

CIS-TRANS ISOMERE [(CYCLOHEXANOL)-METHYL]-LACTAME

H. MÖHRLE, R. ENGELSING and H. BAUMANN

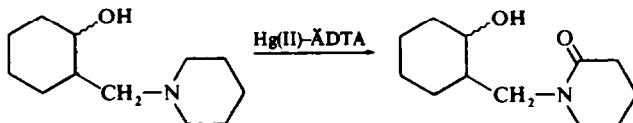
Pharmazeutisch-chemisches Institut der Universität Tübingen

(Received in Germany 4 September 1969; Received in the UK for publication 17 September 1969)

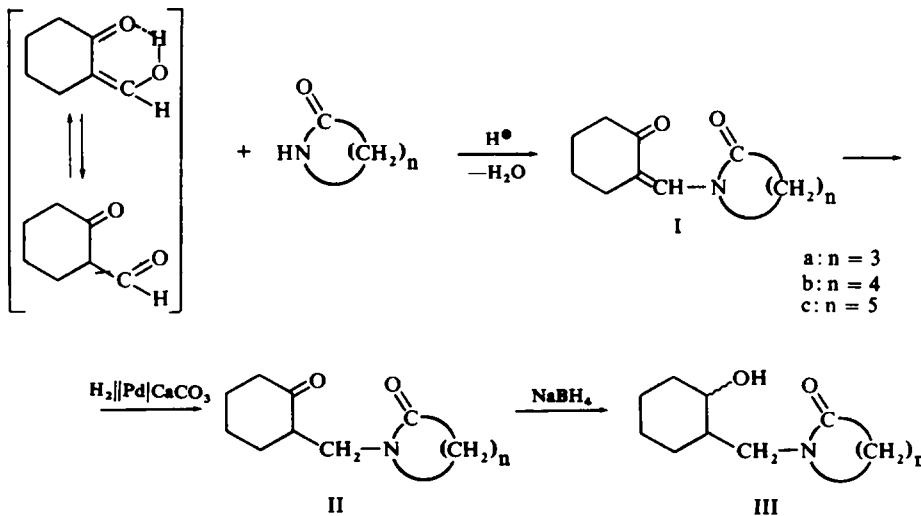
Zusammenfassung—Aus Hydroxymethylenecyclohexanon und Lactamen werden Oxo-En-Lactame, durch anschliessende katalytische Hydrierung die Oxo-Lactame und hieraus mit Borhydrid die Gemische isomerer Hydroxylactame erhalten. Die Trennung der Isomere gelingt durch Craig-Verteilung.

Abstract—Hydroxymethylenecyclohexanone and lactams react to yield oxo-en-lactams, which on catalytic hydrogenation give oxolactams, and the latter on treatment with borohydride supply isomeric hydroxylactams. Separation of the isomers is possible by counter-current-distribution.

Bei der Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierung der isomeren Piperidinomethylcyclohexanole waren Neutralstoffe erhalten worden, denen aufgrund mechanistischer Vorstellungen über den Verlauf der Reaktion Piperidon(2)-Strukturen zugekannt wurden.¹



Diese Konstitutionen sollten durch Synthese bewiesen werden. Dazu wurde folgender Weg beschritten:



Entsprechend der Enamid-Synthese von Eiden² wurde hier als Aldehydkomponente Formylcyclohexanon eingesetzt, das in Kohlenwasserstoffen gelöst, überwiegend in der Hydroxymethylenform vorliegen dürfte.³ Da die in α -Stellung monosubstituierten β -Formylcarbonylverbindungen relativ beständig und destillierbar sind,⁴ war die Anwendung der Schleppmittelmethode in Toluol unter Säurekatalyse möglich und ergab auch befriedigende Ausbeuten. Die Reaktionsprodukte waren im Kugeorohr destillierbar; sie erschienen im Dünnschichtchromatogramm als einheitliche Flecke und auch das Kernresonanzspektrum liess keine Aussage zu, ob eine einheitliche *cis*- oder *trans*-Verbindung oder ein Gemisch beider Formen vorliegt.

Die Umsetzung offener Amide, z.B. von N-Methylacetamid oder Acetanilid mit Hydroxymethylcyclohexanon führt nach dem Dünnschichtchromatogramm ebenfalls sehr wahrscheinlich zu Enamiden entsprechend dem Typ I, jedoch ist die Isolierung schwieriger und wurde nicht weiter verfolgt. Die Reduktion von I zu III wird zweckmäßig in zwei Stufen vorgenommen. Versuche mit Natriumborhydrid unter verschärften Bedingungen von I aus zum Isomerengemisch III zu gelangen, misslangen.

