

6-엑소메틸렌 Sulbactam 유도체의 합성

임채욱 · 정홍식 · 임철부*

중앙대학교 약학대학 의약화학 교실

(Received November 5, 2002; Revised December 5, 2002)

Synthesis of 6-Exomethylene Sulbactam Derivatives

Chaek Im, Hong Sik Jeong and Chul Bu Yim*

Division of Medicinal Chemistry, College of Pharmacy, Chung-ang University, Seoul 156-756, Korea

Abstract — The synthesis of new 6-exomethylene sulbactam derivatives with 5-methyl-1,3,4-thiadiazole was described. The 6,6-dibromopenam **5** was reacted with CH_3MgBr and carbaldehyde **4** to afford the 6-bromo-6-(1-hydroxy-1-methyl)penicillanate **6**, which was treated with acetic anhydride to give acetoxy compound **7**. The deacetobromination of acetoxy compound **7** with zinc and acetic acid gave 6-exomethylen penams, *Z*-isomer **8** and *E*-isomer **9**, which was oxidized to sulfones **10** by *m*-CPBA. The *p*-methoxybenzyl compounds **6-10** were deprotected by AlCl_3 and neutralized with NaOH solution to give the sodium salts **11-15**.

Keywords □ β -Lactamase inhibitors, synthesis

Fleming에 의한 Penicillin의 발견이후 항생제는 눈부신 발전을 거듭해 왔고, 그 결과 현재 수 십 종에 달하는 항생제가 임상에서 사용되고 있다. 현재 가장 널리 사용되고 있는 항생제는 β -lactam계 항생제로 β -lactam ring을 공통적으로 갖고있는 특징이 있다. 이들 β -lactam 항생제들은 항균력이 우수하고 비교적 부작용이 적은 장점이 있으나, 임상에서 많이 사용하여서 내성균의 발현이 지속적으로 증가되어 왔다.

β -Lactam 항생제에 대한 세균의 내성기전은 첫째, 항생제의 target site인 PBP(penicillin-binding protein, eg. transpeptidase, carboxypeptidase 등)의 변형으로 항생제와의 친화성이 낮아진 것으로 Gram(+) 균에서 많이 볼 수 있다. 둘째, 세균외막에 있는 porin의 구조가 변형되어서 항생제의 세균 투과성을 저하시킨 것으로 주로 Gram(-) 균에서 나타난다. 셋째, β -lactamase라는 효소가 내성균에 의해 분비되어 항생제의 β -lactam ring을 가수분해하여 항균력을 저하시키는 것으로 현재 가장 중요한 내성의 원인으로 알려져 있고 이에 대한 많은 연구가 진행되고 있다.¹⁾

β -Lactamase를 생합성하는 유전물질은 chromosome이나 plasmid를 통해서 다른 세균으로 쉽게 내성 유전자가 전이되고 과

거에 β -lactam 항생제에 의하여 치료되었던 세균들이 점차적으로 내성을 나타내어서 치료에 큰 어려움을 주고 있다. 따라서, 이런 내성균을 제어할 수 있는 새로운 항생제의 개발이 필요하게 되었다.

내성을 극복하여 항생제의 활성을 유지하는 방법으로는 β -lactamase에 분해되지 않는 β -lactam계 항생제를 개발하거나, β -lactamase를 불활성화 시키는 β -lactamase inhibitor를 개발하여 기존의 항생제와 병용투여 하는 방법이 있다.²⁾ 그러나, β -lactamase에 대하여 안정성을 갖는 penicillin계 항생제와 cephalosporin계 항생제가 개발되어도, 이들에 대한 새로운 내성균이 빠르게 발생하게 되는 문제점이 발견되었다. 따라서, 내성균을 치료할 수 있는 보다 근본적인 방법은 β -lactamase 효소를 억제하는 β -lactamase 억제제를 개발하고, β -lactam 항생제와 병용 투여하여 β -lactam항생제를 β -lactamase 효소로부터 보호하는 것이다.

