

NORGE



**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

Utlegningskrift nr.121095

Int. Cl. C 07 c 101/04Kl. 12 o-25

Patentsøknad nr. 158.077 Inngitt 14.V 1965

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 1.VII 1968

Søknaden utlagt og utlegningskrift utgitt 18.I 1971

Prioritet begjært fra: 15.V-, 9.VII-64 Japan,
nr. 27137/64, 39319/64

Daiichi Seiyaku Company, Ltd.,
2, No. 1, 3-chome, Edobashi, Nihonbashi, Tokyo, Japan og
Mitsubishi Chemical Industries Limited,
No. 4, 2-chome, Marunouchi, Chiyoda-ku, Tokyo, Japan.

Oppfinnere: Takeo Naito, 159, 3-chome, Nakayama-machi,
Ichikawa-shi, Chiba-ken, Atsuji Okano, 56 Otsuka-
machi, Bunkyo-ku, Tokyo og Tosaku Miki, 180
Hanahata-cho, Adachi-ku, Tokyo, Japan.

Fullmektig: A/S Bergen Patentkontor Patentingeniør Thor Ringvold.

Fremgangsmåte for fremstilling av trans-4-aminometylcykloheksan-1-karboksylsyre.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for fremstilling av trans-4-aminometylcykloheksan-1-karboksylsyre.

Formålet med den foreliggende oppfinnelse er å skaffe en forbedret og billig fremgangsmåte til å fremstille trans-4-aminometylcykloheksan-1-karboksylsyre som har stor verdi som et antiplasmisk middel.

Hittil har 4-aminometylheksan-1-karboksylsyre vært kjent som et verdifullt stoff for farmasøytisk bruk, og det påpekes spesielt i belgisk patent nr. 617.216 og britisk patent nr. 949.512 at forbindelsen har antiplasmisk aktivitet og en utmerket terapeutisk effekt på sykdommer forårsaket av det aktiverte plasmin in vivo. Fra norsk patentsøknad nr. 155.980 er det kjent at

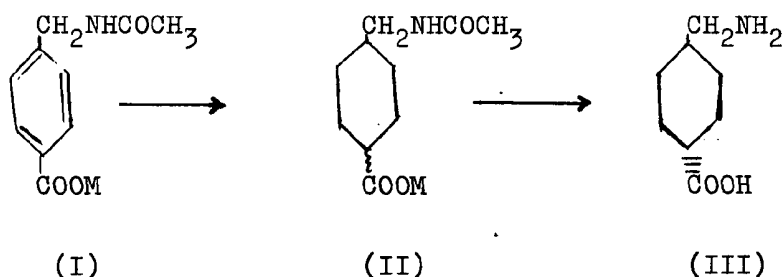
det eksisterer to stereoisomerer av forbindelsen og at trans-isomeren har en langt sterkere antiplasmisk aktivitet enn cis-isomeren.

Ved reaksjonen for fremstilling av 4-aminometylcykloheksan-1-karboksytsyre ved reduksjon av benzenkjernen i 4-aminometylbenzoesyre er Raney-nikkel, såsom ethvert Raney-nikkel fra W-1 til W-7 (omtalt i de følgende referanser: The Journal of the American Chemical Society, bind 68, side 1471 (1946), bind 69, side 3040 (1947) og bind 70, side 695 (1948) og Organic Syntheses, bind 21, side 15 (1941)), langt bedre egnet enn platina som katalysator ved industriell fremstilling. Det ble imidlertid funnet at dersom reduksjonen gjennomføres ved anvendelse av Raney-nikkel på 4-aminometylbenzoesyre med sin aminogruppe og karboksylgruppe ubeskyttet, avvek reaksjonen fra den ønskete retning og ga bare en liten mengde av det ønskete produkt.

Ved oppfinnelsen har man foretatt mange forsøk og studier, og man har nå frembrakt en økonomisk fremgangsmåte ifølge den foreliggende oppfinnelse for fremstilling av trans-4-aminometylcykloheksan-1-karboksytsyre.