Die katalytische Hydrierung der Keto-Enlactame I mit Palladium auf Calciumcarbonat in 65 proz. Äthanol führte in praktisch quantitativer Ausbeute zu den Ketolactamen II, die kristallin erhalten werden können.

Die Reduktion der Ketolactame II mit Natriumborhydrid liefert Gemische der Hydroxylactame. Die Isomerengemische kristallisieren nach Wochen zu einem Brei durch und sind im Feinvakuum weitgehend unzersetzt destillierbar. Die Trennung gelingt im Prinzip durch Säulenchromatographie, jedoch erweist sich wegen hartnäckiger Verunreinigungen die Gegenstromverteilung als günstigere Methode.

Piperidon(2)-Derivate. Die Verteilung gelang in einem Grundprozess über 28

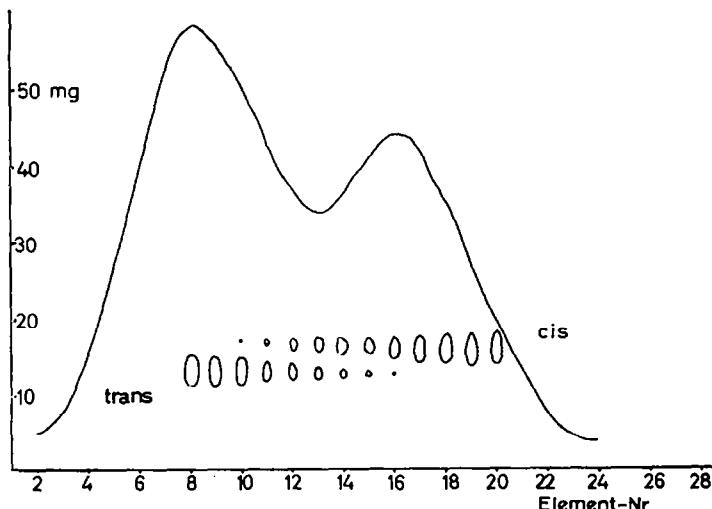


ABB. 1 Verteilungskurve der leichten Phase aus der Gegenstromverteilung des [(Cyclohexanol)-methyl]-piperidons (2). Die Flecke geben schematisch die Dünnschichtchromatogramme wieder. (Bedingungen s. exp. Teil).

Stufen bereits so, dass analytische Mengen der Rein-Isomere erhalten wurden. Den Verlauf der Verteilung zeigt schematisch die Abb. 1.

Die erhaltenen Isomere zeigten in den physikalisch-chemischen Konstanten, sowie in den IR- und NMR-Spektren^{1,5} vollständige Übereinstimmung mit den Quecksilber(II)-ÄDTA-Dehydrierungsprodukten aus den entsprechenden Aminoalkoholen und bestätigen damit die vorgeschlagene Struktur.¹

ε-Caprolactam-Derivate. In diesem Fall verlief die Gegenstromverteilung noch wesentlich günstiger als bei den entsprechenden Piperidonen(2). Dies zeigt nachfolgendes Diagramm:

