41. 井口定男：ベンゼン核に置換基を有する 3-アチル-4-ヒドロオキシクマリン類について その 1 (トリカルボニルメタン原子団を有する化合物の抗菌性 第6報)

Sadao Iguchi : The Antibacterial Properties of Compounds Containing the Tricarbonylmethane Group. VI.* 3-Acyl-4-hydroxy-coumarin Containing Substituents in Benzene Nucleus. (1).

(Institute for Infectious Diseases, University of Tokyo**)

浮田及び協力者¹⁾は一連の 3-acyl-4-hydroxycoumarin 類を合成し其等の抗菌性を検討して、3 位に decanoyl 基を持った化合物 (I. $R=C_9H_{19}$) が *in vitro* で *Staphylococcus aureus* に対して極めて顕著な抗菌性²⁾を示す事を見出し、その化学構造と抗菌性との関係を検討した結果、1) 3 位に於けるアチル基の炭素鎖の長さ

2) 3 位の炭素に 3 個のカルボニル基を有し tricarbonylmethane 原子団を構成する事 3) ピロン核に附随して

ベンゼン核を有している事の 3 条件が重要な意味を持っていると推論した。次に富田³⁾はピロン核の意義について研究し、ピロン核を上記 3 条件を具有せるヒノロン核で置換した場合即ち (I) のクマリン核の酸素原子の代

りに窒素原子を持った (II) 及び (III) 系列の化合物を合成し、その抗菌性を比較検討して之等はいずれも (I) 系化合物に比し著しく其の作用の微弱な事を見出した。その結果之等化合物が抗菌性を有する為にはベンゼン核に附随してピロン核を有する事即ちクマリン核を持つ事がやはり必須の条件である事を再確認したので、前記 3 条件は更に次の如く局限できる。 a) 母核として 4-hydroxycoumarin 核を持つ事 b) 3 位にアチル基を有し tricarbonylmethane 原子団を形成する事。そこで著者は今回 a), b) 2 条件を満足し、而も 4-hydroxycoumarin 核のベンゼン核に置換基を導入した場合この置換基の導入が抗菌性に果して如何なる影響を及ぼすかを検討する目的で本実験を行った。

1944 年 Overmann⁴⁾等は 3,3'-methylene-bis(4-hydroxycoumarin) (dicumarol) 類の抗凝血性作用 (anti-coagulant action) について研究を行い、之等が作用を示す構造上の最少必要条件は 3 位に水素原子及び炭素鎖によつて置換された 4-hydroxycoumarin 核そのものが必要で、この条件を満たす化合物は総ていくらかの作用を持つ事を認めているが、その 4-hydroxycoumarin のベンゼン核は CH_3 , Br, OH 等の置換基を導入した場合はいずれも活性は消失すると述べている。

著者は先ずクマリン核の 7 位に electropositive radical である水酸基を持った 3-acyl-4,7-dihydroxycoumarin 類の合成を行ったので、その反応経過及び抗菌性に関する知見について報告する。

Sonn⁵⁾は resorcinol と cyanoacetic ester を無水エーテル中で反応させ縮合補助剤として塩化亜鉛を用い乾燥塩酸ガスを導入して縮合を行い、7-hydroxy-2-oxo-4-imino-2,3-dihydrobenzopyrane を合成し、更に之

* For the previous papers in this series see footnote 1), 2) and 3).

** Shirokane-Daimachi, Minato-ku, Tokyo.

1) T. Ukita, S. Nojima: J. Am. Chem. Soc. **72**, 5143 (1950).

2) 浮田, 水野, 田村, 山川, 野島: 本誌 **71**, 234 (1951).

3) 富田(謙): 本誌, **71**, 1100 (1951).

4) Overmann, et al.: J. Biol. Chem. **153**, 5 (1944).

5) Sonn: Ber. **50**, 1292 (1917).

