevalolactons mit dem Standard des (+)-Glycerinaldehyds geführt haben.



Als Relais-Verbindung für unsere Versuche wählten wir die Chinasäure (III), deren relative und absolute Konfiguration auf Grund der Untersuchungen von FISCHER & DANGSCHAT feststehen⁹⁾. Zwecks Überführung von III in Mevalolacton (I)

¹⁾ L. D. WRIGHT, E. L. CRESSON, H. R. SKEGGS, G. D. E. MACRAE, C. H. HOFFMAN, D. E. WOLF & K. FOLKERS, J. Amer. chem. Soc. 78, 5273 (1956).

²⁾ D. E. WOLF, C. H. HOFFMAN, P. E. ALDRICH, H. R. SKEGGS, L. D. WRIGHT & K. FOLKERS, J. Amer. chem. Soc. 78, 4499 (1956); *ibid.* 79, 1486 (1957).

³⁾ Für eine zusammenfassende Darstellung vgl. G. E. W. WOLSTENHOLME & MAEVE O'CONNOR, CIBA Foundation Symposium on the Biosynthesis of Terpenes and Sterols, J. & A. Churchill Ltd., London 1959.

⁴⁾ C. H. HOFFMAN, A. F. WAGNER, A. N. WILSON, E. WALTON, D. E. WOLF, F. W. HOLLY & K. FOLKERS, J. Amer. chem. Soc. 79, 2316 (1957); O. ISLER, R. RÜEGG, J. WÜRSCH, K. F. GREY & A. PLETSCHER, Helv. 40, 2369 (1957); J. W. CORNFORTH, R. H. CORNFORTH, G. POPJÁK & I. YOUHOTSKY-GORE, Biochem. J. 69, 146 (1958).

⁵⁾ C. H. SHUNK, B. O. LINN, J. W. HUFF, J. L. GILFILLAN, H. R. SKEGGS & K. FOLKERS, J. Amer. chem. Soc. 79, 3294 (1957).

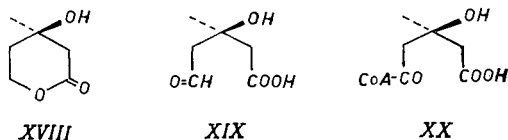
⁶⁾ F. LYNEN & M. GRASSL, Z. physiol. Chem. 373, 291 (1958).

⁷⁾ R. H. CORNFORTH, K. FLETCHER, H. HELLIG & G. POPJÁK, Nature 185, 923 (1960).

⁸⁾ P. A. TAVORMINA, M. H. GIBBS & J. W. HUFF, J. Amer. chem. Soc. 78, 4498 (1956); R. G. GOULD & G. POPJÁK, Biochem. J. 66, 51P (1957); T. T. TCHEN, J. biol. Chemistry 233, 1100 (1958); H. R. LEVY & G. POPJÁK, Biochem. J. 72, 35P (1959).

⁹⁾ Zur relativen Konfiguration der Chinasäure vgl. H. O. L. FISCHER & G. DANGSCHAT, Ber. deutsch. chem. Ges. 65, 1009 (1932). Die absolute Konfiguration der Chinasäure folgt aus folgenden Verknüpfungen: Chinasäure \rightarrow Shikimisäure (G. DANGSCHAT & H. O. L. FISCHER, Biochim. physica Acta 4, 199 (1950)); Shikimisäure \rightarrow Glucodesonsäurelacton (H. O. L. FISCHER & G. DANGSCHAT, Helv. 20, 705 (1937)); Glucodesonsäurelacton \rightarrow 2-Desoxyglucose (P. A. LEVENE & L. A. MIKESKA, J. biol. Chemistry 88, 791 (1930); vgl. auch M. BERGMANN, H. SCHOTTE & W. LESCHINSKY, Ber. deutsch. chem. Ges. 56, 1052 (1923)).