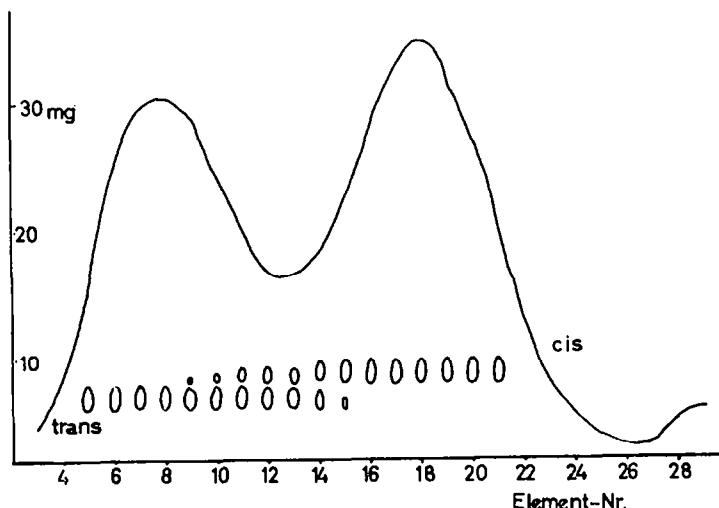
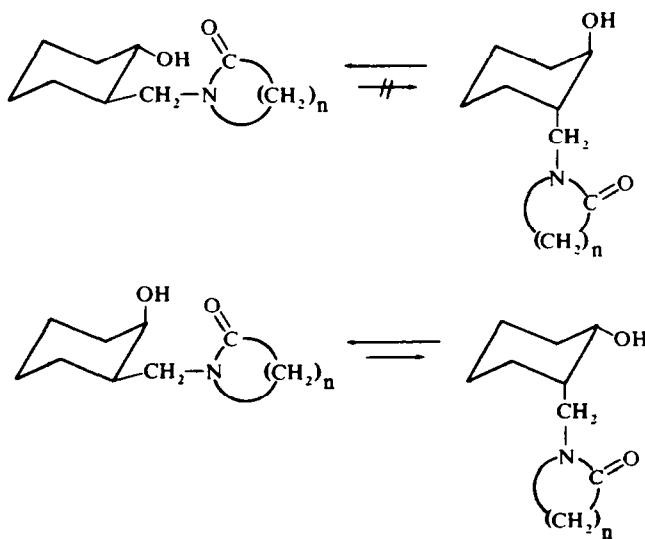


ABB. 2 Verteilungskurve der leichten Phase aus der Gegenstromverteilung des [(Cyclohexanol)-methyl]- ϵ -caprolactams. Die Flecke geben schematisch die Dünnenschichtchromatogramme wieder. (Bedingungen s. exp. Teil).

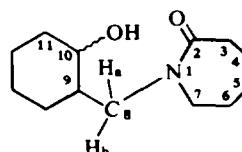


Die Zuordnung der getrennten Isomere ist mit grosser Wahrscheinlichkeit aufgrund der IR-Spektren zu treffen, da die trans-Form praktisch ausschliesslich in der diäquatorialen Form vorliegen dürfte, also ein äquatoriales Hydroxyl zeigen muss, das auch im Erwartungsbereich der Literatur⁶ bei 1057 cm^{-1} auftritt.

Das cis-Derivat, bei dem aufgrund der ΔG -Werte⁷ abzuschätzen ist, dass die Konformation mit axialem Hydroxyl bedeutend überwiegt, zeigte entsprechend eine C—O-Dehnungsschwingung bei 977 cm^{-1} .

Die Bestätigung und sichere Zuordnung gelingt mittels des 100 MHz-NMR-Spektrums, dessen Werte in Tabelle 1 angegeben sind.

TABELLE 1. NMR-WERTE DER [(CYCLOHEXANOL)-METHYL]- ϵ -CAPROLACTAME



	Chemische Verschiebung (τ)					Kopplungskonstanten Hz			Bandenbreite Hz	
	H_{8a}	H_{8b}	H_{10}	H_3	H_7	$J_{8a/8b}$	$J_{8a/9}$	$J_{8b/9}$	H_{10}	
trans	6.03	6.99	6.85	7.45	6.62	14	3.5	3		23.5
cis	6.04	7.49	6.35	ca. 7.46	6.65	14	11	3.4		8.5 ⁸

Aufgrund der Bandenbreite des HOCH -Protons sind die Isomere eindeutig festgelegt und auch in den übrigen Werten ist eine weitgehende Analogie zu ähnlichen Verbindungen⁵ festzustellen.

Pyrrolidon-Derivate. Erwartungsgemäss ergab die Gegenstrom-Verteilung des Pyrrolidon-Reaktionsgemisches eine weniger gute Trennung als bei den Caprolactamderivaten; sie war aber trotzdem ausreichend um in 28 Verteilungsschritten reine Isomere zu erhalten. Den schematischen Verlauf zeigt Abb. 3:

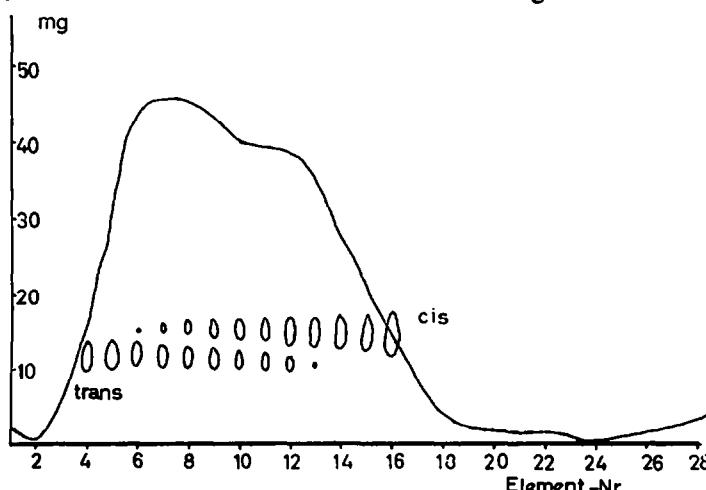


ABB. 3 Verteilungskurve aus der Gegenstromverteilung von [(Cyclohexanol)-methyl]-pyrrolidon (2). Die Flecke geben schematisch die Dünnschichtchromatogramme wieder (Bedingungen s. exp. Teil).

Die IR-Spektren zeigen wiederum Banden für das *cis*-Isomer (axiales Hydroxyl) bei 977 cm^{-1} und für das *trans*-Isomer bei 1053 cm^{-1} .

Indessen ergeben die NMR-Spektren der reinen isomeren Hydroxylactame keine eindeutige Zuordnung, da auch bei 100 MHz-Messfrequenz sich die Signale der Protonen von 5, 6 und 8 überlagern, wie aus den beiden Abb. zu ersehen ist:

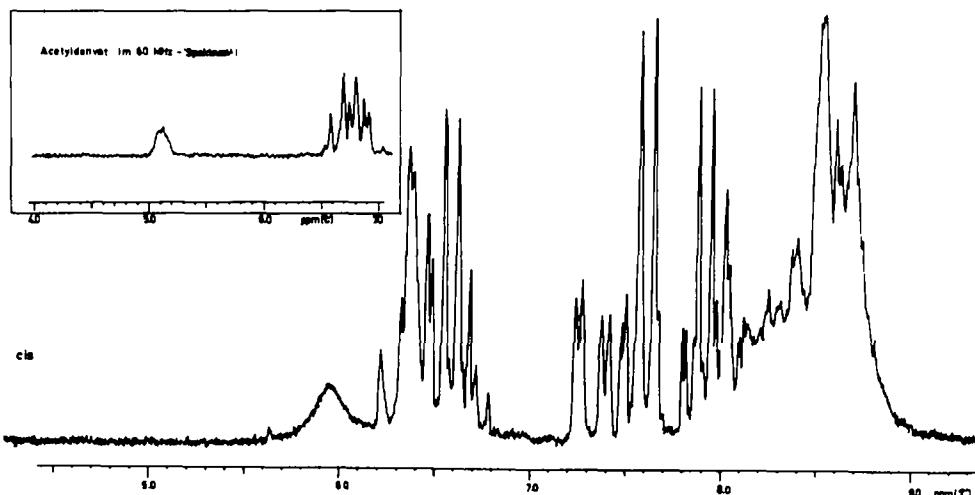
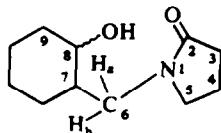


ABB. 4 100 MHz-NMR-Spektrum von *cis*[(Cyclohexanol)-methyl]-pyrrolidon (2) eingezeichnet AcOCH-Proton aus dem 60 MHz-Spektrum des Acetylderivats.

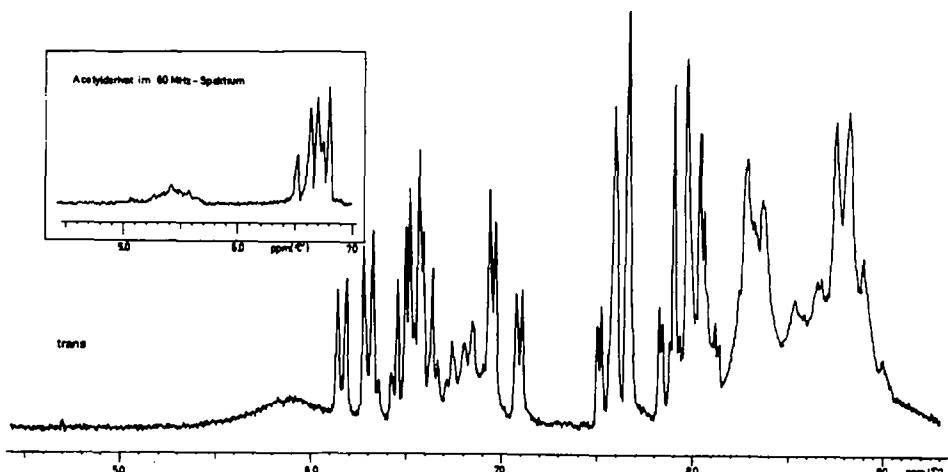


ABB. 5 100 MHz-NMR-Spektrum von *trans*[(Cyclohexanol)-methyl]-pyrrolidon (2); eingezeichnet AcOCH-Proton aus dem 60 MHz-Spektrum des Acetylderivats.