생명체에서 얻은 β -lactamase 억제제로 *Streptomyces clavulgerus*에서 clavulanic acid³⁾가 발견되었고, 합성억제제로 penicillanic acid sulfone인 sulbactam⁴⁾과 tazobactam⁵⁾이 개발되었다. 이들은 비가역적 억제제로 β -lactamase와 acyl-enzyme complex를 형성하는 suicide inhibitor이다. 최근 β -lactamase 억제제로 6-exomethylene penam유도체들이 개발되고 있고⁶⁾ 특히, 6-triazolylmethylene penem 화합물들은 β -lactamase 억제제에 내성을 갖는 대부분의 β -lactamase에 대하여도 매우 강력한 억제 활성을 나타내었다.⁷⁻⁹⁾ 그리고, exomethylene penam과 sulfone

*본 글자에 관한 문의는 저자에게로
(전화) 042-820-5603 (팩스) 042-815-2199
(E-mail) chaek@cau.ac.kr

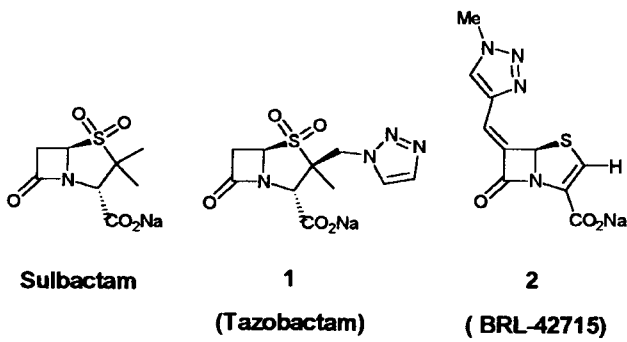


Fig. 1 - Structure of β -lactamase inhibitors.

구조를 갖는 화합물이 β -lactamase에 대한 우수한 억제 효과가 있다는 보고가 있다.¹⁰⁾ 이상의 사실을 바탕으로 하여 본 연구자는 보다 우수한 β -lactamase 억제활성을 갖는 구조를 탐색할 목적으로 sulbactam과 tazobactam의 penam sulfone구조와 6-triazolylmethylene구조를 결합시킨 6-exomethylene penam sulfone유도체를 합성하였다.

실험방법

시약 및 기기

본 실험에서 사용된 시약들은 Aldrich사와 Fluka사의 것을 사용하였고, 각종 용매는 특급시약을 사용하였다. $^1\text{H-NMR}$ spectra는 JEOL JNM-EX 90A(90 MHz)와 Varian Gemini 2000(300 MHz)을 사용하여 얻었고, CDCl_3 의 경우 TMS(tetramethylsilane)를 내부 표준물질로 사용하였으며 DMSO-d_6 의 경우 잔류하는 DMSO 를 내부 표준물질로 사용하였다. TLC는 Merck silica gel 60 F_{254} 를 사용하였고 Reverse TLC로는 Merck RP-18 $\text{F}_{254\text{S}}$ 를 사용하였으며, UV Lamp로 spot을 확인하였다. 융점측정은 Buchi Melting point B-540을 사용하였고, IR spectra는 Jasco FT/IR 5300E를 사용하여 얻었다. Column chromatography는 silica gel(Merck type 9355, 230~400 mesh)을 사용하였고, 역상 column chromatography는 Comosil 75 C_{18} -OPN을 사용하였다.

1-[2-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thioethyl]-1,2,3-triazol-4-carbaldehyde (4)

1-(2-Hydroxyethyl)-1,2,3-triazol-4-carbaldehyde **3** 6.00 g (42.4 mmol)을 무수 dichloromethane 80 ml에 녹이고 triethylamine 6.0 ml를 가한 후, -20°C 로 냉각하고 N_2 gas 아래에서 40 분간 반응시킨다. Trifluoromethanesulfonic anhydride(TFSA) 11.39 g을 서서히 가하고 -20°C 에서 3시간 더 교반한다. 2-Mercapto-5-methyl-1,3,4-thiadiazole 5.64 g(42.4 mmol)과 triethylamine 6.0 ml를 녹인 dichloromethane 50 ml용액을 상기 반응혼합액에 -20°C 에서 30분 동안에 적가한 후, 실온에서 24시간