lyse mit 80-proz. Essigsäure ins gut kristallisierende Tetrol XI übergeführt. Acetylierung des rohen Diols IX mit Acetanhydrid und Pyridin bei Zimmertemperatur lieferte ein in reiner Form nicht gefasstes, öliges Monoacetat X, welches durch Behandlung mit 80-proz. Essigsäure zum kristallinen Monoacetat XII hydrolysiert wurde. Spaltung der vicinalen Glykol-Gruppierung von XII mit Perjodsäure, Reduktion des entstandenen rohen Dialdehyds XIII mittels Lithiumaluminiumhydrid zum öligen Tetrol XIV und Oxydation des letzteren mit Perjodsäure führten zum Hydroxyaldehyd XV, welcher ohne weitere Reinigung einer Nachoxydation mit Bromwasser unterworfen wurde. Destillation des erhaltenen Produktes im Hochvakuum lieferte schliesslich eine einheitliche, bei 107–109° siedende Fraktion der Zusammensetzung $C_6H_{10}O_3$. Das Präparat zeigte eine spez. Drehung $[\alpha]_D = +10,5^\circ$ ($c = 2,2$ in Chloroform) und konnte auf Grund seines IR.-Absorptionsspektrums sowie des papierchromatographischen Verhaltens (vgl. exper. Teil) als (+)-Mevalolacton (XVI) identifiziert werden. Da die Drehung des aus biologischem Material isolierten Mevalolactons in der Literatur nicht angegeben ist, wurde zum Vergleich aus dem erhaltenen Präparat von XVI nach bekannter Vorschrift²⁾ das kristalline Benzhydrylamid XVII bereitet. Letzteres besitzt eine spez. Drehung $[\alpha]_D = +3,7^\circ$ ($c = 2,4$ in Äthanol) und stellt somit den Antipoden des Derivates aus natürlichem Mevalolacton dar, für welchen der Wert $[\alpha]_D = -2,0^\circ$ ($c = 2$ in Äthanol) gemessen wurde²⁾¹⁶⁾. Zur Überprüfung dieses Resultates wurde noch die Rotationsdispersionskurve unseres partialsynthetischen Präparates von XVII gemessen¹⁷⁾. Ihr positiver Verlauf stimmt mit demjenigen überein, welcher inzwischen für das Benzhydrylamid aus der biologisch inaktiven Form der Mevalonsäure veröffentlicht worden ist⁷⁾¹⁸⁾.



Aus der bekannten Konfiguration der Chinasäure (III) und den Ergebnissen dieser Arbeit folgt somit, dass das natürlich vorkommende Enantiomere des Mevalolactons die in Formel XVIII angegebene (*R*)-(–)-Konfiguration besitzt.

Dieses Resultat sowie die früher von andern Autoren¹⁹⁾ festgelegte Beziehung zwischen dem Mevalolacton (XVIII) und der Mevaldinsäure (XIX) bzw. dem Coenzym-A-Derivat der β -Hydroxy- β -methyl-glutarsäure (XX) gestatten nun, auch

¹⁶⁾ Laut einer Privatmitteilung von Dr. J. W. CORNFORTH (21. 6. 1960) beträgt die Drehung des unnatürlichen Mevalolactons $[\alpha]_D^{24} = +14,0^\circ$ ($c = 5$ in Chloroform). Das daraus bereitete Benzhydrylamid besitzt $[\alpha]_D^{23,5} = +2,8^\circ$ ($c = 10$ in Äthanol).

¹⁷⁾ Für die Aufnahme dieser Kurve sind wir Herrn Prof. G. OURISSON, Strasbourg, zu Dank verpflichtet.

¹⁸⁾ Herrn Prof. G. POPJÁK danken wir bestens für die Mitteilung seiner Resultate vor der Drucklegung.

¹⁹⁾ F. LYNEN, U. HENNING, C. BUBLITZ, B. SÖRBO & L. KRÖPLIN-RUEFF, *Biochem. Z.* 330, 269 (1958); J. J. FERGUSON JR., I. F. DURR & H. RUDNEY, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 45, 499 (1959); J. KNAPPE, E. RINGELMANN & F. LYNEN, *Biochem. Z.* 332, 195 (1960).

den biologisch aktiven Formen der letztgenannten Verbindungen die in den Formeln dargestellte absolute Konfiguration zu erteilen.