を酞酸と加熱して 4,7-dihydroxycoumarin に導いている。そこで著者はこの方法を利用して先ず dihydroxycoumarin 核を合成し、之をピリジンに溶解して酸クロリド (RCOCl) と縮合させる方法を検討した。4,7-dihydroxycoumarin のアチル化に際しては、7位のフェノール性水酸基と3位の活性メチレン及び4位がエノール化した場合のエノール性水酸基の3点が攻撃点と考えられ、反応条件を種々選んだ場合に之等官能基が如何なる態度を取るかは極めて興味ある問題と考えられるので次の様な条件でアチル化を行つた。即ち dihydroxycoumarin 核と acid chloride の比率を夫々 (1:1) モル, (1:2) モル, (1:3) モル, と3様に分け且つ加熱時間を長短2種に分けて温度約 90~100° で 20 分加熱を行方方を緩条件と定め、又浴温を 100~110° として3時間加熱を継続する方を強条件と決めて合計6種の場合の縮合成績体を追究した。この場合 acid chloride 3 モルを限度としたのは、dihydroxycoumarin 核の反応位は上述の如く最大限 3,4,7 位の3個所と考えられ、又一方加熱時間は3時間以上延長しても樹脂様物質の副生を漸次増加せしめるのみで此の場合時間の延長は意味がないからである。この結果 acid chloride 2 モル以上を用いた場合は、緩条件、強条件とも結果は同様で、得られる縮合成績体は皆同一である。そこで前記6条件の中で特に検討すべき条件は (1:1) モルの場合の緩条件及び強条件と (1:2) モル或いは (1:3) モルの場合の合計3種に局限される。(次報アチル化反応成績表参照)。

先ず 4,7-dihydroxycoumarin と acetyl chloride を pyridine 中で反応させ、次いで之を塩酸性水中に注入すると直ちに白色の沈澱を生ずる。之を濾取して再結晶を行い精製して検討した結果 (1:1) モル緩条件では唯1種の成績体, mp 175~176° (VI_A*) のみを得たが、之を強条件とすると (VI_A) 以外に mp 227~228° (VI_B*) の物質を得た。更にモル比を (1:2) 或いは (1:3) モルとするといずれの場合も (VI_A) のみを得た。(VI_A) は分析の結果 C₁₃H₁₀O₆ で母核 dihydroxycoumarin (C₉H₆O₄) にアセチル基2個が附加せるものに相当し、アルコールに稍々難溶性で又 FeCl₃ 液によりそのアルコール溶液は淡橙黄色を呈し僅かに陽性のエノール性反応を呈する。又 (VI_B) は C₁₁H₈O₅ に相当し、之はアセチル基1個を新たに有したものと考えられ比較的アルコールは易溶性で FeCl₃ 液では深紅色を呈する。この (VI_A) 及び (VI_B) はアルコールに対する溶解度の差で分別し得る。之等のものの紫外部吸収スペクトル曲線は (Fig.1), (VI_A) は 3-acetyl-4-hydroxycoumarin に極めて類似した曲線を示し、一方 (VI_B) は之とは全く異り丁度この物質の原料である 4,7-dihydroxycoumarin の曲線が bathochromic に移動した様相を示しており、この傾向は富田³⁾が凝縮した場合即ち 4-hydroxycoumarin と 3-acyl-4-hydroxycoumarin の場合に見られる吸収曲線の移動関係に類似している。故に今 (VI_A) を 3-acetyl-4-hydroxy-7-acetoxycoumarin (VI_B) を 3-acetyl-4,7-dihydroxycoumarin であると仮定すると之等の吸収曲線の関係はよく説明せられる。即ち (VI_A) は7位の OH がアセチル化された為に助色團の作用を失つて 3-acetyl-4-hydroxycoumarin の曲線と同様になり、又 (VI_B) では3位にアセチル基が導入された為に bathochromic な移動を示した事となる。この推定は又次の事実からも支持される。即ち、(VI_A) を5%アルコール性カリで鹼化すると (VI_B) が得られ、逆に (VI_B) を無水醋酸でアセチル化すると、(VI_A) が得られた。更にこの推定を確認する為に β-resorcylic acid diacetate を合成し、この酸クロリドとナトリウムアセト醋酸エステルを無水エーテル中で縮合させ直接閉環法を行つたところ、反応成績体から5%重曹溶液に可溶部から C₁₃H₁₀O₆, mp 175~176° の 3-acetyl-4-hydroxy-7-acetoxycoumarin を得。尚残部エーテル層を5%苛性ソーダ液で処理した分部からはアルカリの為に7位のアセチルが離脱したと考えられる C₁₁H₈O₅, mp 227~228° の 3-acetyl-4,7-dihydroxycoumarin を得て之等が夫々 (VI_A) 及び (VI_B) と一致する事を確認したので先の推定の正しい事が一層明瞭に証明された。更に 4,7-dihydroxycoumarin のこの様な条件でのアセチル化では4位のエノール性水酸基はアチル化に関與しない事も又明かになった。

