

This article was downloaded by:  
On: 30 January 2011  
Access details: Access Details: Free Access  
Publisher Taylor & Francis  
Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



## Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements

Publication details, including instructions for authors and subscription information:  
<http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713618290>

### ORGANISCHE PHOSPHORVERBINDUNGEN 81 HERSTELLUNG VON HETEROCYCLISCH SUBSTITUIERTEN PHOSPHINOXIDEN UND DEREN VERWENDUNG IN DER WITTIG-HORNER REAKTION

Ludwig Maier<sup>a</sup>; G. Rist<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Ciba-Geigy AG, Division Agro und Zentrale Funktion Forschung, Basel, Schweiz.

**To cite this Article** Maier, Ludwig and Rist, G.(1987) 'ORGANISCHE PHOSPHORVERBINDUNGEN 81 HERSTELLUNG VON HETEROCYCLISCH SUBSTITUIERTEN PHOSPHINOXIDEN UND DEREN VERWENDUNG IN DER WITTIG-HORNER REAKTION', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 32: 1, 65 — 72

**To link to this Article:** DOI: [10.1080/03086648708080653](https://doi.org/10.1080/03086648708080653)

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/03086648708080653>

## PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Full terms and conditions of use: <http://www.informaworld.com/terms-and-conditions-of-access.pdf>

This article may be used for research, teaching and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, re-distribution, re-selling, loan or sub-licensing, systematic supply or distribution in any form to anyone is expressly forbidden.

The publisher does not give any warranty express or implied or make any representation that the contents will be complete or accurate or up to date. The accuracy of any instructions, formulae and drug doses should be independently verified with primary sources. The publisher shall not be liable for any loss, actions, claims, proceedings, demand or costs or damages whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with or arising out of the use of this material.

# ORGANISCHE PHOSPHORVERBINDUNGEN 81

## HERSTELLUNG VON HETERO CYCLISCH SUBSTITUIERTEN PHOSPHINOXIDEN UND DEREN VERWENDUNG IN DER WITTIG–HORNER REAKTION<sup>1</sup>

LUDWIG MAIER†\* und G. RIST

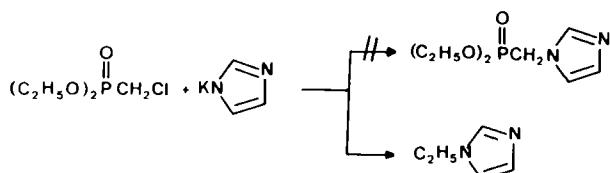
*Ciba-Geigy AG, Division Agro\* und Zentrale Funktion Forschung, CH-4002  
Basel, Schweiz.*

(Received: August 28, 1986)

The reaction of dimethyl-chloromethylphosphinoxide with the alkali salts of imidazole, pyrazole, triazole, benztriazole, 2-methylimidazole, benzimidazole, tetrazole, and indazole yields the corresponding dimethyl-heterocyclic substituted methylphosphine oxides **1a–1i** (Table I). These phosphine oxides easily undergo a Wittig–Horner reaction when treated with aldehydes and ketones and give a cis/trans = 1:1 mixture of the corresponding olefines **2a**, **2a'**, **2b**, **2d** and **2f**. Several of these can be separated by flash chromatography into the pure cis and trans isomers. It was observed that only the cis compounds exhibit fungicidal activity against *Erysiphe graminis*.

### EINLEITUNG

Kürzlich berichteten wir über die Herstellung von Triazolylmethylphosphonaten und Triazolylmethylphosphoniumsalzen und deren Verwendung in der Wittig–Horner Reaktion.<sup>1,2</sup> Versuche, auch die entsprechenden 1-Imidazolyl- und 1-Pyrazolylmethylphosphonate herzustellen und in der Wittig–Horner Reaktion einzusetzen, waren jedoch nicht erfolgreich. So gelang es nicht, die entsprechenden 1-Chlormethylimidazol- und -pyrazolverbindungen herzustellen. Auch aus Kaliumimidazol mit Chlormethylphosphonat entstand nicht das gewünschte Imidazolylmethylphosphonat, sondern nur N-Ethylimidazol.