교반한다. 물을 가하고 dichloromethane으로 추출하여 5% NaCl용액으로 세척한 후, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 농축하여 얻은 생성물을 silica gel column으로 정제하여 화합물 **4** 3.63 g (38%)을 얻었다: $R_f=0.38$ (dichloromethane:ethyl acetate=2:1); mp: $136\sim 138^\circ\text{C}$; IR(NaCl, neat) $1697, 1532\text{ cm}^{-1}$; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3.78(3H, s), 4.61-4.86(4H, m), 8.33(1H, s), 10.08 (1H, s).

p-Methoxybenzyl 6-Bromo-6-[1-hydroxy-1-[1-[2-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thioethyl]-1,2,3-triazol-4-yl]methyl]penicillanate 1,1-Dioxide (6)

화합물 **5** 1.34 g(3.08 mmol)을 N_2 gas에서 무수 THF 40 ml로 녹인 용액에 CH_3MgBr 0.46 g의 ether용액을 가한 후, -78°C 에서 30분간 교반한다.

화합물 **4** 0.80 g을 dichloromethane 40 ml에 녹여서 반응액에 가하고, -78°C 에서 10시간 반응한다. 10% NH_4Cl 용액을 가하여 반응을 정지시키고 ethyl acetate로 추출하여 무수 Na_2SO_4 로 건조시킨 후, 감압 농축하여 얻은 생성물을 silica gel column으로 정제하여 화합물 **6** 0.67 g(32%)을 얻었다: $R_f=0.23$ (hexane:ethyl acetate=1:2); IR(NaCl, neat) 3300, 1797, 1753, 1329 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.30(3H, s), 1.56(3H, s), 3.83(3H, s), 3.87(3H, s), 4.49~4.74(5H, m), 5.06(1H, s), 5.25(2H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 5.51~5.62(1H, m), 6.82~7.07(2H, m), 7.27~7.49 (2H, m), 7.92(1H, s).

p-Methoxybenzyl 6-Bromo-6-[1-acetoxy-1-[1-[2-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thioethyl]-1,2,3-triazol-4-yl]methyl]penicillanate 1,1-Dioxide (7)

화합물 **6** 4.77 g(6.94 mmol)을 무수 dichloromethane 20 ml에 녹인 용액에 pyridine 6.68 ml와 acetic anhydride 6.53 ml를 0°C , N_2 gas에서 가하고 실온에서 30시간 반응한다. 반응 혼합물을 dichloromethane으로 추출하고 1% HCl, 5% NaHCO_3 및 5% NaCl 용액으로 세척한 후, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 감압 농축한다. 생성물을 silica gel column으로 정제하여 화합물 **7** 3.45 g(68%)을 얻었다: $R_f=0.60$ (hexane:ethylacetate=1:4); IR (NaCl, neat) 1807, 1755 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.18(3H, s), 1.45(3H, s), 2.21(3H, s), 3.76(3H, s), 3.80(3H, s, OCH_3), 4.45~4.71(5H, m), 4.96(1H, s), 5.13~5.27(2H, m), 6.39(1H, s), 6.74~6.98(2H, m), 7.21~7.40(2H, m), 7.75(1H, s).

p-Methoxybenzyl (6Z)-6-[1-[1-[2-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thioethyl]-1,2,3-triazol-4-yl]methylene]penicillanate 1,1-Dioxide (8)과 p-Methoxybenzyl(6E)-6-[1-[1-[2-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thioethyl]-1,2,3-triazol-4-yl]methylene]penicillanate 1,1-Dioxide (9)

화합물 7 4.35 g(5.96 mmol)을 CH_3CN 60 ml에 녹이고 acetic acid 0.72 g을 가한 후, Zn분말 1.95 g을 넣고 0°C 에서 12시간 반응하고 고체물질을 여과 제거한다. 반응액을 dichloromethane으로 추출하고 5% NaHCO_3 으로 세척한 후, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고 농축하여 얻은 생성물을 silica gel column으로 정제하여 화합물 8 0.93 g(23%)과 화합물 9 0.18 g(5%)을 얻었다.

화합물 8: $R_f=0.32$ (ethyl acetate:hexane=3:1); IR(NaCl, neat) 1781, 1751, 1323 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.33(3H, s), 1.52(3H, s), 3.75(3H, s), 3.81(3H, s), 4.42(1H, s), 4.54~4.62(4H, m), 5.19 and 5.26(2H, two d, $J=5.5$ Hz), 5.65(1H, s), 6.76~7.03(2H, m), 7.19~7.43(3H, m), 7.73(1H, s).

