

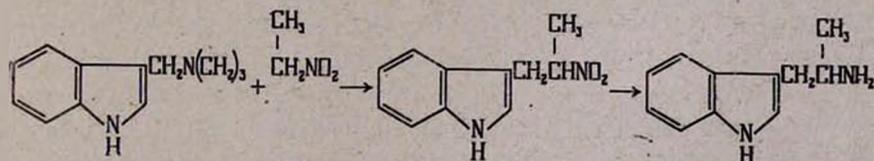
А. Г. Терзян, Р. Р. Сафразбекян, Р. С. Сукасян и Г. Т. Татевосян

## Синтез и некоторые фармакологические свойства $\alpha$ -метилтриптамина и его 5-метоксипроизводного

Исследование биологических свойств замещенных  $\beta$ -фенилэтил-аминов показало, что соединения этого ряда, имеющие метильную группу при  $\alpha$ -углеродном атоме боковой цепи, медленно окисляются моноаминоксидазой. Некоторые соединения такого строения (фенамин, эфедрин и др.) являются ингибиторами аминоксидазы.

Результаты исследования биологических свойств индолилалкиламинов указывают, что та же закономерность наблюдается и в ряду аминопроизводных индола [1, 2]. Известно, что в ароматическом ядре биогенных аминов и алкалоидов индольного ряда нередко содержатся метоксильные группы; описаны серотониноподобные свойства некоторых аналогов триптамина, содержащих метоксильные группы в различных положениях бензольного кольца [1, 3]. Целью настоящей работы являлось предварительное исследование влияния метоксильной группы, находящейся в положении 5 индольного ядра, на дезаминируемость триптамина и  $\alpha$ -метилтриптамина, а также изучение влияния этих аминосоединений на активность аминоксидазы.

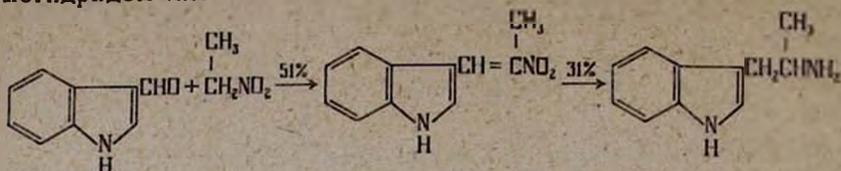
Методы синтеза триптаминов, содержащих алкильный радикал в  $\alpha$ -положении боковой цепи, основаны на применении нитроалканов. Так, Снайдер и Катц [4] получили  $\alpha$ -метилтриптамин алкилированием нитроэтана грамином в присутствии едкого натра и последующим каталитическим восстановлением образовавшегося нитросоединения:



В первой стадии этого синтеза основным продуктом реакции был продукт диалкилирования нитроэтана, содержащий два остатка грамина, а выход продукта моноалкилирования составлял всего 20%. Такой же выход указывается авторами и для следующей стадии—восстановления нитросоединения. Амин, полученный Снайдером и Катцом, был нечист, так как он плавился при  $80^\circ$ , между тем как чистый  $\alpha$ -метилтриптамин плавится, как это было установлено позже [5], при  $98-99^\circ$ .

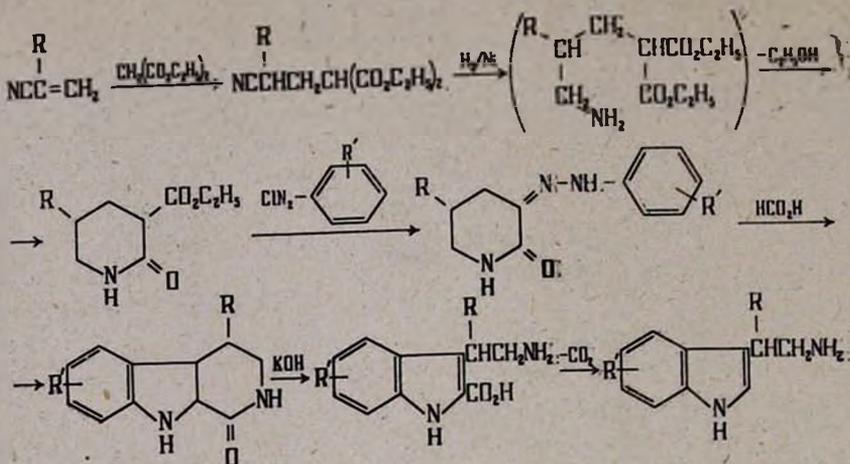
Более удовлетворительные результаты были получены Эйшем и Раггом [5], которые конденсировали нитроэтан с индол-3-альдегидом