Ved fremgangsmåten ifølge den foreliggende oppfinnelse blir aminogruppen i 4-aminometylbenzoesyre beskyttet med en acetylgruppe, og karboksylgruppen herav er i form av et alkali- eller jordalkalimetallsalt, det vil si at et alkalimetallsalt eller jordalkalimetallsalt av 4-N-acetamidometylbenzoesyre brukes som utgangsmateriale.

Fremgangsmåten ifølge den foreliggende oppfinnelse kan gjen- gis med den følgende reaksjonsformel:



hvor M betyr et alkalimetall, såsom natrium eller kalium, eller et jordalkalimetall, såsom kalsium eller barium.

Fremgangsmåten omfatter reduksjon av et alkalimetallsalt eller jordalkalimetallsalt av 4-N-acetamidometylbenzoesyre (I)

med oppvarming under trykk i nærvær av Raney-nikkel som katalysator i en atmosfære av hydrogen, slik at det fåes et alkalimetallsalt eller jordalkalimetallsalt av 4-N-acetamidometylcykloheksan-1-karboksytsyre (II), hvorpå produktet, enten isolert som den fri syre (sm. p. 130 - 160°C) eller ikke isolert, underkastes en hydrolyseomdannelsesreaksjon ved å oppvarme det til 160-250°C med et alkalimetallhydroksyd, jordalkalimetalloksyd eller -hydroksyd, slik at det fåes trans-4-aminometylcykloheksan-1-karboksytsyre (III), hvorved både de-acetyleringen og omdannelsen av stereoformen foretas samtidig.

Det katalytiske reduksjonstrinn ifølge den foreliggende oppfinnelse gjennomføres ved risting i en autoklav hvor det finnes forbindelsen (I) og Raney-nikkel som katalysator, såsom et hvert Raney-nikkel fra W-1 til W-7, i et oppløsningsmiddel såsom vann, en lavere alifatisk alkohol med 1 til 2 karbonatomer eller en blanding herav ved 120 til 200°C, fortrinnsvis 160 til 180°C i 1 - 5 timer i en atmosfære av hydrogen, idet ugangstrykket er 40 - 100 atmosfærer, hvorved den teoretiske mengde hydrogen absorberes. Deretter blir det fremstilte alkalimetallsalt eller jordalkalimetallsalt av 4-N-acetamidometylcykloheksan-1-karboksytsyre (II) enten etter isolering som den fri syre eller ikke isolert, underkastet den neste reaksjon.

Det annet trinn i fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen gjennomføres ved oppvarming ved 180 - 250°C i en autoklav av det isolerte produkt eller reaksjonsblandingen oppnådd foran, i 8 - 16 timer med en vandig oppløsning av et alkalimetallhydroksyd såsom natriumhydroksyd eller kaliumhydroksyd; et alkalisk jordalkalimetalloksyd såsom kalsiumoksyd eller bariumoksyd; eller et alkalisk jordalkalimetallhydroksyd såsom kalsiumhydroksyd eller bariumhydroksyd, hvorved både de-acetyleringen og omdannelsen av stereoformen foretas samtidig, slik at det fåes den ønskete trans-4-aminometylcykloheksan-1-karboksytsyre. Mengden av alkalimetallhydroksyd eller alkalisk jordalkalimetalloksyd eller -hydroksyd bør være det som er nødvendig og tilstrekkelig til å hydrolysere acetylgruppen, for eksempel omtrent 1 - 1,2 mol ekvivalent av mengden av forbindelsen (II).