この研究を実施中 Robertson⁶⁾等も 4-hydroxy-3-acetylcoumarin 類の合成について報告し、p-methoxy-salicylic acid chloride と ethyl sodioacetoacetate の縮合による直接閉環反応と、一方 4-acetoxy-7-meth-

* (VI_A) (VI_B) の如き foot-mark A. B は 紫外部吸収曲線の型よりアチル化成績体を分類して定めた型の名称であつて、アチル基を 3,7 位に有する 3-acyl-4-hydroxy-7-acyloxycoumarin を A 型, 3位のみ有する 3-acyl-4,7-dihydroxycoumarin を B 型, 更に次報で後述する 7位 OH とエステル型に結合せる 4-hydroxy-7-acyloxycoumarin を C 型と定めたものである。

3) K. Tomita: This Journal **71**, 1100 (1951),

6) Robertson, Badcock, Dean, Whalley: J. Chem. Soc. **1950**, 903; C. A. **44**, 7317 (1950).

Fig 1

溶媒：アルコール

濃度： 10^{-4} モル

(Beckman Electrophotometer 使用)

HC ——— : 4-Hydroxycoumarin

AC : 3-Acetyl-4-hydroxycoumarin

V ——— : 4,7-Dihydroxycoumarin

VI_A ——— : 3-Acetyl-4-hydroxy-7-acetoxycoumarinVI_B ——— : 3-Acetyl-4,7-dihydroxycoumarin

VII ——— : 3-Acetyl-4-hydroxy-7-methoxycoumarin

そこで著者は (VI_B) を (CH₃)SO₄ でメチル化したところ mp 185~186° の物質 (VII) を得。分析の結果、C₁₂H₁₀O₅ で OCH₃ 1 個を有し上記 Robertson の得た 3-acetyl-4-hydroxy-7-methoxycoumarin と同一物と考えられ (VI_B) の 7 位がメチル化されたものと見做す事が出来る。この (VII) の紫外部吸収曲線は (VI_B) に極めて類似しており 7 位の OH 基をメチル化する事は母核の吸収に大きな変化をもたらない事を示している。尙 4,7-dihydroxycoumarin (V) そのものを (CH₃)₂SO₄ でメチル化すると dimethyl ether (VIII) と同時に monomethyl ether (IX) が得られるが、之は 7-hydroxy-2-oxo-4-imino-chroman (IV) をメチル化して得られる 7-methoxy-2-oxo-4-iminochroman (X) を 50% H₂SO₄ と加熱して得られる物質と一致する故に OCH₃ の位置は 7 位であり、この物は 4-hydroxy-7-methoxycoumarin である事を確認したが、更に之をピリジン中で acetyl chloride と反応させると mp 186° の物質を生成し、先の (VI_B) をメチル化して得た 3-acetyl-4-hydroxy-7-methoxycoumarin (VII) と一致する。又一方 dihydroxycoumarin を無水醋酸でアセチル化して得た diacetate (XI) を熱湯と煮沸して誘導した monoacetate (XII) (mp 221~223°) は紫外部吸収曲線が 4-hydroxycoumarin と良く一致する結果からアセチル基が 7 位に存在する事を認めたが、之を更にピリジン中で acetyl chloride と縮合させるとこの場合は (VI_A) と一致する mp 176° の白色針状晶を得た。之等以上の諸反応により 4,7-dihydroxycoumarin のアセチル化及びメチル化の相互的關係は一層明瞭にする事が出来たと考える。