в присутствии бензиламина и затем восстановили нитропропенилидол алюминогидридом лития:



Однако и в этом случае выходы, особенно в стадии восстановления ненасыщенного нитросоединения, были недостаточно высоки.

Одним из наиболее удобных методов синтеза замещенных триптамина является в настоящее время метод Абрамовича и Шапиро [6], изображаемый следующей схемой:



Несмотря на некоторые ограничения, встречающиеся иногда в последних стадиях омыления и декарбоксилирования, этот метод имеет ряд преимуществ по сравнению с другими методами синтеза триптамина. Основное его преимущество, отмечавшееся авторами [6], заключается в том, что при получении замещенных в бензольном кольце триптамина исходными веществами являются не малодоступные замещенные индолы, наличие которых необходимо при пользовании другими методами, и в частности методами Снайдера—Катца и Эйша—Рагга, а гораздо более доступные замещенные анилины.

Абрамович и Мухновский [7] показали, что этим методом могут быть получены и триптамины, алкилированные в  $\beta$ -положении этиламинной цепи; конденсировав малоновый эфир с метакрилонитрилом (в приведенной выше схеме  $R = CH_3$ ), авторы по той же схеме синтезировали  $\beta$ -метилтриптамин.

Применение этого метода в синтезе  $\alpha$ -метилтриптамина и его 5-метокси-производного требовало некоторого изменения первых стадий. Так как в этом случае ключевое промежуточное вещество—карбэтоксиперидон (V) должен содержать метильную группу в положении 6, очевидно, что промежуточный  $\beta$ -аминоэфир не мог быть



Строение соединения (V) было подтверждено его щелочным гидролизом и декарбокситированием в 6-метилпиперидон-2 (VI). Так как температура плавления последнего оказалась на 3—4° выше указанной в литературе [10], лактам (VI) был восстановлен алюмогидридом лития в dl- $\alpha$ -пипеколин (VII), идентифицированный в виде хлоргидрата.

Дальнейшие стадии синтеза осуществлялись в соответствии с общей схемой синтезов Абрамовича и сотрудников. Взаимодействием замещенного карбэтоксипиперидона (V) с хлористым фенилдиазонием и хлористым *n*-метоксифенилдиазонием при pH=5 с выходами в 77,5% и, соответственно, 53,5% были получены 3-фенилгидразон (VIII) и 3-*n*-метоксифенилгидразон (VIIIa) 2,3-диоксо-6-метилпиперидина. Кипячением с 85%-ной муравьиной кислотой монофенилгидразоны (VIII) и (VIIIa) были циклизированы в 3-кето-5-метил-3,4,5,6-тетрагидро- $\beta$ -карболин (IX) и его 10-метоксипроизводное (IXa). Соединения (IX) и (IXa) омылены кипячением с водно-спиртовым раствором едкого натра в аминокислоты (X) и, соответственно, (Xa), которые декарбокситированы кипячением с разбавленной соляной кислотой. Конечные продукты синтеза— $\alpha$ -метилтриптамин (XI) и 5-метокси- $\alpha$ -метилтриптамин (XIa) получены с выходами в 69,1 в 68,1% соответственно и идентифицированы в виде пикратов и хлоргидратов.

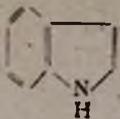
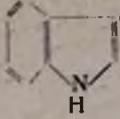
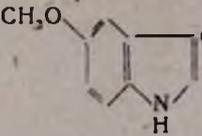
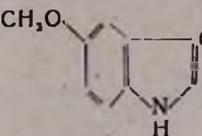
Описанная схема синтеза может быть использована и для получения других производных триптамина, замещенных в боковой цепи и в индольном ядре. Как уже указывалось, кетозфир (III), синтезированный из дихлорбутена, был ранее получен Маннихом конденсацией диметиламинобутанона с малоновым эфиром. Конденсацией малонового эфира с другими  $\beta$ -аминокетонами, получаемыми диалкиламинометилированием кетонов по Манниху, могут быть получены аналоги кетозфира (III), из которых могут быть синтезированы гомологи триптамина, замещенные при обоих углеродных атомах боковой цепи. Работа в этом направлении проводится в настоящее время в нашей лаборатории.