화합물 9: $R_f=0.50$ (ethyl acetate:hexane=3:1); IR(NaCl, neat) 2966, 1751, 1329 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.33(3H, s), 1.53(3H, s), 3.77(3H, s), 3.81(3H, s), 4.45(1H, s), 4.54~4.67(4H, m), 4.90~5.26(3H, m), 6.74~6.97(2H, m), 7.11(1H, s), 7.19~7.40(2H, m), 8.76(1H, s).

***p*-Methoxybenzyl(6Z)-6-[1-[1-[2-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)sulfonylethyl]-1,2,3-triazol-4-yl]methylene]penicillanate 1,1-Dioxide (10)**

화합물 8 0.53 g(0.79 mmol)을 dichloromethane 20 ml에 녹이고, *m*-chloroperbenzoic acid(*m*-CPBA) 0.48 g을 넣고 상온에서 2시간 동안 반응시킨다. 반응액을 5% NaHCO_3 용액과 물로 세척하고 무수 Na_2SO_4 로 건조시킨 후, silica gel column으로 정제하여 화합물 10을 0.30 g(54%) 얻었다: $R_f=0.28$ (hexane: ethyl acetate=1:4); IR(NaCl, neat) 1781, 1751, 1324 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1.28(3H, s), 1.48(3H, s), 3.72(3H, s), 3.76(3H, s), 4.36(1H, s), 4.49~4.66(4H, m), 5.14 and 5.25(2H, two d, $J=5.6$ Hz), 5.62(1H, s), 6.71~6.98(2H, m), 7.22~7.53(3H, m), 7.95(1H, s).

Sodium 6-Bromo-6-[1-hydroxy-1-[1-[2-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thioethyl]-1,2,3-triazol-4-yl]methyl]penicillanate 1,1-Dioxide (11)

화합물 6 0.20 g(0.29 mmol)을 무수 dichloromethane 10 ml과 arisole 4 ml에 녹여 N_2 gas에서 -40°C 로 냉각하고, 무수 AlCl_3 0.21 g을 가하여 1시간 교반 후, 물을 넣고 0.1 N NaOH용액으로 pH를 7.0으로 조절한다. 수층을 역상 column으로 정제하여 얻은 용액을 동결 건조하여 화합물 11 0.12 g을 (68%) 얻었다: $R_f=0.70$ (water:acetonitrile=1:1); IR(Nujol) 1773 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ 1.31(3H, s), 1.45(3H, s), 2.67(3H, s), 3.75~3.84(3H, m), 4.50(2H, t, $J=5.3$ Hz), 5.08(1H, s), 5.27(1H, s), 8.11(1H, s).

위와 같은 방법으로 PMB ester 7, 8, 9 및 10을 원료로 사용하여 sodium염 12, 13, 14 및 15를 합성하였다.

Sodium 6-Bromo-6-[1-acetoxy-1-[1-[2-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thioethyl]-1,2,3-triazol-4-yl]methyl]penicillanate 1,1-Dioxide (12)

화합물 7 0.23 g(0.32 mmol)을 원료로 화합물 11과 동일한 방법으로 실험하여 화합물 12 0.13 g을 얻었다.

63% 수득율: $R_f=0.53$ (water:acetonitrile=1:1); IR(Nujol) 1789 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ 1.29(3H, s), 1.42(3H, s), 2.09(3H, s), 2.69(3H, s), 3.82(1H, s), 4.38~4.46(2H, m), 4.63~4.70(2H, m), 5.16(1H, s), 6.34(1H, s), 8.36(1H, s).