In diesem Fall hilft die Acetylierung der Isomere weiter. Dies bewirkt eine Tiefeldverschiebung des X-Protons, so dass bereits im 60 MHz-Spektrum die Zuordnung gelingt. Erwartungsgemäss liegt das Signal des X-Protons im *cis*-Derivat bei tieferem Feld und weist eine sehr viel geringere Bandenbreite als das der *trans*-Verbindung auf.

EXPERIMENTELLER TEIL

Schmp. wurden auf dem Kosler-Heiztisch-Mikroskop bestimmt und sind nicht korrigiert. Dünnschichtchromatographie: Sorbens: Kieselgel HF₂₅₄; Fließmittel: Petroläther (50–70°)/Aceton/Chloroform 20 + 20 + 20; Laufstrecke: etwa 15 cm; Detektion: Dragendorff's Reagens.

N-[*(2-Oxo-cyclohexyliden)methyl*]-pyrrolidon-(2) (Ia). 12,6 g Hydroxymethylencyclohexanon⁹ und 8,5 g (je 0,1 Mol) Pyrrolidon werden mit 50 ml Toluol versetzt und 100 mg *p*-Toluolsulfinsäure zugegeben. Es wird 12 Std. am Wasserabscheider erhitzt und anschliessend das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Auf Zusatz von 99 proz. Äthanol kristallisieren gelbe Nadeln aus. Ausbeute: 12,4 g (64% d.Th.) Destillation im Kugelrohr (0,5 Torr/180–190°) ergibt farblose Krusten, die sich nach Tagen gelblich verfärbten. Umkristallisation aus 99 proz. Äthanol, Schmp.: 92–93°; *R*_f: 0,75 (einheitlich). C₁₁H₁₅NO₂ (193,2) Ber: C, 68,37; H, 7,77; N, 7,25. Gef: C, 68,18; H, 7,77; N, 7,03%; IR (KBr): breite Banden bei 1565, 1670, 1715 cm⁻¹.

N-[*(2-Oxo-cyclohexyliden)methyl*]-piperidon-(2) (Ib). Je 0,1 Mol Hydroxymethylencyclohexanon und Piperidon (10,0 g) werden analog Ia behandelt. Der Rückstand wird im Kugelrohr fraktioniert (1 Torr) 1. Fraktion etwa 70–160°, 3,1 g Cyclohexanon, Piperidon und Hydroxymethylencyclohexanon. 2. Fraktion 160–185°, 15,0 g gelbes bis hellbraunes Öl. Aus Fraktion 2 wird auf Zusatz von wenig Äther bei –8° das Enlactam ausgefroren. Ausbeute 8,3 g (41% d.Th.) Kugelrohrdest. (0,3 Torr/175–185°) ergibt farblose Kristalldrusen Schmp. 59°/Äther. *R*_f: 0,67 (einheitlich). (C₁₂H₁₉NO₂ (207,3) Ber: C, 69,54; H, 8,27; N, 6,72. Gef: C, 69,35; H, 8,34; N, 6,68%); IR (KBr): breite Banden bei 1587, 1649, 1680 cm⁻¹.

N-[*(2-Oxo-cyclohexyliden)methyl*]- ϵ -caprolactam (Ic). 12,6 g Hydroxymethylencyclohexanon und 11,3 g Caprolactam werden wie bei Ia umgesetzt. Die Fraktionierung des Rückstandes ergibt (1 Torr): 1. Fraktion etwa 70–165°, 3,4 g hauptsächlich Caprolactam. 2. Fraktion 165–190°, 15,9 g gelbes Öl. Fraktion 2 wird mit wenig Äther versetzt und bei –8° zur Kristallisation gebracht. Ausbeute: 10,6 g (48% d.Th.) Kugelrohrdestillation (0,4 Torr/175–190°) liefert farblose Kristallschuppen. Schmp. 67°/Äther *R*_f: 0,83 (einheitlich). (C₁₃H₁₉NO₂ (221,3) Ber: C, 70,55; H, 8,65; N, 6,33. Gef: C, 70,47; H, 8,71; N, 6,37%); IR (KBr): breite Banden bei 1578, 167, 1677 cm⁻¹.