Wir danken dem SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil²⁰⁾

Acetonchinid (IV). 500 mg fein pulverisierte Chinasäure (Präparat Fluka, *purum*) wurden 5 Std. bei Zimmertemperatur mit 15 ml Aceton und 6 Tropfen konz. Schwefelsäure gerührt, die Lösung durch Filtration von einem geringen Rückstand befreit und mit 200 ml Chloroform verdünnt. Waschen der organischen Phase mit 2N Natriumcarbonat-Lösung, Trocknen über Natriumsulfat und Abdampfen des Lösungsmittels gaben ein Rohprodukt, dessen Smp. nach dreimaligem Umkristallisieren aus Aceton-Hexan konstant bei 142–143° lag. Ausbeute: 280 mg. Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 100° sublimiert. $[\alpha]_D = -32^\circ$ ($c = 1,6$ in Chloroform). IR.-Absorptionsspektrum (CHCl_3): Bande bei 1795 cm^{-1} .

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_5$ Ber. C 56,07 H 6,59% Gef. C 56,05 H 6,53%

Acetonid des Chinaalkohols (V). Eine Lösung von 973 mg Acetonchinid (IV) in 20 ml abs. Dioxan wurde langsam zu einer Suspension von 1 g Lithiumaluminiumhydrid in 20 ml abs. Äther getropft und das Gemisch 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Darauf wurden zwecks Zerstörung des gebildeten Komplexes 1,5 ml Wasser und 1,5 ml 15-proz. Natriumhydroxydlösung vorsichtig zugegeben. Nach einigem Rühren verdünnte man mit Äther, filtrierte vom Rückstand ab und dampfte zur Trockne ein, wobei 262 mg eines Öls erhalten wurden, welches beim Bespritzen mit Aceton sofort kristallisierte. Kontinuierliche Extraktion des getrockneten Rückstandes mit Äther lieferte weitere 488 mg Kristalle, so dass die Gesamtausbeute auf 73% stieg. Zur Analyse wurde eine Probe dreimal aus Aceton-Hexan umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum bei 80° sublimiert. Smp. 115–117°, $[\alpha]_D = -59^\circ$ ($c = 1,3$ in Äthanol).

$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_5$ Ber. C 55,03 H 8,31% Gef. C 54,88 H 8,28%

Ditosylat VI. 506 mg der Verbindung V wurden in Anlehnung an die Vorschrift von GREWE & NOLTE¹²⁾ tosyliert, wobei 860 mg Kristalle vom Smp. 136–137° resultieren, welche zur Analyse zwei Tage im Hochvakuum bei 90° getrocknet wurden. $[\alpha]_D = -104^\circ$ ($c = 0,8$ in Chloroform); UV.-Absorptionsmaximum bei 226 $\text{m}\mu$, $\log \epsilon = 4,25$; IR.-Absorptionsspektrum (CHCl_3): Banden bei 1605, 1500, 1375, 1190, 1180, 830 und 810 cm^{-1} .

$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_9\text{S}_2$ Ber. C 54,75 H 5,74 S 12,16% Gef. C 54,61 H 5,79 S 12,03%

Überführung des Ditosylates VI ins Monotosylat VIII. – a) Eine Lösung von 760 mg Ditosylat VI in abs. Dioxan wurde zu einer Suspension von 1 g Lithiumaluminiumhydrid in 20 ml abs. Äther getropft und das Gemisch zwei Tage unter Rückfluss gekocht. Darauf versetzte man vorsichtig mit 1 ml Wasser, dann mit 1 ml 15-proz. Natriumhydroxyd-Lösung und schliesslich nochmals mit 4 ml Wasser. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mehrmals mit Chloroform nachgewaschen, die Filtrate hintereinander mit verd. Salzsäure, 2N Natriumcarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Die erhaltenen Kristalle (460 mg) wurden zur Analyse dreimal aus Aceton-Petroläther umgelöst und zwei Tage im Hochvakuum bei 90° getrocknet. Smp. 142–143°, $[\alpha]_D = -107^\circ$ ($c = 0,9$ in Chloroform). UV.-Absorptionsmaximum bei 226 $\text{m}\mu$, $\log \epsilon = 4,04$. IR.-Absorptionsspektrum (CHCl_3): Banden bei 1605, 1500, 1375, 1190, 1180, 830 und 815 cm^{-1} .