Deretter gjennomføres behandlingen som følger for å fjerne uorganiske ioner:

(1) Når et alkalimetallsalt av 4-N-acetamidometylbenzoesyre brukes som utgangsmateriale og/eller kaustisk alkali brukes som

det hydrolyserende og omdannende middel:

Reaksjonsblandingen som inneholder trans-4-aminometylcykloheksan-1-karboksylsyre føres gjennom en kolonne med sterk kation-ioneutbytterharpiks, for eksempel "Diaion KS" nr. 1 (H-type). Deretter blir 5% vandig ammoniakk helt inn i kolonnen for å frigjøre trans-4-aminometylcykloheksan-1-karboksylsyre. I dette tilfelle, når kaliumsaltet av 4-N-acetamidometylbenzoesyre brukes som utgangsmateriale og kaliumhydroksyd brukes som det hydrolyserende og omdannende middel, kan prosessen med fordel forenkles som følger. Den foranstående behandling med en ioneutbytterharpiks er ikke nødvendig. Det vil si at forskjellen i oppløselighet mellom det fremstilte kaliumacetat og kaliumsalt av det ønskete produkt kan utnyttes, og kaliumacetatet kan fjernes ved oppløsning i metanol.

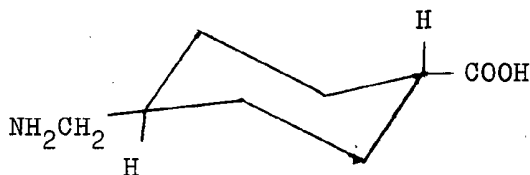
(2) Når et jordalkalimetallsalt av 4-N-acetamidometylbenzoesyre brukes som utgangsmateriale og/eller et jordalkalimetalloksyd eller -hydroksyd brukes som det hydrolyserende og omdannende middel:

Innen behandlingen med ioneutbytterharpiksen er den følgende prosess nødvendig. En ekvivalent mengde av en syre som er i stand til å danne et dårlig oppløselig jordalkalimetallsalt med jordalkalimetallet, tilsettes til reaksjonsblandingen for å fjerne jordalkalitionen som inneholdes i denne. Som syre brukes for eksempel svovelsyre eller oksalsyre, og jordalkalimetallionene som inneholdes i reaksjonsblandingen, fjernes som for eksempel bariumsulfat eller kalsiumoksalat.

I dette tilfelle, når jordalkalimetallsaltet av 4-N-acetamidometylbenzoesyre og jordalkalimetalloksyd eller jordalkalimetallhydroksyd brukes, kan trinnet med behandling med ioneutbytterharpiksen utelates.

Filtratet oppkonsentreres og resten rekrystalliseres fra vann-aceton eller vann-aceton-metanol, slik at det fås krystaller av trans-4-aminometylcykloheksan-1-karboksylsyre.

Trans-4-aminometylcykloheksan-1-karboksylsyre, som har stereoformen



er et fargeløst pulver med et smeltepunkt på 380 - 390°C

(spalter ukorrigert i luft) og har karakteristisk infrarød absorpsjon ved 1637, 1535 og 1383 cm^{-1} .

Visse salter av trans-4-aminometylcykloheksan-1-karboksylysyre har følgende smeltepunkter:

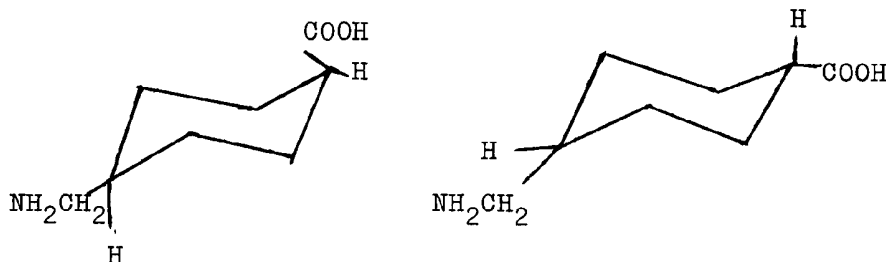
HCl salt ($\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$) 238-240°C (spaltes)

HBr salt ($\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_2 \cdot \text{HBr}$) 227-229°C (spaltes)

Au salt ($\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{AuCl}_3$) 204-206°C (spaltes)

Pt salt ($(\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl})_2 \text{PtCl}_4$) 254-255°C (spaltes)

Cis-isomeren, som har stereoformen:



er et fargeløst pulver med et smeltepunkt på 238 - 242°C (spaltes) og har karakteristisk infrarød absorpsjon ved 1640, 1565, 1515, 1415 og 1310 cm^{-1} .