Hydrierung der Enlactame. 0,03 Mol Enlactam werden in 150 ml 65 proz. Äthanol gelöst und nach Zusatz von 1,0 g Pd/CaCO₃¹⁰ bei Normaldruck hydriert. Nach 2½ Std. ist die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Es wird vom Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und aus Äther umkristallisiert.

N-[*(2-Oxo-cyclohexyl)methyl*]-pyrrolidon-(2). Voluminöses Kristallat, Schmp. 49–51°/Äther, Ausbeute 98% d.Th.; *R*_f: 0,65; IR (KBr): Sechsringketon bei 1697 cm⁻¹; Lactamcarbonyl bei 1670 cm⁻¹. (C₁₁H₁₅NO₂ (195,2) Ber: C, 67,66; H, 8,78; N, 7,17. Gef: C, 67,24; H, 8,88; N, 7,04%).

N-[*(2-Oxo-cyclohexyl)methyl*]-piperidon-(2). Farblose Drusen, Schmp. 73°/Äther (Lit.¹¹ 70°); Ausbeute 97% d.Th.; *R*_f: 0,61; IR (KBr): Sechsringketon bei 1705 cm⁻¹; Lactamcarbonyl bei 1625 cm⁻¹.

N-[*(2-Oxo-cyclohexyl)methyl*]- ϵ -caprolactam. Farblose Drusen, Schmp. 72°/Äther; Ausbeute 98% d.Th.; *R*_f: 0,78; IR (KBr): Sechsringketon bei 1700 cm⁻¹, Lactamcarbonyl bei 1632 cm⁻¹. (C₁₃H₂₁NO₂ (223,3) Ber: C, 69,92; H, 9,48; N, 6,27. Gef: C, 69,74; H, 9,30; N, 6,55%).

Borhydrid-Reduktion der Ketolactane. 0,02 Mol Ketolactam werden in 50 ml 65 proz. Äthanol gelöst und unter kräftigem Rühren 1,4 g Natriumborhydrid bei Raumtemperatur zugegeben. Der Ansatz bleibt 12 Std. stehen und wird anschliessend 1 Std. bei 70° erwärmt. Mit 2n Salzsäure wird angesäuert und eine weitere Std. bei 70° belassen. Nach dem Abkühlen wird mit verd. Natronlauge alkalisiert und mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die org. Phasen werden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel verdampft.

N-[*(2-Hydroxycyclohexyl)methyl*]-pyrrolidon-(2) Isomerengemisch. Farbloses viskoses Öl, kristallisiert nach Wochen zu einem Brei durch; Sdp._{0,3} 165–175°; Ausbeute 97,5% d.Th.; *R*_f: 0,63 und 0,49; Mengenverhältnis der Isomeren ungefähr 1:1 (abgeschätzt aus DC).

N-[*(2-Hydroxycyclohexyl)methyl*]-piperidon-(2) Isomerengemisch. Farbloses, zähflüssiges Öl; Sdp._{0,3} 162–172°; kristallisiert nach Wochen zu einem Brei durch; *R*_f: 0,61 und 0,44; Nach dem DC abgeschätztes Isomerenverhältnis etwa 1:1.

N-[(2-Hydroxycyclohexyl)methyl]-*cis*-caprolactam-Isomerengemisch. Äußerst zähes Öl; Sdp._{0,3} 160–170°, kristallisiert nach Wochen, Schmp. 52–55°; R_f : 0,73 und 0,59; Verhältnis der Isomere 1:1 (abschätzt nach dem DC).