実 験 の 部

4,7-Dihydroxycoumarin⁵⁾ (V) resorcinol 44 g と cyanoacetic ester 34 g を無水エーテル 150 cc に溶解し、全体を氷冷しながら、1 度焼いて粉末状とした ZnCl₂ 20 g を加え直ちに乾燥塩酸ガスを速かに導入する。反応の進行と共に次第に暗褐色となり遂には暗紫色を呈するに至るが、約 2 時間後には漸次油状物質が析出し内容は完全に 2 層に分離する。そこで充分ガスを飽和させて 1 夜密閉放置し翌日上部のエーテル層を分取し去り下部に残留せる暗紫褐色油状物中に多量の水を注入し攪拌すると忽ち白濁して間もなく結晶性物質を析出する (得量 16 g)。之は 7-hydroxy-2-oxo-4-imino-2,3-dihydrobenzopyrane (IV) で、その一部を醋酸エステルより再結晶し、mp 340° (decomp)。次いで之をそのまき 10 倍量の 50% H₂SO₄ と沸騰湯浴上で加熱すると間もなく溶解し暗褐色溶液となるが約 2 時間後に新たに結晶性物質が析出する。放冷してから更に多量の水を加えると直ちに白濁して沈澱を析出する。濾取後 100 倍量の熱湯から再結晶し 4,7-dihydroxycoumarin (mp 265°) 8.8 g を得。尙 (IV) を濾取せる濾液を水で稀釈して放置するに dihydroxycoumarin 4.2 g 長針状晶を得。合計 13 g. dihydroxycoumarin は 2 モルの結晶水を有するので之を除去してから爾後の反応に用いた。

4,7-Dihydroxycoumarin (V) のアセチル化 a) Acetyl chloride (in pyridine) による場合 1) 3-acetyl-4-hydroxy-7-acetoxycoumarin (VI_A). dihydroxycoumarin と acetyl chloride の比率を (1 : 1) モルとして先ず緩条件で縮合を実施した。即ち dihydroxycoumarin 1.7 g (0.01 モル) にピリジン 17 cc を加え僅かに加温して完全に溶解させてから氷冷し acetyl chloride 0.78 g (0.01 モル) を滴下すると忽ちピリジンとの附加体を生成する。約 30 分冷却してから室温で 30 分放置すると附加体は漸次溶解し淡黄色透明となる。次に湯浴上 90~100° 約 20 分加温すると内容は深紅色を呈する。放冷後、塩酸々性水中に注入する淡紅色沈澱を生成する。濾取乾燥の後、アルコールから再結晶、mp 175~176°, 白色針状晶 (得量 0.9 g)。FeCl₃ 液によりこのアルコール溶液は淡橙黄色を呈しエノール性反応陽性。C₁₃H₁₀O₅ 計算値 C 59.68, H 3.83, 実験値 C 59.46, H 3.85。

2) 3-acetyl-4,7-dihydroxycoumarin (VI_B). 先の 1) の場合と同じ比率で温条件で縮合を行つた。即ち溶媒

を 100~110° に保ち 3 時間加熱, 反應終了時には内容は暗赤褐色を呈する. 之を処理して得た粗結晶をアルコールから再結晶すると先ず (VI_A) が析出する (得量 0.5 g). (VI_A) を濾取した母液を水で稀釈すると新たな沈澱が析出し 50%アルコールから再結晶し (VI_B) 白色針晶を得. mp 227~228° (得量 0.8 g). このアルコール溶液は FeCl₃ 液により深紅色を呈する. C₁₁H₈O₅ 計算値 C 60.15, H 3.65, 実験値 C 60.40, H 3.75.

尙 dihydroxycoumarin に対し acetyl chloride を 2 モル又は 3 モル用いた場合は加熱条件の如何に拘らず成績体はいずれも (VI_A) のみであった.

(VI_A) の鹼化 (VI_A) 0.2 g を 5%アルコール性カリ液 15 cc と湯浴上で 30 分加熱して鹼化する. 放冷後, 稀塩酸を加え酸性とすると淡紅色沈澱を析出し之を濾取乾燥して得た粗物質は原料 (VI_A) と異り比較的アルコールに易溶性で, 50%アルコールから再結晶し白色小針状晶 mp 227~228°. (VI_B) と混融して融点降下せず同一物である事を確認した. 尙 (VI_A) は無水醋酸で更にアセチル化を試みたが, 原料を回収するのみでそれ以上アセチル化されない事を認めた.

(VI_B) のアセチル化 (VI_B) 0.2 g を 10 倍量の無水醋酸と 2 時間加熱させてアセチル化し, 得られた物質をアルコールより再結晶. mp 175~176° 白色小針状晶. (VI_A) と同一物質である事を確認した. 尙 (VI_B) についても鹼化を行つたが, 原料回収で変化を認めなかつた.