$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{S}$ Ber. C 57,29 H 6,79 S 8,98% Gef. C 56,82 H 7,04 S 8,61%

b) Eine Lösung von 408 mg Ditosylat VI in Aceton wurde mit 1,125 g Natriumjodid versetzt und über Nacht unter Rückfluss gekocht. Darauf wurde vom ausgefallenen Natriumtosylat abfiltriert und zur Trockne eingedampft. Den Rückstand löste man in Methanol und hydrierte bei Normaldruck nach Zugabe von ca. 50 g RANEY-Nickel. Die übliche Aufarbeitung lieferte ein Rohprodukt, aus welchem durch wiederholte Kristallisation aus Aceton-Petroläther Kristalle vom Smp. 141–142° gewonnen werden konnten. Mischprobe mit dem oben beschriebenen Monotosylat VIII vom Smp. 142–143° ohne Erniedrigung.

²⁰⁾ Die Smp. sind nicht korrigiert und wurden in einer am Hochvakuum evakuierten Kapillare bestimmt. Die Drehungen wurden in einem Rohr von 1 dm Länge bestimmt.

Spaltung des Monotosylates VIII mit Natriumamalgam. Eine Lösung von 807 mg der Verbindung VIII in 90 ml 90-proz. wässrigem Methanol wurde portionenweise mit 18g 5-proz. Natriumamalgam versetzt und das Gemisch 24 Std. bei Zimmertemperatur gerührt. Darauf wurde vom ausgeschiedenen Quecksilber abfiltriert, das Filtrat durch Zugabe von festem Kohlendioxyd neutralisiert und im Wasserstrahlvakuum zur Trockne eingedampft. Den Rückstand kochte man sechsmal mit je 30 ml Aceton aus; die vereinigten Auszüge hinterliessen beim Eindampfen 446 mg eines Öls, welches jedem Kristallisationsversuch trotzte. Die Substanz zeigte keine Absorption im UV.-Spektrum und stellt ein rohes Präparat des *Diols IX* dar.

Behandlung von 101 mg des rohen Diols IX mit 191 mg p-Toluolsulfosäurechlorid in wenig abs. Pyridin bei Zimmertemperatur und übliche Aufarbeitung des Reaktionsgemisches lieferten 94 mg eines kristallinen Produktes vom Smp. 140–142°, welches auf Grund des IR.-Absorptionsspektrums sowie der Mischprobe mit authentischem Material als Monotosylat VIII identifiziert wurde.

Zur weiteren Charakterisierung wurden 300 mg des rohen Diols IX mit 5 ml 80-proz. Essigsäure 5 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Durch Entfernen des Lösungsmittels im Wasserstrahlvakuum und wiederholtes Eindampfen des Rückstandes mit kleinen Mengen Benzol erhielt man Kristalle, deren Smp. nach dreimaligem Umlösen aus Methanol-Äther konstant bei 154–156° lag. Zur Analyse wurde eine Probe im Hochvakuum bei 100° sublimiert. $[\alpha]_D = -60^\circ$ ($c = 1,1$ in Äthanol). Es liegt das *Tetrol XI* vor.