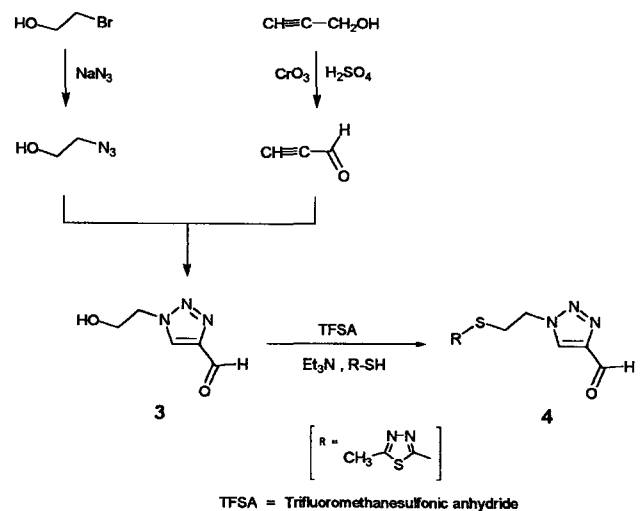
Sodium (6Z)-6-[1-[1-[2-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thioethyl]-1,2,3-triazol-4-yl]methylene]penicillanate 1,1-Dioxide (13)

화합물 8 0.32 g(0.48 mmol)을 원료로 하여 화합물 11과 동일한 방법으로 실험하여 화합물 13 0.15 g을 얻었다.

53% 수득율: $R_f=0.62$ (water:acetonitrile=1:1); IR(Nujol) 1772 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ 1.49(3H, s), 1.54(3H, s), 2.67(3H, s), 3.91(1H, s), 4.60~4.69(2H, m), 4.71~4.84(2H, m), 5.89(1H, s), 7.40(1H, s), 8.49(1H, s).

Sodium (6E)-6-[1-[1-[2-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thioethyl]-1,2,3-triazol-4-yl]methylene]penicillanate 1,1-Dioxide (14)

화합물 9 0.17 g(0.25 mmol)을 원료로 하여 화합물 11과 동일한 방법으로 합성하여 화합물 14 0.09 g을 얻었다.



Scheme 1 – Synthesis of 1-(substituted thioethyl)-1,2,3-triazol-4-carbaldehyde.

61% 수득율: $R_f=0.59$ (water:acetonitrile=1:1); IR(Nujol) 1760 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR(DMSO-}d_6)$ δ 1.36(3H, s), 1.45(3H, s), 2.66(3H, s), 3.78(1H, s), 4.38~4.45(4H, m), 5.53(1H, s), 7.10(1H, s), 8.80(1H, s).

Sodium (6Z)-6-[1-[1-[2-(5-Methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)sulfonylethyl]-1,2,3-triazol-4-yl]methylene]penicillanate 1,1-Dioxide (15)