Trans-4-aminometylcykloheksan-1-karboksylysyre er oppløselig i seks ganger sitt volum vann ved værelsestemperatur, men er uoppløselig i metanol. Dessuten er saltsyresalter av cis-4-aminometylcykloheksan-1-karboksylysyre mer oppløselig i metanol enn det tilsvarende salt av trans-4-aminometylcykloheksan-1-karboksylysyre.

For å bekrefte stereoformen for de to isomerer ble spektraene av magnetisk kjerneresonansabsorpsjon tatt av en tungtvannssoppløsning av prøver under anvendelse av dioksan som internt standardmateriale ved værelsestemperatur. I dette spektrum oppviser trans-4-aminometylcykloheksan-1-karboksylysyre skarpe dublettsignaler ved 51 og 56 cps på den høyere magnetiske feltside enn hos dioksan, som er signalene fra en metylengruppe i aminometylgruppen, et bredt signal mdd omtrent 30 cps av halvverdi for bredden ved omtrent 95 cps, som antas å være et signal fra hydrogenatom bundet til karbonatom i karboksylgruppen, fordi det overføres av omtrent 10 cps til den lavere magnetiske feltside.

ved tilsetningen av saltsyre, og et bredt signal med omtrent 60 cps av halvverdiside ved omtrent 130 cps, som er et signal fra ringmetylengruppen. Cis-4-aminometylcykloheksan-1-karboksylsyre oppviser skarpe dublettsignaler ved 45 og 51 cps på den høyere magnetiske feltside enn hos dioksan, og dette er signaler fra metylengruppen i aminometylgruppen, et bredt signal med omtrent 15 cps av halvverdibredde ved omtrent 85 cps, som antas å være signalet fra et hydrogenatom bundet til karbonatombindingen i karboksylgruppen, ut fra det synspunkt at det overføres med omtrent 20 cps til den lavere magnetiske feltside med tilsetning av saltsyre, samt et bredt signal med omtrent 25 cps halvverdibredde ved omtrent 130 cps, som er et signal fra ringmetylengruppen.

Ved sammenlikning mellom spektraene fra de to isomerer så har signalet fra ringmetylengruppen hos trans-4-aminometylcykloheksan-1-karboksylsyre den dobbelte halvverdibredde av den til cis-4-aminometylcykloheksan-1-karboksylsyre. Og signalet fra hydrogenatom bundet til karbonatombindingen i karboksylgruppen hos trans-4-aminometylcykloheksan-1-karboksylsyre nevnt foran eksisterer på den høyere magnetiske feltside og har bredere halvverdibredde enn den til cis-4-aminometylcykloheksan-1-karboksylsyre nevnt foran. Følgelig antas hydrogenatomet å være bundet aksialt til cykloheksanringen hos trans-4-aminometylcykloheksan-1-karboksylsyre nevnt foran.

Det konkluderes med at trans-4-aminometylcykloheksan-1-karboksylsyre nevnt foran er virkelig trans-isomeren av 4-aminometylcykloheksan-1-karboksylsyren av følgende årsaker:

- (1) Det antas at trans-4-aminometylcykloheksan-1-karboksylsyre dannes ved hydrering av trans-4-cyanocykloheksan-1-karboksylsyre.
- (2) Det antas at trans-4-aminometylcykloheksan-1-karboksylsyre oksyderes av kaliumpermanganat, slik at det fåes den kjente trans-heksahydrotereftalsyre, mens det antas at cis-4-aminometylcykloheksan-1-karboksylsyre gir den kjente cis-heksahydrotereftalsyre ved den samme prosess.
- (3) Smeltepunktet for den antatte trans-4-aminometylcykloheksan-1-karboksylsyre er høyere enn smeltepunktet for den antatte cis-4-aminometylcykloheksan-1-karboksylsyre.
- (4) I de magnetiske kjerneresonansspektra har signalet fra ringmetylengruppen hos den antatte trans-4-aminometylcykloheksan-1-karboksylsyre den dobbelte halvverdibredde av den antatte cis-4-aminometylcykloheksan-1-karboksylsyre.