Далее были изучены атакуемость синтезированных соединений, а также 5-метокситриптамина моноаминоксидазой мозга *in vitro* и их влияние на активность этого фермента в опытах *in vivo*.

В первой серии опытов источником моноаминоксидазы служил гомогенат мозга белых крыс. Гомогенат мозга в фосфатном буфере центрифугировался в течение 30 минут при 1500 г. 0,5 мл двукратно разведенного надосадочного слоя гомогената и 0,05 мл 0,05 М раствора изучаемого вещества якубировались в течение 1 часа при 37° в атмосфере кислорода. О дезаминировании судили по количеству выделившегося аммиака. Аммиак определялся диффузионным методом Конвея фотоэлектроколориметрически [11]. Для сравнения был взят триптамин. Результаты исследования приведены в таблице 1.

Таблица 1

Деаминарование триптамина и его аналогов аминоксидазой мозга крыс

№№ препаратов	Вещество	Количество $N_2$ в $\gamma \pm$ с. о.* (среднее из 3 опытов)
1	 $CH_2CH_2NH_2 \cdot HCl$ (триптамин)	$1.8 \pm 0.02$
2	 $CH_2CHNH_2 \cdot HCl$ $CH_3$	$1.1 \pm 0.035$
3	 $CH_2CH_2NH_2 \cdot HCl$	$1.93 \pm 0.035$
4	 $CH_2CHNH_2 \cdot HCl$ $CH_3$	$1.07 \pm 0.09$
контроль	(взамен субстрата добавлено 0,05 мл дистиллированной воды)	$1,1 \pm 0.2$

\* с. о.—стандартная ошибка

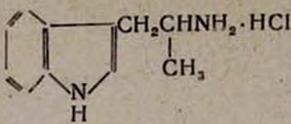
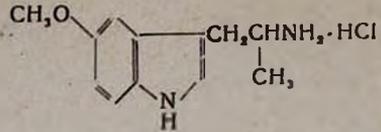
Как видно из таблицы, вещества, содержащие метильную группу в  $\alpha$ -положении, а именно  $\alpha$ -метилтриптамин (препарат № 2) и 5-метокси- $\alpha$ -метилтриптамин (препарат № 4), в этих условиях не подвергались деаминарованию; количество выделившегося азота близко к количеству, выделившемуся в контрольных опытах. В то же время 5-метокситриптамин (препарат № 3) деаминируется со скоростью, близкой к скорости деаминарования триптамина (препарат № 1).

Для изучения влияния препаратов № 2 и № 4 на активность моноаминоксидазы мозга вещества вводились белым мышам подкожно в дозах 10 и 50 мг/кг. Контрольной группе животных вводили физиологический раствор. Спустя 20 минут животные забивались и удалялся мозг. Фермент был получен описанным выше методом. Субстратом служил триптамин. Об активности фермента судили по количеству выделившегося азота, как описано выше. Результаты наблюдений приведены в таблице 2.

Таблица 2

Влияние препаратов № 2 и № 4 на активность аминоксидазы мозга белых мышей *in vivo*.

Препараты введены в дозах 10 и 50 мг/кг за 20 минут до удаления мозга; контрольная группа мышей получила физиологический раствор (0,1 мл/10 г). В каждом опыте по 5 мышей

№№ препаратов	Вещество	Доза в мг/кг	Количество N <sub>2</sub> в γ ± с. о.
контроль			2,2±0,1 (2)
2		10	2,0 (1)
		50	2,2 (1)
4		10	2,75±0,05 (2)
		50	2,9 (1)

В скобках—число опытов

Было отмечено, что α-метилтриптамин (препарат № 2) в дозах 10 и 50 мг/кг значительного влияния на активность моноаминоксидазы мозга не оказывает. Это наблюдение совпадает с данными, полученными ранее другими исследователями [2]. В то же время оказалось, что гомогенат мозга животных, получивших 5-метокси-α-метилтриптамин (препарат № 4) обладал более выраженным дезаминирующим действием на триптамин, чем гомогенат, полученный от контрольных животных; отмечалось выделение азота в количествах больших, чем в контроле. В самом гомогенате (без субстрата) увеличение содержания азота не отмечено. По-видимому, 5-метокси-α-метилтриптамин способен активировать моноаминоксидазу мозга *in vivo*.