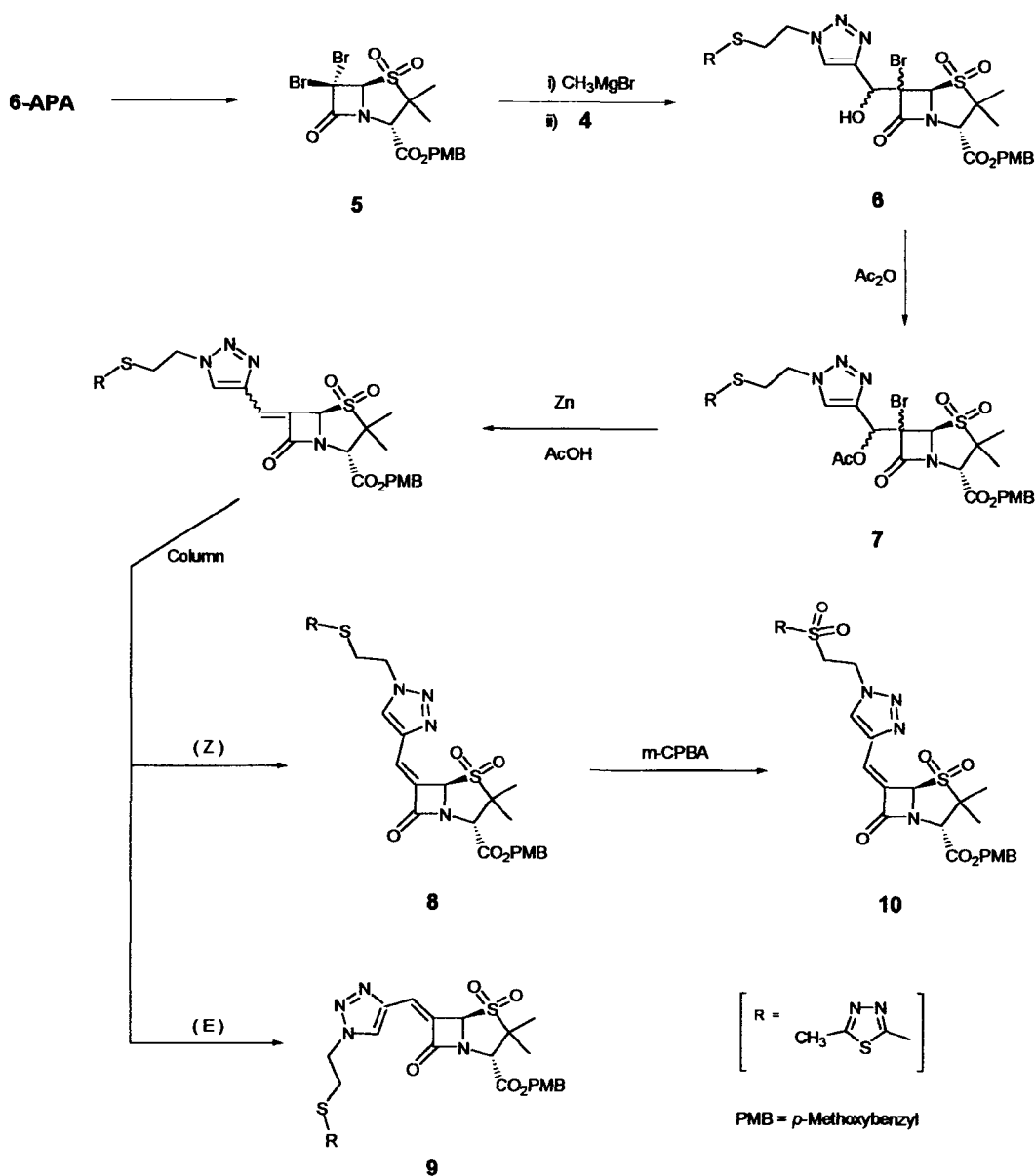
화합물 10 0.32 g(0.46 mmol)을 원료로 하여 화합물 11과 동일한 방법으로 합성하여 화합물 15 0.23 g을 얻었다.

82% 수득율: $R_f=0.64$ (water:acetonitrile=1:1); IR(Nujol)