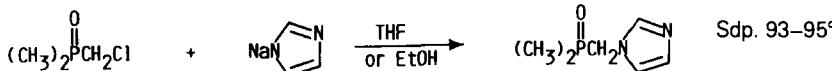


Die kürzlich berichtete Herstellung von N-Imidazolylmethylphosphonsäure unter Verwendung der Mannich-Reaktion<sup>3</sup>, konnten wir nicht bestätigen. Wir beobachteten nur Salzbildung, jedoch keine Mannich-Reaktion.

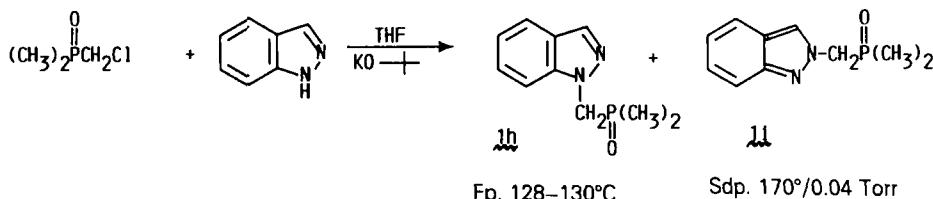
\* Prof. Dr. L. Horner in freundschaftlicher Verbundenheit zum 75. Geburtstag gewidmet.

## **DISKUSSION UND ERGEBNISSE**

Wie wir jetzt fanden, lassen sich diese Schwierigkeiten umgehen, wenn man Dimethyl-chloromethylphosphinoxid, ein kommerzielles Produkt, einsetzt. Die

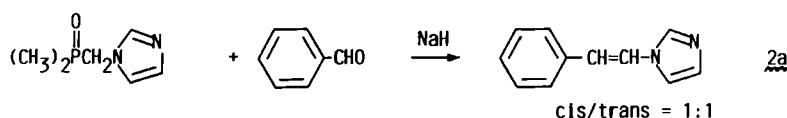


Reaktion lässt sich etwa gleich gut in Alkohol mit Kalium-t-butylat oder Natriumalkoholat als Base durchführen. In gleicher Weise wurden die in Tabelle I angegebenen Phosphinoxide hergestellt. Wie bei der Alkylierung von Indazol mit Methyl- oder Benzylhalogeniden,<sup>4</sup> entsteht auch bei der Alkylierung mit Dimethyl-chlormethylphosphinoxid in THF und Kalium-tert-butylat als Base neben 1- auch 2-Indazolylmethyl-dimethylphosphinoxid im Verhältnis von 4:1.

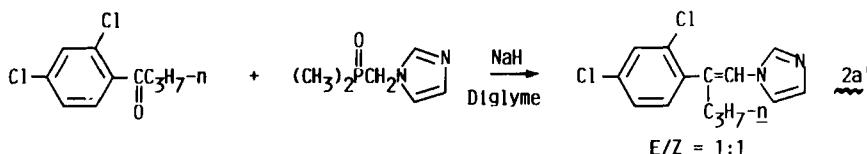


Die beiden Strukturisomeren lassen sich durch Flash-Chromatographie (Ueberdruck 0.4 Bar) an Kieselgel mit Essigester: Methanol = 3:2 auftrennen. Eine Strukturzuweisung lässt sich mit Hilfe der  $^{13}\text{C}$ -NMR Spektroskopie vornehmen (s. Tabelle I); während im **1h** die  $\text{CH}_2\text{-P}(\text{J}_{\text{PC}}^{13} 71.3 \text{ Hz})$  und  $\text{CH}_3\text{-P}(\text{J}_{\text{PC}}^{13} 69.4)$  Kopplungen verschieden sind, sind sie in **1i** fast gleich,  $\text{CH}_2\text{-P}(\text{J}_{\text{PC}}^{13} 68.4)$ ,  $\text{CH}_3\text{-P}(\text{J}_{\text{PC}}^{13} 69.4 \text{ Hz})$ .