(5) Signalet fra hydrogenatom bundet til karbonatom i bindingen i karboksylgruppen i den antatte trans-4-aminometylcykloheksan-1-karboksylsyre eksisterer på den høyere magnetiske feltside, og har bredere halvverdibredde enn hos den antatte cis-4-aminometylcykloheksan-1-karboksylsyre.

(6) Det infrarøde spektrum hos det antatte trans-4-aminometylcykloheksan-1-karboksylsyre er enklere enn hos den antatte cis-aminometylcykloheksan-1-karboksylsyre.

Trans-4-aminometylcykloheksan-1-karboksylsyre fremstilt ved fremgangsmåten ifølge den foreliggende oppfinnelse har en potent inhiberende virkning på plasminsystemet, og dessuten en utmerket terapeutisk effekt overfor sykdommer tilknyttet til og/eller frembrakt av det aktiverte plasmin in vivo, uten noen medfølgende merkbar toksisitet under bruk.

Noen foretrukne utførelsesformer for den foreliggende oppfinnelse vil bli beskrevet i detaljer.

Eksempel 1.

I en vandig oppløsning fremstilt ved å oppløse 0,8 g (0,02 mol) natriumhydroksyd i 20 ml vann ble 3,9 g (0,02 mol) 4-N-acetamidometylbenzoesyre oppløst slik at man fikk en nøytral oppløsning. I denne oppløsning ble det suspendert 1 g Raney-nikkel som katalysator, og suspensjonen ble rystet i en autoklav ved 170°C i to timer i en atmosfære av hydrogen, idet utgangstrykket var 82 atmosfærer (ved værelsestemperatur), hvorved den teoretiske mengde hydrogen ble absorbert. Etter nedkjøling ble katalysatoren fjernet ved filtrering. Til filtratet ble det tilsatt 0,96 g (0,024 mol) natriumhydroksyd, og oppløsningen ble oppvarmet i en autoklav ved 190 - 200°C i 16 timer. Reaksjonsoppløsningen ble helt ned i en kolonne på 150 ml med en sterk katione-utbytterharpiks, "Diaion SK". Kolonnen ble vasket med vann, og deretter ble trans-4-aminometylcykloheksan-1-karboksylsyre frigjort med 5% vandig ammoniakk. Denne ammoniakalske oppløsning (positiv med Ninhydrin-reaksjonen) ble inndampet til tørrhet, og resten ble rekrySTALLISERT ut fra vann-aceton eller vann-alkohol, slik at man fikk 2,25 g (utbytte : 71%) av krystaller av trans-4-aminometylcykloheksan-1-karboksylsyre som smeltet ved 380 - 390°C (spaltes).

Analyse for $C_8H_{15}O_2N$

Beregnet (%) C 61.12, H 9.62, N 8.91

Funnet (%) C 61.10, H 9.52, N 8.58

Eksempel 2.