(VI_B) のメチル化 (VI_B → VII) (VI_B) 0.5 g に 10% KOH 6.5 cc を加え湯浴上約 60° に加温しつつ (C₁₂H₁₀)₂SO₄ 1.5 g を滴下してメチル化する. 放冷すると結晶が析出する. 之を濾取してアルコールから, 次いで更にリグロインから再結晶. mp 185~186°, 淡黄色針状晶, FeCl₃ 呈色反應は橙黄色. C₁₂H₁₀O₅ 計算値 C 61.54, H 4.30, OCH₃ 13.2, 実験値 C 61.70, H 4.36, OCH₃ 13.31.

b) 無水醋酸による場合 1) 4,7-diacetoxycoumarin (4,7-dihydroxycoumarin diacetate) (XI) (V) を 10 倍量の無水醋酸と加熱してアセチル化する. この場合 4 位のエノール性 OH に結合せるアセチル基は水の存在により離脱され易いので無水アルコール又はリグロインから再結晶する. mp 124~125°, 無色針状晶, FeCl₃ に依り呈色せず. C₁₃H₁₀O₆ 計算値 C 59.68, H 3.83, COCH₃ 32.83, 実験値 C 59.80, H 4.03, COCH₃ 32.63, 尙この物質の吸収曲線は coumarin とよく一致した型を示す.

2) 4-hydroxy-7-acetoxycoumarin (4,7-dihydroxycoumarin monoacetate) (XII) (XI) 1 g を水又は 50%アルコール 50 cc と 30 分湯浴上で加熱した後放冷し析出する結晶を更に 50%アルコールから再結晶. mp 221~223°, 白色針状晶 (得量 0.8 g). FeCl₃ 呈色反應橙黄色. C₁₁H₈O₅ 計算値 C 60.15, H 3.65, と COCH₃ 19.37, 実験値 C 59.99, H 3.77, COCH₃ 21.73. 此物質の紫外線吸収曲線は 4-hydroxycoumarin と良く一致する.

尙此の monoacetate 0.2 g を acetyl chloride 0.08 g とピリジン中で monomethyl ether の場合と全く同条件で反應させると此の場合は (VI_A) と一致する mp 176° の結晶を得た (得量 0.1 g).

4,7-Dihydroxycoumarin のメチル化 dihydroxycoumarin (V) 5 g に 10% KOH 35 cc を加え常温で攪拌しながら (CH₃)₂SO₄ 15 g と 10% KOH 30 cc を約 1 時間に亘り交互に滴下する. 反應終了後放置すると白色針状晶が析出する. 之をグラスフィルターで濾取し更に 5% KOH で洗滌してアルカリ不溶部と可溶部に分離する.

dimethyl ether (4,7-dimethoxycoumarin) (VIII) 濾取せる結晶を水洗してから 80%アルコールより再結晶. mp 155~156° (得量 2 g) OCH₃ 計算値 30.10, 実験値 28.67.

monomethyl ether (4-hydroxy-7-methoxycoumarin) (IX) 先のアルカリ性濾液及び洗液を合一し塩酸で酸性にすると忽ち白濁して沈澱を生成する. 之を濾取して 50%アルコールから再結晶. mp 255~256° 白色針状晶 (得量 2.3 g). OCH₃ 計算値 16.15, 実験値 14.81. 尙 7-hydroxy-2-oxo-4-iminochroman (VI) 5 g を (CH₃)₂SO₄ 11 g と 10% KOH 50 cc で常法通りメチル化すると, 7-methoxy-2-oxo-4-iminochroman (X) (mp > 300° (decomp)) が淡褐色粉末状となつて析出する (得量 4.5 g). 之を 10 倍量の 50% H₂SO₄ と湯浴上で加熱すると 1 度溶消してから再び新なる結晶を析出, 50%アルコールから再結晶. mp 255°, 白色針状晶. (V) のメチル化によつて得た monomethyl ether と全く一致する. C₁₀H₈O₄ 計算値 C 62.49, H 4.20, OCH₃ 16.15, 実験値 C 62.61, H 4.44, OCH₃ 17.42.

4-Hydroxy-7-methoxycoumarin (IX) のアセチル化 1) acetyl chloride (in pyridine) による場合 (IX) 0.2 g をピリジン 5 cc に溶解し冷却しつつ acetyl chloride 0.08 g (對應モル) を加え 1 時間室温に放置した後 80° 約 15 分加温する. 内容は濃赤色を呈する. 放冷後塩酸々性水中に注入すると褐色沈澱を生成するが之を濾取してアルコールから再結晶. mp 185° (VII) と混融して融点降下せず.