### Экспериментальная часть

γ-Хлоркритилмалоновый эфир (II) получен по прописи Вихтерле [8] конденсацией дихлорбутена (I) с малоновым эфиром.

γ-Кетобутилмалоновый эфир (III). К 248,5 г (1 моль) γ-хлоркритилмалонового эфира при перемешивании и охлаждении ледяной водой на каплям прибавлено 140 мл концентрированной серной кислоты, после чего смесь перемешивалась при комнатной температуре в течение 4 часов. Выделение хлористого водорода за это время почти полностью прекратилось. Смесь обработана 500 мл ледяной воды и частично нейтрализована постепенным прибавлением 250 г поташа. Выделившийся продукт трижды экстрагирован эфиром, эфирный раствор промыт небольшим количеством воды, затем разбавленным раствором поташа, снова водой и высушен сернокислым натрием.

После удаления эфира остаток перегнан в вакууме; получено 144,4 г (62,8% теоретического количества) бесцветного масла с т. кип. 142—144° при 5 мм; по литературным данным [9], т. кип. 154—158°/10 мм;  $d_4^{20}$  1,0721;  $n_D^{20}$  1,4315.  $M_{RD}$  найдено 55,63.  $C_{11}H_{18}O_5$ .  $M_{RD}$  вычислено 56,08.

Найдено %: С 57,61; Н 7,78  
 $C_{11}H_{18}O_5$ . Вычислено %: С 57,39; Н 7,80.

*6-Метил-3-карбэтоксипиперидон-2 (V)*. Гомогенная смесь 230 г (1 моль) кетозфира (III), 104,5 г (1,5 моля) хлористоводородного гидроксилamina, 82,5 г (0,6 моля) поташа, 300 мл спирта и 450 мл воды оставлена на двое суток, после чего трижды экстрагирована эфиром. Эфирный раствор тщательно промыт водой и высушен над серноокислым натрием. После удаления эфира осталось 245 г сырого оксима (IV) в виде вязкого светло-желтого масла.

245 г (1 моль) сырого оксима прогидрированы в 380 мл абсолютного спирта в присутствии 45 г никеля на окиси хрома при и 100 атм. После прекращения поглощения водорода (6 часов) створ отфильтрован от катализатора, спирт удален и остаток разогнан в вакууме.

В интервале 120—145° при 6 мм перегнался 51 г смеси побочных продуктов в виде пропитанного маслом кристаллического вещества. После небольшой промежуточной фракции при 175—180°/6 мм собрано 81,58 г второй фракции в виде бесцветной вязкой жидкости, которая при стоянии также закристаллизовалась.

Первая фракция (т. кип. 120—145°/6 мм) промыта гексаном и затем перекристаллизована из того же растворителя; получено 27,9 г бесцветных листочков с т. пл. 86—87°.

Найдено %: С 63,23; Н 9,61; N 12,24  
 $C_9H_{11}ON$ . Вычислено %: С 63,71; Н 9,73; N 12,38.

Смешанная проба этого вещества с 6-метилпиперидоном-2 (VI) (см. ниже) плавилась без депрессии.

Вторая фракция (т. кип. 175—180°/6 мм) представляла собой 6-метил-3-карбэтоксипиперидон-2 (V), плавящийся при 60—62° и полученный с выходом в 44,1% теоретического количества.

Найдено %: С 58,31; Н 8,05; N 7,32  
 $C_9H_{15}O_3N$ . Вычислено %: С 58,36; Н 8,18; N 7,56.