I en vandig oppløsning fremstilt ved å oppløse 1,1 g (0,02 mol) kaliumhydroksyd i 30 ml vann ble det oppløst 3,9 g (0,02 mol) 4-N-acetamidometylbenzoesyre, slik at man fikk en nøytral oppløsning. I denne vandige oppløsning ble det suspendert 1 g Raney-nikkel som katalysator, og suspensjonen ble rystet i en autoklav ved 170 - 180°C i omtrent to timer i en hydrogenatmosfære hvis utgangstrykk var 90 atmosfærer, hvorved den teoretiske mengde hydrogen ble absorbert. Etter nedkjøling ble katalysatoren fjernet ved filtrering. Til filtratet ble det tilsatt 1,35 g (0,024 mol) kaliumhydroksyd, og oppløsningen ble oppvarmet i en autoklav ved 190 - 200°C i 18 timer. Etter nedkjøling ble det til reaksjonsoppløsningen tilsatt 1,45 g (0,024 mol) iseddik for å nøytralisere denne, og deretter ble den oppkonsentrert under redusert trykk. Til resten ble det tilsatt 15 ml metanol for å fjerne dannet kaliumacetat ved oppløsning. Resten ble ytterligere behandlet to ganger med metanol, slik at man fikk et krystallinsk pulver. Dette pulver gir ved rekrystallisering ut fra vann-aceton 2,36 g (utbytte : 75%) fargeløse krystaller av trans-4-aminometylcykloheksan-1-karboksytsyre som smeltet ved 380 - 390°C (spaltes). Dette produkt stemte godt overens med en autentisk prøve med hensyn til både det infrarøde spektrum og smeltepunktet.

Eksempel 3.

I 30 ml vann ble det suspendert 3,9 g (0,02 mol) 4-N-acetamidometylbenzoesyre og 3,15 g (0,01 mol) bariumhydroksyd, 1 g Raney-nikkel som katalysator ble tilsatt til denne suspensjon, og reduksjonen ble gjennomført inntil den teoretiske mengde hydrogen var absorbert. Katalysatoren ble fjernet ved filtrering fra reaksjonsblandingen og filtratet ble konsentrert til tørrhet. Til resten ble det tilsatt 1,2 ml vann og 0,96 g (0,024 mol) natriumhydroksyd, og blandingen ble oppvarmet i en autoklav ved 190 - 200°C i 16 timer. Til reaksjonsoppløsningen ble tilsatt 100 ml vann, og mens den var varm ble det tilsatt den teoretiske mengde fortynnet svovelsyre for å utfelle bariumsulfat. Etter nedkjøling ble bariumsulfatet frafiltrert og filtratet behandlet med en sterk katione-utbytterharpiks på samme måte som i eksempel 1, slik at man fikk 2,55 g (utbytte : 81%) fargeløse krystaller av trans-4-amino-metylcykloheksan-1-karboksytsyre som smeltet ved 380 - 390°C (spaltes).

Eksempel 4.

I 50 ml vann ble det suspendert 3,9 g (0,02 mol) 4-N-acetamidometylbenzoesyre og 0,74 g kalsiumhydroksyd, og 1 g Raney-nikkel-katalysator ble tilsatt hertil. Blandingen ble rystet i en autoklav ved 180°C i en time i en hydrogenatmosfære, hvis utgangstrykk var 99 atmosfærer. Reaksjonsoppløsningen ble oppkonsentrert under redusert trykk, og 1,35 g (0,024 mol) kaliumhydroksyd ble tilsatt til denne og blandingen ble oppvarmet i en autoklav ved 190 - 200°C i 18 timer. Til reaksjonsoppløsningen ble det tilsatt 50 ml vann, og deretter ble det tilsatt den teoretiske mengde oksalsyre. Det utfelte kalsiumoksalat ble fjernet ved filtrering og filtratet ble behandlet med en sterk ioneutbytterharpiks på samme måte som i eksempel 1, slik at man fikk 2,08 g (utbytte : 66%) av fargeløse krystaller av trans-4-aminometylcykloheksan-1-karboksytsyre som smeltet ved 380 - 390°C (spaltes).

Eksempel 5.