2) 無水醋酸による場合 (IX) を 10 倍量の無水醋酸と 1 時間加熱してアセチル化する. 成績体を無水アルコール又はリグロインから再結晶. mp 133~134°, 淡黄色針状晶. 文献 6) 記載の 4-acetoxy-7-methoxycoumarin (XVII) と一致し, 紫外線吸収曲線は umbelliferone (7-hydroxycoumarin) とよく類似している. COCH₃ 計算値 18.38, 実験値 18.51. CH₃O 計算値 13.25, 実験値 14.52.

(XVII) は水又は含水溶媒 (例えば稀アルコール) と加温すると速かに 4 位のアセチル基を失ひ (IX) に戻るので再結晶には無水溶媒を用いる必要がある.

直接閉環法による 3-Acetyl-4-hydroxy-7-acetoxycoumarin 及び 3-acetyl-4,7-dihydroxycoumarin

の合成 β -resorcylic acid をアセチル化して作った diacetate (mp 136~137°, クロロホルムより再結晶) 3 g (0.0126 モル) を SOCl_2 5 g と反応させ、過剰 SOCl_2 を除去して得た粗製クロリドは淡褐色粘稠性であるが、之を無水エーテル 20 cc に溶解し、予め無水エーテル 40 cc 中で粒状ナトリウム 0.87 g (0.038 アトム) とアセト酢酸エステル 4.9 g (0.038 モル) とを反応させて作ったナトリウムアセト酢酸エステル中に滴下して攪拌しつつ 10 時間沸騰させて反応を続ける。反応終了後放冷し、次いで冷稀塩酸水中に注入して分離せるエーテル層を分取し、更に水層をエーテルで抽出して両者を合一してから先ず 5% 重曹水で、次に 5% 苛性ソーダ液で充分振盪しアルカリ可溶部を移行させる。

(3-acetyl-4-hydroxy-7-acetoxycoumarin) 重曹溶液を冷却しつつ注意して塩酸性ならしめると白濁して沈澱が析出する。之を濾取してアルコールから再結晶。mp 175~176° 淡黄色小針状晶 (得量 1.6 g)。dihydroxycoumarin のアセチル化により得た (VI_A) と混融して融点降下せず。

3-acetyl-4,7-dihydroxycoumarin 苛性ソーダ溶液を同様に弱酸性とすると少量の褐色粘稠性物質が遊離してくる。之は容易に固化しないがそのまま脱色炭を用いて 50% アルコールから再結晶。淡黄色針状晶を析出する。mp 227~228° (得量 0.05 g) 之は (VI_B) と同一物質である事を認めた。尚先の重曹部より得た 3-acetyl-4-hydroxy-7-acetoxycoumarin の再結晶母液を稀釈した場合、此の部分からも少量の 3-acetyl-4,7-dihydroxycoumarin を得たが、一方反応生成体のエーテル溶液を最初から苛性アルカリで抽出するとアルカリの為に 7 位のアセチル基を離脱したと考えられる 3-acetyl-4,7-dihydroxycoumarin のみを得た。

東京大学傳染病研究所第七研究部

Summary

In order to examine the effect on antibacterial action of the presence or absence of a substituent in the benzene nucleus of 3-acyl-4-hydroxycoumarin, syntheses of the compounds possessing the hydroxyl at 7-position were attempted. One was the direct cyclization following condensation of β -resorcylic acid diacetate chloride and β -ketonic esters, and the other, the acylation by the application of acyl chlorides to 4,7-dihydroxycoumarin in pyridine. It was assumed that the seat of attack on 4,7-dihydroxycoumarin by acylation would be the active methylene at 3-, enolic hydroxyl in the 4- and phenolic hydroxyl in the 7-positions. The reaction conditions were varied to observe the behavior of these active centers. The product obtained by acetyl chloride was 3-acetyl-4,7-dihydroxycoumarin (B-type) and 3-acetyl-4-hydroxy-7-acetoxycoumarin (A-type), whose structures were determined from the results of ultraviolet absorption curves and by direct comparison with the synthetic substances obtained by direct cyclization.

(Received October 23, 1951)