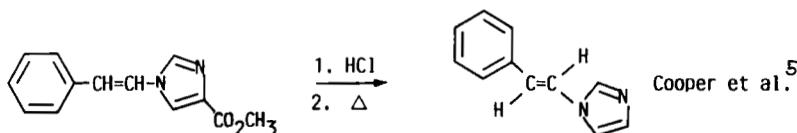
Die Wittig-Horner Reaktion von Aldehyden und Ketonen mit **1a** bis **1f** verläuft am besten in Dimethoxyethan als Lösungsmittel und mit NaH als Base. Mit Butyllithium als Base werden kleinere Ausbeuten erhalten. Es entsteht in allen Fällen ein E/Z-Gemisch 1:1, das in vielen Fällen durch fraktionierte Kristallisation oder durch Flash-Chromatographie in die E und Z-Komponenten aufgetrennt werden kann, z.B.



und



**2a** and **2a'** wurden bereits in der Literatur beschrieben. So wurde trans-Styryl-1-imidazol **2a** durch Hydrolyse und anschliessende Decarboxylierung von Methyl-



trans-styryl-1-imidazol-4-carboxylat erhalten.<sup>5</sup> Die trans-Verbindung liess sich durch Bestrahlen in die cis-Verbindung umlagern.<sup>6</sup> Die cis-Verbindung wurde auch direkt durch Anlagerung von Li- oder Na-Imidazol an Phenylacetylen gebildet.<sup>7</sup>

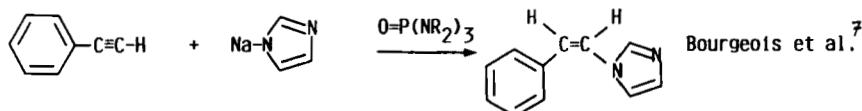


TABELLE I

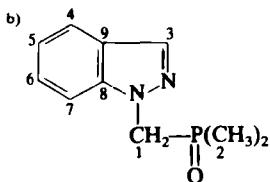
$\overset{\text{O}}{=}$   
Physikalische Eigenschaften der Phosphinoxide,  $(\text{CH}_3)_2\text{PCH}_2\text{R}$ , 1

1	R	Ausbeute in %	Sdp. <sup>a)</sup> /Torr (Fp.)	PCH <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H-NMR in CDCl <sub>3</sub> PCH <sub>2</sub>	R	<sup>31</sup> P-NMR 85% H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> Ref.
a		67.2	159–168°/0.03 (93–95°)	1.53(d, J 13)	4.45 (d, J 7)	4,5-CH 7.13 2-CH 7.63	38.89
b		54.3	113–126°/0.06	1.53 (J 13)	4.67 (d, J 8)	4-CH 6.3(t) 3-CH, 5-CH 7.53, 7.63	41.31
c		60.8	145–155°/0.06 (92–94°)	1.63 (d, J 13)	4.7 (d, J 8)	3-CH 8.0 (s) 5-CH 8.37 (s)	39.26
d		43	(180–81°)	1.6 (d, J 13)	5.03 (d, J 8)	7.3–8.2 (m)	40.84
e		24	181°/0.06 (130–31°)	1.53 (d, J 13)	4.27 (d, J 6.4)	C-CH <sub>3</sub> 2.47(s) 4,5-CH 7.0(s)	39.26
f		60.1	(182–86°)	1.53 (d, J 13)	4.6 (d, J 6.5)	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> 7.4, 8.0(m) 2-CH 8.1(s)	39.54
g		35.3 <sup>a)</sup>	(121–125°)	1.7 (d, J 13)	5.11 (d, J 7)	CH 9.23(s)	41.31
h		40.2	165°/0.03 (128–130°)	1.5 (d, J 13)	4.8 (d, J 8)	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> 7–8.8(m) <sup>b)</sup> 3-CH 8.0(s)	
i		10.2	170°/0.04 (125/128°)	1.53 (d, J 13.5)	4.87 (d, J 8.4)	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> 6.8–7.8 <sup>c)</sup> 3-CH 8.07(s)	

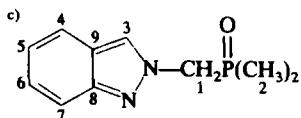
TABELLE I (Forts.)