*6-Метилпиперидон-2 (VI)*. Раствор 27,7 г (0,15 моля) кетозфира (V) и 10,5 г (0,175 моля) едкого кали в 260 мл воды оставлен на ночь при комнатной температуре. На следующий день раствор отфильтрован, подкислен соляной кислотой до кислой реакции на конго и выпарен на водяной бане досуха. Твердый остаток трижды экстрагирован абсолютным спиртом, спиртовый раствор отфильтрован, и растворитель полностью удален. Оставшееся вещество нагревалось на масляной бане при 100—110° до полного прекращения вспенивания,

и остаток сублимирован при 60—80 /20 мм. После перекристаллизации сублимата из эфира получено 8,9 г (52,6% теоретического количества) бесцветных листочков с т. пл. 87—88°. Для 6-метилпиперидона-2 в литературе [10] указана т. пл. 84°.

Найдено %: С 63,93; Н 9,87; N 12,11  
 $C_8H_{11}ON$ . Вычислено %: С 63,71; Н 9,73; N 12,38.

*dl-α-Пипеколин (VII)*. К раствору 2,25 г алюмогидрида лития в 300 мл эфира при перемешивании по каплям прибавлен раствор 8 г лактама (VI) в 55 мл диоксана. Смесь кипятилась в течение 6 часов, после чего оставлена на ночь. После разложения водой и фильтрования эфирный раствор продукта восстановления промыт разбавленной соляной кислотой. Солянокислый раствор подщелочен прибавлением избытка твердого едкого натра, амин экстрагирован эфиром, и эфирный раствор высушен над едким кали. После удаления эфира оставшееся масло перегнано при атмосферном давлении. Получено 4,2 г бесцветной жидкости с т. кип. 116—118°; для *dl-2-пипеколина* в литературе [12] указана т. кип. 117—118°.

*Хлоргидрат* — т. пл. 207—208°; по литературным данным [12], т. пл. 206—207°.

Найдено %: Cl 25,95  
 $C_8H_{13}N \cdot HCl$ . Вычислено %: Cl 26,19.

*3-Фенилгидразон 6-метил-2,3-диоксопиперидина (VIII)*. Раствор 21 г (0,11 моля) кетозфира (V) и 7 г едкого кали в 250 мл воды был оставлен на ночь при комнатной температуре, затем отфильтрован и охлажден в ледяной бане до 0°. При перемешивании к нему прибавлено небольшими порциями 450 мл раствора хлористого фенилдиазония, приготовленного из 12 г анилина, 10 г азотистокислого натрия и 30 мл концентрированной соляной кислоты. Кислотность смеси была доведена до pH = 5 постепенным прибавлением 45%-ного раствора уксуснокислого натрия. Смесь перемешивалась в температурном интервале 0—10° в течение 4 часов, после чего оставлена на ночь. Оранжевого цвета осадок отфильтрован, промыт водой и высушен на воздухе. После перекристаллизации из спирта получено 19,1 г (77,5% теоретического количества) почти бесцветного кристаллического вещества с т. пл. 220—221°.

Найдено %: С 66,05; Н 7,20; N 19,24  
 $C_{12}H_{15}ON_3$ . Вычислено %: С 66,35; Н 6,91; N 19,35.

*3-п-Метоксифенилгидразон 6-метил-2,3-диоксопиперидина (VIIIa)*. Описанным выше способом из 21 г кетозфира (V) и раствора хлористого *p*-метоксифенилдиазония, приготовленного из 15,8 г *p*-анизидина, 10 г азотистокислого натрия и 30 мл соляной кислоты, получено 15 г (53,5% теоретического количества) перекристаллизованного из спирта *p*-метоксифенилгидразона (VIIIa) в виде светло-желтых кристаллов с т. пл. 205°.

Найдено %: С 63,52; Н 6,88; N 17,16  
 $C_{13}H_{11}O_2N_3$ . Вычислено %: С 63,13; Н 6,88; N 17,00.

*5-Метил-3-оксо-3,4,5,6-тетрагидро-3-карболин (IX)*. Раствор 13 г (0,06 моля) фенилгидразона (VIII) в 60 мл 85%-ной муравьиной кислоты кипятился с обратным холодильником в течение 1 часа. При разбавлении охлажденного раствора 200 мл воды выпал светло-окрашенный осадок, который был отфильтрован, промыт водой и высушен на воздухе; получено 11,1 г (79,7% теоретического количества) вещества, которое после перекристаллизации из спирта плавилось при 218—219°.