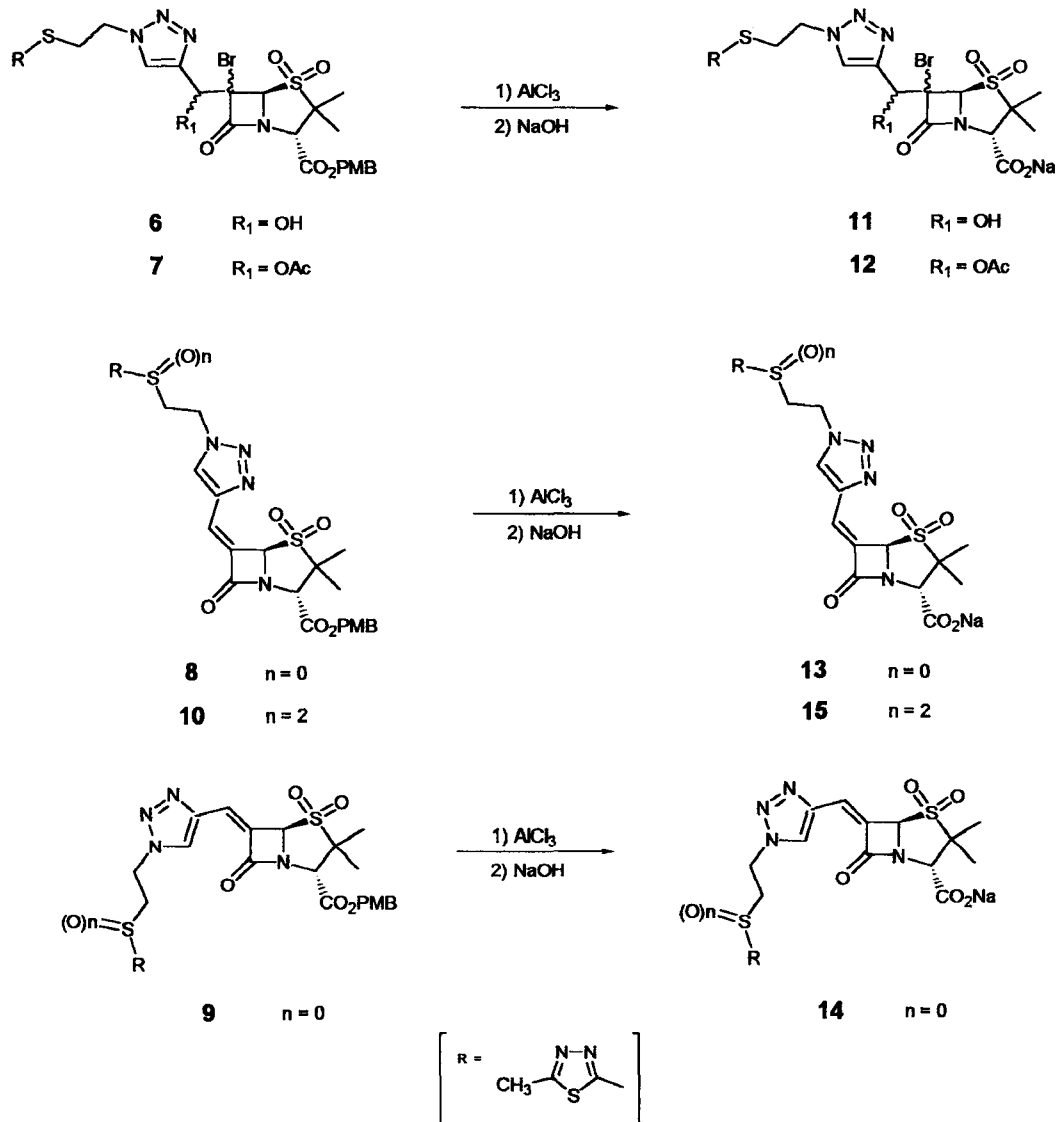
1775 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR(DMSO-}d_6)$ δ 1.39(3H, s), 1.44(3H, s), 2.80(3H, s), 3.79(1H, s), 4.42~4.53(2H, m), 4.66~4.74(2H, m), 5.83(1H, s), 7.31(1H, s), 8.42(1H, s).

결과 및 고찰

이미 알려진 방법을 이용하여 sodium azide와 2-bromoethanol을 반응시켜 2-azidoethanol을 합성하고,¹¹⁾ propargyl alcohol을 CrO_3 로 산화시켜 propargyl aldehyde를 만들었다.¹²⁾ 2-azidoethanol과 propargyl aldehyde를 반응시켜서 1-(2-hydroxyethyl)-1,2,3-triazol-4-carboxaldehyde 3을 합성하였고,⁸⁾ trifluoro-



Scheme 2 – Synthesis of 6-exomethylene penams.



Scheme 3 – Synthesis of 6-exomethylene penam sodium salts.

methanesulfonyl anhydride(TFSA)로 처리하여 trifluorosulfonyl 유도체로 만든 후, thiol 화합물과 반응하여 2-치환 thioethyl 화합물 4를 38%의 수득률로 합성하였다(Scheme 1).

6,6-Dibromopenam 화합물 5를 CH_3MgBr 로 처리한 후, carbaldehyde 화합물 4와 반응시켜 hydroxy 화합물 6을 32% 수득률로 얻었고, 화합물 6을 acetic anhydride로 처리하여 acetoxy 화합물 7을 68%의 수득률로 얻었다. 화합물 7을 acetic acid와 Zn으로 처리하여 penam sulfone의 6번 위치에 exomethylene의 2중 결합을 도입하였고, column으로 분리하여 Z-isomer와 E-isomer를 각각 23%와 5%의 수득률로 얻었다. E-isomer의 triazo ring 수소는 β -lactam ring의 carbonyl기와 가까이 있어서 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼에서 carbonyl기의 anisotropic 효과에 의