1 Verbrennungsanalysen der Verbindungen 1b bis 1i							
b $C_6H_{11}N_2OP \times 0.31H_2O$	(163.72)	Ber.	C 44.0	H 7.16	N 17.1	P 18.91	$H_2O 3.44$
c $C_6H_{10}N_3OP \times 0.19H_2O$	(162.55)	Gef.	44.3	7.2	16.8	18.6	3.4
d $C_9H_{12}N_3OP$	(209.19)	Ber.	C 36.94	H 6.44	N 25.84	P 19.05	$H_2O 2.92$
e $C_7H_{13}N_2OP$	(172.17)	Gef.	51.6	5.8	20.1	14.9 %	
f $C_{10}H_{13}N_2OP$	(208.2)	Ber.	C 51.68	H 5.78	N 20.09	P 14.81 %	
f $C_{10}H_{13}N_2OP$	(208.2)	Gef.	48.5	7.5	16.2	17.9 %	
g $C_8H_9N_4OP$	(160.12)	Ber.	C 57.69	H 6.29	N 13.46	P 14.88 %	
h $C_{10}H_{13}N_2OP$	(208.2)	Gef.	57.9	5.8	13.5	14.8 %	
i $C_{10}H_{13}N_2OP$	(208.2)	Ber.	C 30.1	H 5.67	N 34.99	P 19.35 %	
i $C_{10}H_{13}N_2OP$	(208.2)	Gef.	29.9	5.6	33.8	19.4 %	
h $C_{10}H_{13}N_2OP$	(208.2)	Ber.	C 57.69	H 6.29	N 13.46	P 14.88 %	
h $C_{10}H_{13}N_2OP$	(208.2)	Gef.	57.7	5.8	13.4	14.9 %	
i $C_{10}H_{13}N_2OP$	(208.2)	Ber.	C 57.69	H 6.29	N 13.46	P 14.88 %	
i $C_{10}H_{13}N_2OP$	(208.2)	Gef.	57.9	6.2	13.4	14.7 %	

a) Analog der Herstellung von Ethyl-1H-tetrazol-1-acetat<sup>9</sup> aus Ethylorthoformat, Diethyl-amino-methylphosphonat,  $NaN_3$  und Eisessig in 35% Ausbeute erhalten.

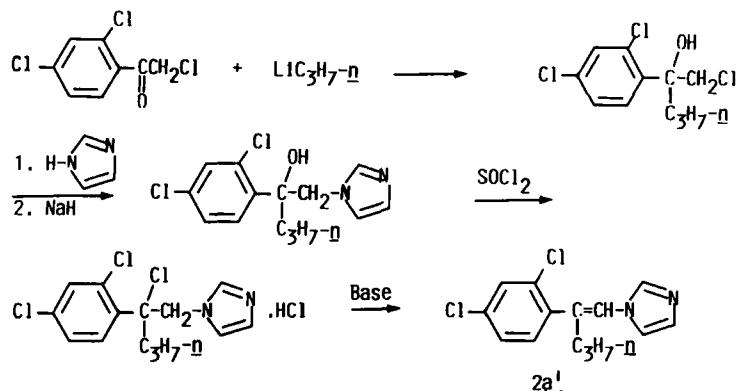


$^{13}C$  (in  $CDCl_3$ ): 8-C 139.4(s); 3-C 134.4 (d,  $J_{PC}$  2 Hz); 9-C 124(s); 4-C 121.2(d); 5-C 121.2(d); 6-C 127.1(d); 7-C 109.0(d); 1-C 49.5 (t,  $J_{PC}$  71.3 Hz); 2-C 15.6 (q,  $J_{PC}$  67.4 Hz)



$^{13}C$  (in  $CDCl_3$ ): 8-C 149.3(s); 6-C 126.5(d); 3-C 124.2 (d,  $J_{PC}$  2 Hz); 4-C 122.2(d); 9-C 122.2(s); 5-C 120.2(d); 7-C 117.1; 1-C 54.3 (t,  $J_{PC}$  68.4 Hz); 2-C 15.2 (q,  $J_{PC}$  69.4 Hz).