Versuch der säulenchromatographischen Trennung der Isomere IIIa. In eine Säule (Länge 30 cm; ϕ 2 cm) werden 55 g Kieselgel (0,50–0,2 mm, Merck) mit 100 ml Elutionsflüssigkeit (Chloroform–Aceton–Petroläther 50–70° 1 + 1 + 1) eingeschlämmt. 2 g Isomerengemisch werden in 5 ml Aceton aufgegeben und anschliessend mit dem Gemisch eluiert. Es werden 10 ml Fraktionen abgenommen (Tropfgeschwindigkeit; 100 Tropfen/Minute) und dc untersucht: *Fraktion 1–10*, leer; *Fraktion 11–14, cis*; Rohausbeute, 650 mg; *Fraktion 15–25*, Gemisch, Rohausbeute, 800 mg; *Fraktion 26–42, trans*, Rohausbeute, 760 mg. Nach Kugelrohrdestillation i. Vak. (1 Torr) wurde die *cis*-Fraktion aus Äther umkristallisiert und rein erhalten: Schmp. 70–71°, farblose Nadeln, R_f : 0,63.

cis-N-[(2-Hydroxycyclohexyl)methyl]-pyrrolidon (2). ($C_{11}H_{19}NO_2$ (197,3). Ber: C, 66,97; H, 9,71; N, 7,10. Gef: C, 66,77; H, 9,57; N, 7,20%); IR ($CHCl_3$): $—C—O$ 977 cm^{-1} ; Lactamcarbonyl 1662 cm^{-1} (breit); $—O—H—$ assoz 3400 cm^{-1} . Die ölige *trans* Fraktion enthielt Verunreinigungen, die auch durch Destillation i. Vak. nicht entfernt werden konnten. Daher wurde das Gemisch durch Gegenstrom-Verteilung getrennt.

Craig-Verteilungen. Die Craig-Verteilungen wurden in einer Handapparatur nach Hecker,¹² die mit 28 Elementen ausgerüstet war, durchgeführt.

Craig-Verteilung des N-[(2-Hydroxycyclohexyl)methyl]-pyrrolidon (2)-Gemisches IIIa (Abb. 3). Oberphase: Essigester/Petroläther 50/70, 10 + 10/20 ml; Unterphase: Methanol/Wasser, 2 + 8/10 ml; Eingesetzte Menge Gemisch: 2,01 g. Aus den Elementen 13–22 wurden 225 mg (nach Destillation 197 mg) *cis*-Isomer vom Sdp.₁ 135–145° isoliert. Aus den Elementen 2–5 wurden 295 mg (nach Destillation 270 mg) *trans*-Isomer vom Sdp., 160–165° isoliert; farbloses, zähflüssiges Öl. R_f : 0,49; IR ($CHCl_3$): Lactamcarbonyl; 1661 cm^{-1} ; $—C—O$ 1053 cm^{-1} ; $—O—H$ assoz 3390 cm^{-1} (breit).

3-Nitrophthalat des *trans*-N-[(2-Hydroxycyclohexyl)methyl]-pyrrolidon (2). Aus 100 mg *trans*-Hydroxylactam und 105 mg 3-Nitrophthalsäureanhydrid in Toluol. Blassgelbe, kleine Nadeln, Schmp: 220–221° aus Äthanol/Wasser. ($C_{19}H_{22}N_2O_7$, (390,4). Ber: C, 58,45; H, 5,68; N, 7,18. Gef: C, 58,74; H, 5,87; N, 6,91%).

cis-N-[(2-Acetoxy)cyclohexyl)methyl]-pyrrolidon (2). Aus 200 mg *cis*-Hydroxylactam und Acetanhydrid in Pyridin, Sdp._{0,3}: 150–160°, aus abs. Äther farblose, glasige Quader, Schmp. 42–44°; IR ($CHCl_3$): Acetylcarbonyl, 1725 cm^{-1} ; Lactamcarbonyl, 1670 cm^{-1} (breit).

trans-N-[(2-Acetoxy)cyclohexyl)methyl]-pyrrolidon (2). Aus 160 mg *trans*-Hydroxylactam und Acetanhydrid in Pyridin, farbloses, viskoses Öl; Sdp._{0,3}: 148–154°; IR ($CHCl_3$): Acetylcarbonyl, 1725 cm^{-1} ; Lactamcarbonyl, 1670 cm^{-1} .

Craig-Verteilung des N-[(2-Hydroxycyclohexyl)methyl]-piperidon (2)-Gemisches (vgl. Abb. 1). Oberphase: Essigester/Petroläther 50–70°, 8 + 12/20 ml; Unterphase: Methanol/Wasser, 2 + 8/10 ml; Eingesetzte 1,79 g; Verteilung über 28 Stufen. Aus den Elementen 18–23 wurden 280 mg (nach Destillation 219 mg) *cis*-Isomer vom Sdp.₁ 140–165° isoliert. Aus den Elementen 1–8 wurden 710 mg (nach Destillation 555 mg) *trans*-Isomer vom Sdp.₁ 145–170° isoliert.