Найдено %: С 72,22; Н 6,00; N 14,27  
 $C_{13}H_{12}ON_2$ . Вычислено %: С 72,00; Н 6,00; N 14,00.

*5-Метил-10-метокси-3-оксо-3,4,5,6-тетрагидро-3-карболин (IXa)*. Кипячением 12,3 г (0,05 моля) 3-п-метоксифенилгидразона (VIIIa) с 50 мл 85%-ной муравьиной кислоты, описанным выше путем получено 9,9 г (86,8% теоретического количества) светло-розового кристаллического вещества, которое после перекристаллизации из спирта плавилось при 263°.

Найдено %: С 67,95; Н 6,33; N 12,13  
 $C_{13}H_{14}O_2N_2$ . Вычислено %: С 67,82; Н 6,09; N 12,17.

*3-(2'-Аминопропил-1')-индол-2-карбоновая кислота (X)*. Раствор 4,5 г (0,0225 моля) замещенного тетрагидрооксокарболина (IX) и 11 г едкого кали в 100 мл 50%-ного спирта кипятился в течение 6 часов, после чего спирт полностью отогнан и оставшийся щелочной раствор подкислен уксусной кислотой до pH=6—7. Получено 4 г (81,6% теоретического количества) аминокислоты (X), которая после перекристаллизации из воды (кипячение с углем) плавилась с разложением при 256°.

Найдено %: С 66,43; Н 6,44; N 12,58  
 $C_{12}H_{14}O_2N_2$ . Вычислено %: С 66,04; Н 6,42; N 12,84.

*3-(2'-Аминопропил-1')-5-метоксииндол-2-карбоновая кислота (Xa)*. Кипячением в течение 7 часов 9 г (0,04 моля) замещенного тетрагидрооксокарболина (IXa) с водно-спиртовым раствором едкого кали получено 6,7 г (69,7% теоретического количества) аминокислоты (Xa), которая после перекристаллизации из воды плавилась с разложением при 252—254°.

Найдено %: С 62,82; Н 6,52; N 10,95  
 $C_{13}H_{16}O_3N_2$ . Вычислено %: С 62,90; Н 6,45; N 11,28.

*α-Метилтриптамин (XI)*. Раствор 2,1 г (~0,01 моля) аминокислоты (X) в 70 мл 10%-ной соляной кислоты кипятился с обратным холодильником в течение 3 часов. Охлажденный раствор подщелочен едким натром, и выделившийся амин экстрагирован эфиром. Эфирный

раствор высушен едким кали, и большая часть эфира удалена. Из остатка выделилось 1,2 г (69,1% теоретического количества)  $\alpha$ -метилтриптамина в виде бесцветных кристаллов с т. пл. 98—99°; в литературе указана т. пл. 97—98° [5].

Найдено %: С 75,86; Н 8,09; N 15,82  
 $C_{11}H_{11}N_2$ . Вычислено %: С 75,86; Н 8,05; N 16,09.

*Хлоргидрат*—т. пл. 203—204°.

Найдено %: Cl 17,09  
 $C_{11}H_{14}N_2 \cdot HCl$ . Вычислено %: Cl 16,86.

*Пикрат*—т. пл. 220—221°; в литературе указана [13] т. пл. 222—223°.

Найдено %: N 17,63  
 $C_{11}H_{14}N_2 \cdot C_6H_3O_7N_3$ . Вычислено %: N 17,37.

*5-Метокси- $\alpha$ -метилтриптамин (XIa)*. В тех же условиях декарбоксилированием 5 г (0,02 моля) аминокислоты (Ха) получено 2,8 г (68,1% теоретического количества) бесцветных игл с т. пл. 100—101°; в литературе [13] указана т. пл. 102°.

Найдено %: С 70,53; Н 7,76; N 13,48  
 $C_{12}H_{16}ON_2$ . Вычислено %: С 70,58; Н 7,84; N 13,72.

*Хлоргидрат*—т. пл. 210°.

Найдено %: Cl 14,76  
 $C_{12}H_{16}ON_2 \cdot HCl$ . Вычислено %: Cl 14,77.