I 30 ml vann ble det suspendert 3,9 g (0,02 mol) 4-N-acetamidometylbenzoesyre og 3,15 g (0,01 mol) bariumhydroksyd. I en autoklav ble det hertil tilsatt 1 g Raney-nikkel som katalysator, og blandingen ble rystet ved 170 - 180°C i en time i en hydrogenatmosfære hvis utgangstrykk var 98 atmosfærer, hvorved den teoretiske mengde hydrogen ble absorbert. Katalysatoren ble fjernet ved filtrering, og filtratet ble oppkonsentrert under redusert trykk til tørrhet. Til resten ble det tilsatt 12 ml vann og 4,7 g (0,015 mol) bariumhydroksyd, og blandingen ble oppvarmet i en autoklav ved 200°C i 15 timer. Til reaksjonsoppløsningen ble det tilsatt 100 ml vann, og mens den fremdeles var varm, ble det tilsatt den teoretiske mengde fortynnet svovelsyre til den for å utfelle bariumsulfat. Etter nedkjøling ble bunnfallet fjernet ved filtrering. Filtratet ble oppkonsentrert og de utfelte krystaller ble rekrystallisert ut fra vann-aceton. De ble atter rekrystallisert fra vann-metanol-aceton, slik at man fikk 2,55 g (utbytte : 81%) trans-4-aminometylcykloheksan-1-karboksytsyre som smeltet ved 380 - 390°C (spaltes). Produktet stemte godt overens med en autentisk prøve med hensyn til infrarødt spektrum, smeltepunkt og egenskapene for dets derivater.

Eksempel 6.

I 50 ml vann ble det suspendert 3,9 g (0,02 mol) 4-N-acetamidometylbenzoesyre og 0,74 g kalsiumhydroksyd. I en autoklav

ble det hertil tilsatt ett g Raney-nikkel, og blandingen ble rystet ved 180°C i en time i en hydrogenatmosfære, hvis utgangstrykk var 99 atmosfærer. Reaksjonsblandingen ble oppkonsentrert til 20 ml, og det ble suspendert 0,85 g (0,015 mol) kalsiumoksyd i denne, og blandingen ble oppvarmet i en autoklav ved 200°C i 15 timer. Til reaksjonsoppløsningen ble det tilsatt 50 ml vann, og deretter ble det til den tilsatt den teoretiske mengde oksalsyre for å utfelle kalsiumoksalat. Bunnfallet ble fjernet ved filtrering og filtratet ble behandlet på samme måte som i eksempel 1, slik at man fikk 1,6 g (utbytte : 51%) trans-4-aminometylcykloheksan-1-karboksytsyre som smeltet ved 380 - 390°C (spaltes).

P a t e n t k r a v .

Fremgangsmåte for fremstilling av trans-4-aminometylcykloheksan-1-karboksytsyre, k a r a k t e r i s e r t v e d a t et alkalimetallsalt eller jordalkalimetallsalt av 4-N-acetamidometylbenzoesyre reduseres katalytisk ved oppvarming ved 120 - 200°C i en autoklav i vann, en alifatisk alkohol eller en blanding herav i nærvær av Raney-nikkel som katalysator i hydrogenatmosfære hvis utgangstrykk er 40 - 100 atmosfærer, slik at det fås et tilsvarende salt av 4-N-acetamidometylcykloheksan-1-karboksytsyre, hvorefter produktet oppnådd foran oppvarmes i en autoklav ved 180 - 250°C i 8 - 16 timer med en vandig oppløsning av et alkalimetallhydroksyd, jordalkalimetalloksyd eller jordalkalimetallhydroksyd, og at trans-4-aminometylcykloheksan-1-karboksytsyre utvinnes fra reaksjonsblandingen.

Anførte publikasjoner:

Alment tilgjengelig norsk søknad nr. 155.980
J.Org. Chem., Vol. 24, p. 115-6 (1959)
Liebig's Annalen der Chemie, Vol. 310, p. 194-201, (1900)
J.Med. Chem., Vol. 9, p. 641 (1966)
Chem. Abstr., Vol. 56, 5880i-5881d (1962)
Gilman, H., Organic Chemistry, Vol. 1, New York 1945, p. 482-3.