Nitrophthalat aus cis-N-[(2-Hydroxycyclohexyl)methyl]-piperidon (2). Aus 200 mg *cis*-Lactam und 220 mg 3-Nitrophthalsäureanhydrid in Toluol. Schmp. 117–118° aus Äthanol/Wasser, Lit¹ Schmp. 120–121°. ($C_{20}H_{24}N_2O_7$, (404,4). Ber: C, 59,40; H, 5,98; N, 6,93. Gef: C, 59,72; H, 6,06; N, 6,74%); IR-Spektrum: Deckungsgleich mit dem Literaturprodukt.¹

trans-N-[(2-Hydroxycyclohexyl)methyl]-piperidon (2). Schmp. 77° (Lit. Schmp.¹ 78–79°); IR-Spektrum: Deckungsgleich mit dem Literaturprodukt.¹

Craig-Verteilung des N-[(2-Hydroxycyclohexyl)methyl]-*cis*-caprolactam-Gemisches (vgl. Abb. 2). Oberphase: Essigester/Petroläther 50–70°, 3 + 17/20 ml; Unterphase: Methanol/Wasser, 2 + 8/10 ml; Eingesetzte Menge: 1,23 g; Verteilung über 28 Stufen. Aus den Elementen 1–8 wurden 620 mg (nach Destillation 380 mg) *trans*-Isomer vom Sdp.₁ 155–178° isoliert. Aus den Elementen 17–24 wurden 390 mg (nach Destillation 225 mg) *cis*-Isomer vom Sdp.₁ 152–170° isoliert.

cis-N-[(2-Hydroxycyclohexyl)methyl]-*cis*-caprolactam. Schmp. 83–84°/Äther; farblose Nadeln; R_f : 0,73. ($C_{13}H_{23}NO_2$ (225,3). Ber: C, 69,29; H, 10,29; N, 6,22. Gef: C, 69,21; H, 10,15; N, 6,06%); IR (KBr): $—C—O$ 977 cm^{-1} ; Lactamcarbonyl 1614 cm^{-1} .

trans-N-[(2-Hydroxycyclohexyl)methyl]-*cis*-caprolactam. Schmp. 77°/Äther; farblose Kristalle, R_f : 0,59. ($C_{13}H_{23}NO_2$ (225,3). Ber: C, 69,29; H, 10,29; N, 6,22. Gef: C, 69,24; H, 10,26; N, 6,40); IR (KBr): $—C—O$ 1057 cm^{-1} ; Lactamcarbonyl 1630 cm^{-1} .

Danksagung—Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung unserer Arbeit, Herrn Prof. Dr. F. Bohlmann, Berlin, für die Anfertigung der 100 MHz-NMR-Spektren.

LITERATUR

- ¹ H. Möhrlé und H. Baumann, *Arch. Pharmaz.* **301**, 465 (1968).
- ² F. Eiden und B. S. Nagar, *Ibid.* **297**, 367 (1964).
- ³ G. Schwarzenbach und E. Felder, *Helv. Chim. Acta* **27**, 1044 (1944); Chr. Reichardt, *Lösungsmittel-Effekte in der organischen Chemie* S. 48. Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr (1969).
- ⁴ *Houben-Weyl* Band 8; S. 581. Georg Thieme, Stuttgart (1952).
- ⁵ H. Baumann, N. C. Franklin, H. Möhrlé und U. Scheidegger, *Tetrahedron* **24**, 589 (1968).
- ⁶ G. Chiurdoglu, A. Cardon und W. Masschelein, *Bull. Soc. Chim. Belges* **68**, 388 (1959).
- ⁷ E. L. Eliel, *Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen*, S. 288. Verlag Chemic, Weinheim/Bergstr (1966).
- ⁸ Gemessen in $\frac{1}{2}$ der Signalthöhe entspr. H. Feltkamp und N. C. Franklin, *Angew. Chem.* **77**, 789 (1965); *Ibid. Intern. Edit.* **4**, 774 (1965).
- ⁹ K. v. Auwers, W. Buschmann und R. Heidenrich, *Liebigs Ann.* **435**, 296 (1924).
- ¹⁰ M. Busch und H. Stöve, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **49**, 1064 (1916).
- ¹¹ C. Mannich und P. H. Höning, *Arch. Pharmaz.* **265**, 598 (1927).
- ¹² E. Hecker, *Chemie-Ing. Techn.* **25**, 505 (1953).