*Пикрат*—т. пл. 197°; в литературе [13] указана т. пл. 196—197°.

Найдено %: N 14,00  
 $C_{12}H_{16}ON_2 \cdot C_6H_3O_7N_3$ . Вычислено %: N 13,73.

## В ы в о д ы

Разработан новый вариант синтеза Абрамовича и Шапиро, пригодный для получения триптаминов, метилированных в  $\alpha$ -положении боковой цепи; этим путем синтезированы  $\alpha$ -метилтриптамин и его 5-метоксипроизводное.

Изучена атакуемость синтезированных соединений и 5-метокситриптамина моноаминоксидазой мозга крыс *in vitro*, а также исследовано их влияние на активность этого фермента в опытах *in vivo*.

Ա. Գ. Թերզյան, Ռ. Ռ. Սաֆրագբեկյան, Ռ. Ս. Սուբիանյան և  
Գ. Ց. Թազևոյան

α-ՄԵԹԻԼՏՐԻՊՏԱՄԻՆԻ ԵՎ ՆՐԱ 3-ՄԵԹՕԲՍԻ-ԱՄԱՆՑՑԱԼԻ ՍԻՆԹԵԶԸ  
ԵՎ ՆՐԱՆՑ ՄԻ ՔԱՆԻ ՑԱՐՍԱԿՈԼՈԳԻԱԿԱՆ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

Ա մ փ ո փ ու մ

Ներկա աշխատանքի նպատակն էր սինթեզել α-մեթիլտրիպտամին և 5-մեթօքսի-α-մեթիլտրիպտամին և ուսումնասիրել այդ ամինների դեզամինացումը, ինչպես նաև նրանց ազդեցությունը մոնոամինօքսիդազայի վրա:

α-Մեթիլտրիպտամինի և նրա մեթօքսի-ածանցյալի սինթեզը իրագործված է Արրամովիչի և Շապիրոյի մեթոդի մի նոր տարբերակի օգնությամբ, որը հնարավոր է դարձնում այդ մեթոդի օդտագործումը կողքի շղթայի α-դիրքում մեթիլացված տրիպտամինների սինթեզում:

Փորձերը 10 մկգ ցուլց ավին, որ α-մեթիլտրիպտամինը և նրա մեթօքսի-ածանցյալը չեն դեզամինացվում սպիտակ առնետների ուղեղի մոնոամինօքսիդազայի ազդեցության տակ: Ծ-Մեթօքսի-α-մեթիլտրիպտամինի ներարկումը սպիտակ մկներին (10 մգ/կգ) նպաստում է ուղեղի մոնոամինօքսիդազայի ակտիվության բարձրացմանը:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. J. R. Vane, Brit. J. Pharm. Chemotherapy **14**, 87 (1959).
2. Е. И. Кузнец, В. С. Шашков, Л. С. Тер-Вартанян, М. Н. Преображенская, Н. И. Суворов, Т. Т. Сычева, М. Н. Шукина, ДАН СССР **136**, 1231 (1961).
3. R. B. Barlow, J. Khan, Brit. J. Pharm. Chemotherapy **14**, 265 (1959).
4. H. R. Snyder, L. Katz, J. Am. Chem. Soc. **69**, 3140 (1947).
5. A. S. F. Ash, W. R. Wragg, J. Chem. Soc. **1958**, 3887.
6. R. A. Abramovitch, D. Shapiro, J. Chem. Soc. **1956**, 4589.
7. R. A. Abramovitch, J. M. Muchnowski, Can. J. Chem. **38**, 554 (1960).
8. O. Wichterle, Chem. Listy **37**, 180 (1943).
9. C. Mannich, J. P. Fourneau, Ber. **71**, 2090 (1938).
10. R. Kuchn, D. Jerchel, Ber. **76**, 413 (1943).
11. В. Э. Горкин, М. А. Романова, Биохимия **24**, 826 (1959).
12. W. H. Tallent, V. L. Stromberg, E. C. Horning, J. Am. Chem. Soc. **77**, 6361 (1955).
13. S. Pietra, G. Tacconi, Farmaco (Pavia), Ed. sci. **13**, 893 (1958) [C. A. **53**, 21875 (1959)].