2a' wurde in einigen Patentschriften erwähnt und dessen fungizide Wirkung beansprucht.<sup>8</sup> Es wurde auf folgendem Wege hergestellt:



Wie oben gezeigt, führt die hier beschriebene Methode wesentlich schneller zum Ziel. Wie **2a'** besitzen auch einige andere heterocyclisch substituierte Olefine wie **2b**, **2d**, **2e** und **2f** fungizide Wirkung. Dabei fällt auf, dass bei den aufgetrennten Z- und E-Isomeren nur die Z-Isomeren (von **2f**, **2b** und **2b**) fungizide Wirkung zeigten gegen Erysiphe graminis (bei 60 ppm, Gerste Blatt, noch volle Wirkung).

## EXPERIMENTELLER TEIL

Die  $^1\text{H-NMR}$  Spektren [Ref.  $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$ ] wurden mit einem Varian EM 360 oder einem Bruker Elektrospin 250 MHz und die  $^{31}\text{P-NMR}$  Spektren [Ref. 85%-ige  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ] mit einem Bruker Elektrospin WP 90 Spektrometer aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen (in ppm) sind negativ bei höherem und positiv bei niedrigerem Feld als die Referenzverbindung. Die Reaktionen wurden in einer Stickstoffatmosphäre durchgeführt.

### 1. *N-Imidazolylmethyl-dimethylphosphinoxid, 1a*

Zu einer Suspension von 56.1 g (0.5 mol) Kalium-t-butylat in 250 ml THF fügt man unter Rühren 34 g (0.5 mol) Imidazol und 100 ml THF zu. Nach einer Stunde Rühren gibt man 69.5 g  $(\text{CH}_3)_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{Cl}$  zu und erhitzt die Mischung 15 Std. unter Rühren zum Rückfluss. Man filtriert ab und dampft das Filtrat ein. Als Rückstand erhält man 80.1 g (100%) rohes **1a**, das durch Destillation im Schwertkolben gereinigt wird. Ausbeute 53.2 g (= 67.2%) **1a**, Sdp. 159–168°/0.003 Torr, Fp. 93–95°C. Bei Ausführung der Reaktion in Ethanol mit Natriumethyllat als Base erhält man **1a** in 64.2% Ausbeute. Nachteilig macht sich hier die Bildung von Ethoxymethyl-dimethylphosphinoxid bemerkbar.

$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_2\text{OP} \times 0.22 \text{ H}_2\text{O}$	(162.10)				
Ber.	C 44.48	H 7.13	N 17.29	P 19.12	$\text{H}_2\text{O}$ 2.40%
Gef.	45.3	7.0	17.6	19.0	2.4%

Die in Tabelle I aufgeführten Verbindungen wurden analog hergestellt.

### 2. *1-(1*H*-1,3-Imidazol-1-yl)2-phenyl-ethen, 2a*

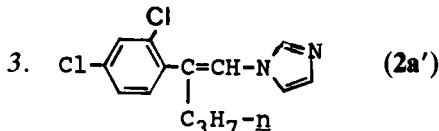
Zu 15.81 g (0.1 mol) **1a** in 100 ml Dimethoxyethan gibt man unter Rühren bei 0–5°C 69 ml *n*-BuLi-Lösung (1.6 molar in Hexan) zu. Dann röhrt man 2 Std. nach und tropft zur farblosen Suspension 10.11 ml Benzaldehyd zu. Die Reaktion ist schwach exotherm. Nach 2 Std. Röhren bei 50°C versetzt man mit 50 ml  $\text{H}_2\text{O}$  und extrahiert die klare Lösung 3 Mal mit je 100 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Die mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrockneten Auszüge werden eingedampft. Man erhält 9.6 g (= 56.4%) rohes **2a** als Gemisch *E*:*Z* = 1:1, das kugelrohrdestilliert wird, Sdp. 120–150°/0.05 Torr. Beim Abkühlen kristallisiert die *E*-Verbindung teilweise aus. Die

Kristalle werden abfiltriert und aus Diisopropylether umkristallisiert, Fp. 87–88°C, Ausbeute 1.1 g (=6.5%) reines **2a-trans**.