하여 peak가 왼쪽으로 이동하였다(δ 8.73). 그러나, Z-isomer의 triazole ring 수소는 carbonyl기와 멀리 떨어져 있어서 anisotropic 효과의 영향을 받지 않았다(δ 7.90). 비슷한 결과를 sulfonyl 화합물 10에서도 발견하였다(δ 7.96) (Scheme 2). 화합물 8을 *m*-chloroperbenzoic acid로 산화시켜 sulfone 유도체 화합물 10을 54%의 수득률로 합성하였다.

p-Methoxy ester화합물 6-10은 AlCl_3 로 처리하여 보호기를 제거한 free carboxylic 화합물로 만든 후, 0.1N NaOH 용액으로 중화하여 sodium salt 용액을 만들었다(Scheme 3). 이렇게 얻은 sodium salt 용액을 동결건조하고 역상column으로 정제 한 후, 다시 동결 건조하여 목적화합물 11-15을 53~82%의 수득률로 합성하였다.

감사의 말씀

본 연구는 2001년도 중앙대학교 연구지원처 학술연구비의 지원으로 수행되었으며 이에 감사드립니다.

문헌

- 1) Neu, H. C. : The crisis in antibiotic resistance. *Science*. **257**, 1064 (1992).
- 2) Bush, K. : Characterization of β -lactamase. *Antimicrob. Agents. Chemother.* **33**, 259 (1989).
- 3) Neu, H. C. and K. P. Fu : Clavulanic acid, a novel inhibitor of β -lactamase. *Antimicrob. Agents. Chemother.* **41**, 650 (1978).
- 4) English, A. R., Retsema, J. A., Girard, A. E., Lynch, J. E. and Barth, W. E.: CP-45,899, a β -lactamase inhibitor that extends the antibacterial spectrum of β -lactams; initial bacteriological characterization. *Antimicrob. Agents. Chemother.* **14**, 414 (1978).
- 5) Micetich, R. G., Maiti, S. N., Spevak, P., Hall, T. W., Yamabe, S., Ishida, N., Tanaka, M., Yamazaki, T., Nakai, A. and Ogawa, K. : Synthesis and β -lactamase inhibitory properties of 2 β -[(1,2,3-triazol-1-yl)methyl]-2 α -methylpenam-3 α -carboxylic acid 1,1-dioxide and related triazolyl derivatives. *J. Med. Chem.* **30**, 1469 (1987).
- 6) Chen, Y. L., Chang, C. W. and Hedberg, K. : Synthesis of a potent β -lactamase inhibitor 1,1-dioxo-6-(2-pyridyl)methylene-penicillanic acid and its reaction with sodium methoxide. *Tetrahedron Lett.* **27**, 3449 (1986).
- 7) Bennett, I. S., Brooks, G., Broom, N. J. P., Calvert, S. H., Coleman, K. and Francois, I. : 6-(Substituted methylene)-penems, potent broad spectrum inhibitors of bacterial β -lactamase V. Chiral 1,2,3-triazolyl derivatives. *J. Antibiotics* **44**, 969 (1991).
- 8) Bennett, I., Broom, N. J. P., Bruton, G., Calvert, S., Clarke, B. P., Coleman, K., Edmondson, R., Edwards, P., Jones, D., Osborne, N. F. and Walker, G. : 6-(Substituted methylene)-penems, potent broad spectrum inhibitors of bacterial β -lactamase III. Structure-activity relationships of the 5-membered heterocyclic derivatives. *J. Antibiotics* **44**, 331 (1991).
- 9) Broom, N. J. P., Brooks, G. and Clark, B. P. : β -(Substituted methylene) penems *Eur. Pat. Appl.* 321187 A1, (1988).
- 10) Chen, Y. L., Chang, C. W., Hedberg, K., Guarino, K., Welch, W. M. and Kiessling, L. : Structure-activity relationships of 6-(heterocyclyl) methylene penam sulfones; a new class of β -lactamase inhibitors. *J. Antibiotics* **40**, 803 (1987).
- 11) Boyer, J. H. and Hamer, J. : The acid-catalyzed reaction of alkyl azides upon carbonyl compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 951 (1955).
- 12) Sauer, J. C. : *In Organic syntheses Collective volume IV*, Rabjohn, John Wiley and Sons, Inc., New York, 813 (1963).