$C_7H_{14}O_4$ Ber. C 51,84 H 8,70% Gef. C 51,84 H 8,67%

Monoacetat XII. 1,54 g des öligen Diols IX wurden mit 2,6 ml Acetanhydrid und 3 ml Pyridin über Nacht bei Zimmertemperatur acetyliert. Die übliche Aufarbeitung mit Chloroform lieferte ein nicht kristallisierendes Rohprodukt, welches ohne weitere Reinigung zur Abspaltung der Isopropyliden-Gruppierung mit 20 ml 80-proz. Essigsäure 5 Min. auf dem Wasserbad erwärmt wurde. Anschliessend entfernte man das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum unter wiederholter Zugabe von kleinen Mengen Benzol und kristallisierte den erhaltenen Rückstand viermal aus Chloroform-Petroläther, wonach der Smp. konstant bei 124–125° lag. Zur Analyse wurde eine Probe 24 Std. bei 60° im Hochvakuum getrocknet. $[\alpha]_D = -65^\circ$ ($c = 1,4$ in Chloroform).

$C_9H_{16}O_5$ Ber. C 52,93 H 7,90% Gef. C 52,78 H 7,87%

(S)-(+)-*Mevalolacton (XVI)* aus dem *Monoacetat XII*. 681 mg der Verbindung XII wurden in 5 ml Wasser gelöst, mit einer eiskalten, wässrigen Lösung von 914 mg Perjodsäure bei 0° versetzt und 1 Std. bei Zimmertemperatur stengelassen. Der in einem aliquoten Anteil titrimetrisch bestimmte Verbrauch an Persäure betrug 99% d. Th. Die Lösung wurde durch Zugabe von Natriumcarbonat alkalisch gemacht, das Reaktionsgemisch mit mehreren Portionen Chloroform extrahiert und die organische Phase neutral gewaschen, getrocknet und bei 30° im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Den erhaltenen rohen *Dialdehyd XIII* (591 mg), gelöst in 20 ml abs. Äther, liess man zu einer Suspension von 753 mg Lithiumaluminiumhydrid in 10 ml abs. Äther tropfen, worauf das Gemisch 20 Std. unter Rückfluss gekocht wurde. Das Reaktionsgemisch wurde durch vorsichtige Zugabe von Wasser zersetzt, das ausgeschiedene Aluminiumhydroxyd abfiltriert, das Filtrat mit festem Kohlendioxyd neutralisiert und im Vakuum eingedampft. Dreimaliges Auskochen des erhaltenen Rückstandes mit wenig Methanol lieferte 383 mg eines nicht kristallisierenden Öls, welches zur Hauptsache aus dem gewünschten *Tetrol XIV* bestand. Zur Spaltung der neugebildeten vicinalen Glykol-Gruppierung von XIV versetzte man eine eiskalte, wässrige Lösung von 371 mg des rohen Tetrols bei 0° mit einer wässrigen Lösung von 519 mg Perjodsäure. Nach einer Stunde betrug der titrimetrisch bestimmte Verbrauch an Persäure 80% d. Th. Die Jodat-Ionen wurden mit Silberacetat gefällt, der Niederschlag abgenutscht, das Filtrat zur Entfernung überschüssiger Silber-Ionen mit verd. Salzsäure angesäuert und das ausgefallene Silberchlorid über Aktivkohle abfiltriert. Zur Nachoxydation des gebildeten Aldehyds wurde schliesslich die Lösung mit 460 mg Brom versetzt und drei Tage bei Zimmertemperatur stengelassen. Kontinuierliche Extraktion der sauren Lösung mit Chloroform während 24 Std. lieferte 207 mg eines Öls, welches durch zwei Hochvakuumdestillationen gereinigt wurde. Die Hauptfraktion siedete bei einer Badtemperatur von 107–109°/0,03 Torr. Im absteigenden Chromatogramm auf WHATMAN-Papier Nr. 1 im System Propanol/2N Ammoniak (4:1)²¹ zeigte die Sub-

²¹) H. EGGERER & F. LYNEN, Liebigs Ann. Chem. 608, 71 (1957).

stanz $R_f = 0,464$ und war nicht von racemischem Mevalolacton zu unterscheiden. Auch die in flüssigem Zustand aufgenommenen IR.-Absorptionsspektren der beiden Präparate waren in jeder Beziehung identisch. Zur Analyse wurde eine Probe zweimal im Kragenkolben bei $107^\circ/0,03$ Torr destilliert. $[\alpha]_D = +10,5^\circ$ ($c = 2,2$ in Chloroform); $n_D = 1,471$.