$C_{11}H_{10}N_2$ (170.22)	Ber.	C 77.62	H 5.92	N 16.46%
	Gef.	77.8	6.0	16.7 %

$^1H$ -NMR (in  $CDCl_3$ ) von **2a-trans**:  $\delta$  = 6.67 (d, J 14, 5 Hz, 1 H,  $PhCH=C$ ) 7–7.5 (m, 8H, Ph,  $NCH=C$ , 4 und 5-CH Imidazol); 7.7 (s, 1H, 2-CH Imidazol) [ppm].

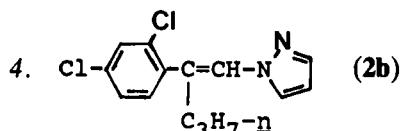
In gleicher Weide wurden hergestellt:



Mit NaH als Base und Dimethoxyethan als Lösungsmittel, Ausbeute 62.6%, Sdp. 140–142°/0.03 Torr; Gemisch E:Z = 1:1, analysenrein durch Flash-Chromatographie an Kieselgel erhalten (Ueberdruck 0.6 Bar).

$^1H$ -NMR (in  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 0.6–1.7 (m, 5H,  $C_2H_5$ ); 2.5 (m, 2H,  $CH_2$ ); 6.53; 6.6 (2s, 1H,  $CH=C$ ); 6.8–7.5 (m, 5H,  $C_6H_3$ , 4 und 5-CH Imidazol); 7.67 (s, 1H, 2-CH Imidazol).

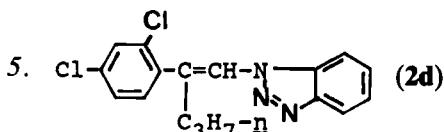
$C_{14}H_{14}Cl_2N_2$ (281.19)	Ber.	C 59.8	H 5.02	N 9.96	Cl 25.22%
	Gef.	59.6	5.2	9.8	24.4 %



Mit NaH als Base und  $CH_3OCH_2CH_2OCH_3$  als Lösungsmittel, Ausbeute 93.7%, Flash-Chromatographie an Silicagel (Ueberdruck 0.6 Bar) mit Hexan: Essigester = 5:1 ergab eine teilweise Auftrennung. Das trans-Isomere konnte rein isoliert werden.

E, Fp. 42–44°C, 23.7%;  $^1H$ -NMR (in  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 0.7–1.6 (m, 5H,  $C_2H_5$ ); 2.8 (t, 2H,  $CH_2$ ); 6.37 (t,  $J_{HH}$  2 Hz, 1H, 4-CH Pyrazol); 6.77 (s, 1H,  $N—CH=C$ ); 7.2–7.4 (m, 3H, aryl); 7.6 (2d, 2H, 3 und 5-CH Pyrazol).

Z: E = 1:1, Oel, 44.5%;  $^1H$ -NMR (in  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 0.7–1.7 (m, 5H,  $C_2H_5$ ); 2.43 (Z), 2.8 (E) (2t, 2H,  $CH_2$ ); 6.07 (Z), 6.37 (E) (2t, 1H, 4-CH Pyrazol); 6.77 (Z), 6.8 (E), (s, 1H,  $N—CH=C$ ); 7.07–7.3 (m, 3H, aryl); 7.45 (Z) (d,  $J_{HH}$  ~2.5 Hz), 7.62 (E) (2d,  $J_{HH}$  ~2 Hz) (2H, 3 und 5-CH Pyrazol).

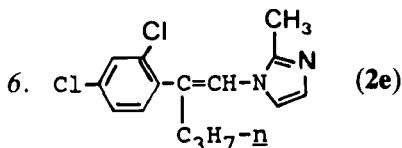


Mit NaH als Base und  $CH_3OCH_2CH_2OCH_3$  als Lösungsmittel, Ausbeute 100%.

*E/Z* = 1:1. Flash-Chromatographie an Silicagel (Ueberdruck 0.6 Bar) mit Hexan: Essigester als Laufmittel ergab teilweise Auf trennung in *E* und *Z*.