$C_6H_{10}O_3$ Ber. C 55,37 H 7,75% Gef. C 54,92 H 7,97%

Das aus dem Lacton nach den Angaben der Literatur²⁾²¹⁾ hergestellte *Benzhydrylamid XVII* wurde durch Chromatographie an Aluminiumoxyd der Aktivität III gereinigt und zeigte den Smp. $102\text{--}103^\circ$. $[\alpha]_D = -2,7^\circ$ ($c = 2,4$ in Chloroform); $[\alpha]_D = +3,7^\circ$ ($c = 2,3$ in Äthanol). Die Messung der Rotationsdispersionskurve von XVII wurde in Äthanolösung bei einer Konzentration von $9,17$ g/100 ml in einem Rohr von 1 dm Länge vorgenommen¹⁷⁾ und ergab folgende Werte: $[\alpha]_{650} = +1,3^\circ$, $[\alpha]_{600} = +4,6^\circ$, $[\alpha]_{589} = +5,7^\circ$, $[\alpha]_{500} = +6,0^\circ$, $[\alpha]_{490} = +7,7^\circ$, $[\alpha]_{400} = +12^\circ$, $[\alpha]_{380} = +13,3^\circ$, $[\alpha]_{360} = +14,9^\circ$, $[\alpha]_{350} = +16,3^\circ$, $[\alpha]_{340} = +18,6^\circ$.

$C_{19}H_{23}O_3N$ Ber. C 72,82 H 7,40% Gef. C 72,30 H 7,60%

Acetylierung des Benzhydrylamids XVII unter den üblichen Bedingungen lieferte Kristalle vom Smp. $108\text{--}109^\circ$, deren Menge zur genauen Bestimmung der sehr kleinen Drehung nicht mehr ausreichte.

$C_{21}H_{25}O_4N$ Ber. C 70,96 H 7,09% Gef. C 70,53 H 7,03%

Es liegt das O-Acetylderivat des Benzhydrylamids XVII vor.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung W. MANSER) durchgeführt. Die IR.-Absorptionsspektren wurden von Frl. V. KLOPFSTEIN und Herrn R. DOHNER mit einem PERKIN-ELMER-Spektrophotometer, Mod. 21, aufgenommen.

SUMMARY

The naturally occurring enantiomer of mevalolactone is shown to possess the (R)-(-)-configuration XVIII by a direct correlation of its antipode with quinic acid.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

187. Über die Art der Bindung zwischen Reaktivfarbstoff und Cellulose

5. Mitteilung über textilchemische Untersuchungen¹⁾

von B. KRAZER²⁾ und Hch. ZOLLINGER³⁾

(4. VII. 60)

1. Problemstellung

Innerhalb weniger Jahre sind mehr als ein halbes Dutzend Sortimente von sogenannten Reaktivfarbstoffen in den Handel gebracht worden, nämlich:

für *Cellulosefasern* die Procion-⁴⁾, Cibacron-⁵⁾, Remazol-⁶⁾, Permafix-⁷⁾, Drimaren-⁸⁾, Reakton-⁹⁾ und Levafix-Farbstoffe⁷⁾,

für *Wolle* die Remalan-⁶⁾, Cibalanbrillant-⁵⁾ und Cibacrolan-Farbstoffe⁵⁾,

für *Polyamidfasern* die Prociny-Farbstoffe⁴⁾.

¹⁾ 4. Mitteilung: G. BACK & HCH. ZOLLINGER, *Helv.* **42**, 1553 (1959).

²⁾ Auszug aus der Dissertation B. KRAZER, Universität Basel 1960.

³⁾ Neue Adresse: Technisch-Chemisches Laboratorium der Eidgenössischen Technischen Hochschule, Zürich.

⁴⁾ Imperial Chemical Industries Ltd.