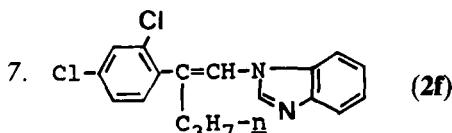
*E*, Fp. 66–69°C, 8.5%;  $^1\text{H-NMR}$  (in  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.8–1.7 (m, 5H,  $\text{C}_2\text{H}_5$ ); 2.7 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7–8.2 (m, 8H, N—CH= und aryl); *E/Z* 36.6% (Zwischenfraktion);

*Z*, Harz, 8%;  $^1\text{H-NMR}$  (in  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.8–1.7 (m, 5H,  $\text{C}_2\text{H}_5$ ); 2.65 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 7–8.0 (m, 8H, N—CH= und aryl).



Mit NaH als Base und  $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$  als Lösungsmittel, Ausbeute 60.3%, Sdp = 135°C/0.08 Torr. *E/Z* = 1:1, liess sich nicht auf trennen.  $^1\text{H-NMR}$  (in  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.7–1.7 (m, 5H,  $\text{C}_2\text{H}_5$ ); 1.35 (m,  $\text{CH}_2$  und  $\text{C}-\text{CH}_3$ , 5H); 6.27–7.5 (m, 6H, CH=, aryl und 4- und 5-CH Imidazol);

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2$ (205.21)	Ber.	C 61.03	H 5.46	N 9.49	Cl 24.02%
	Gef.	61.6	5.7	9.7	22.5 %



Mit NaH als Base und  $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$  als Lösungsmittel, Ausbeute 97.6% *E/Z* = 1:1. Flash-Chromatographie an Kieselgel (Ueberdruck 0.4 Bar) mit Hexan/Essigester = 2:1 ergab Auf trennung in die *E*-und *Z*-Isomeren. *E*, viskoses Oel, 27.2%;  $^1\text{H-NMR}$  (in  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.57–1.7 (m, 5H,  $\text{C}_2\text{H}_5$ ); 2.8 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 6.7 (s, 1H, CH=); 7.2–8.0 (m, 7H, aryl); 8.03 (s, 1H, 2-CH Benzimidazol). *Z*, viskoses Oel, 33.2%;  $^1\text{H-NMR}$  (in  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.7–1.73 (m, 5H,  $\text{C}_2\text{H}_5$ ); 2.53 (t, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 6.83 (s, 1H, CH=); 6.93–7.8 (m, 8H, aryl und 2-CH-Benzimidazol).

$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2$  (331.25):

Ber.	C 65.27	H 4.87	N 8.46	Cl 21.41%
Gef.	65.7	5.2	8.4	20.6%

## DANK

Wir danken Ciba-Geigy's Zentraler Funktion Forschung für die Verbrennungsanalysen und Herrn H. Spörrli für experimentelle Hilfe.

## REFERENZEN

1. 80. Mitt. L. Maier, W. Kunz und G. Rist, *Phosphorus and Sulfur*, im Druck.
2. L. Maier, Vortrag an der X. ICPC in Bonn, 1.9.1986.
3. G. L. Matevosyan and P. M. Zarlin, *Zhur. Obshch. Khim.*, **53**, 1729 (1983). Engl. Uebersetzung.
4. L. C. Behr in *The Country of Heterocyclic Compounds*, ed. A. Weissberger, Interscience publ. Inc., Vol. **22**, 309 (1967).
5. G. Cooper and W. J. Irwin, *J. Chem. Soc., Perkin I*, **1975**, 798.
6. G. Cooper and W. J. Irwin, *J. Chem. Soc., Perkin I*, **1976**, 75.

7. P. Bourgeois, J. Lucrèce and J. Dunogues, *J. Heterocycl. Chem.*, **15**, 1543 (1978).
8. Ciba-Geigy AG, EP 60223 (1982); Erf. W. Kunz, R. Nyfeler, A. Meyer, W. Frick, L. Maier and E. Sturm; Gist-Brocades N.V., E.P. 49913 (1982); Erf. P. J. Akkerboom, C. van der Stelt and B. Wegman; Gist-Brocades N.V., E.P. 91503 (1983), Erf. P. J. Akkerboom, C. van der Stelt, B. Wegman and H. S. Tan.
9. Fujisawa Pharm. Co., Ltd., DOS 2147 023 (1973); Erf. K. Takashi und S. Yoshihisa.