薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
107 (4) 268-273 (1987)

抗アレルギー薬の研究 (第2報¹⁾) 3-Benzoylacrylic Acid 類及び その関連化合物の合成

小瀬木幸司,* 石塚泰博, 澤田全宏, 嶋村 浩,
市川テル, 佐藤 誠, 柳沼英哉
森下製薬株式会社 薬理研究所

Studies on Antiallergy Agent. II. Synthesis of 3-Benzoylacrylic Acids and the Related Compounds

KOJI OZEKI,* YASUHIRO ISHIZUKA, MASAHIRO SAWADA,
HIROSHI SHIMAMURA, TERU ICHIKAWA, MAKOTO SATO,
and HIDEYA YAGINUMA

Research Laboratories, Morishita Pharm. Co., Ltd., 1658, Ohshinohara,
Yasu-cho, Yasu-gun, Shiga, 520-23, Japan

(Received October 20, 1986)

A series of 3-benzoylacrylic acids and the related propionic acids were prepared and evaluated for antiallergic activity in the rat passive cutaneous anaphylaxis (PCA) assay. Several analogues of the 3-(4-substituted benzoyl)acrylic acids exhibited significant activity by oral administration, while none of the corresponding propionic acids were active. Structure-activity relationships were discussed.

Keywords—antiallergy agent; 3-benzoylacrylic acid; 3-benzoyl-2-hydroxypropionic acid; 3-benzoylpropionic acid

緒 言

近年, 抗アレルギー薬に関する研究の中でも disodium cromoglycate (DSCG) の chromone 骨格類縁体に関する研究は多く, 優れた活性を示す化合物が見出されている.²⁾ 著者らは, 経口投与により活性を示す抗アレルギー薬研究の一環として, 前報において DSCG の chromone 骨格に着目し, それを部分的に変換した 1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid 類を合成し, その化学構造と抗アレルギー作用について報告した.¹⁾ 本報においては, Chart 1 に示したように DSCG の chromone 骨格に存在する acryloylbenzene の部分構造 (破線部分) に注目し, 経口投与可能な抗アレルギー薬開発を意図して 3-benzoylacrylic acid 類 (1) 及び対応する 3-benzoylpropionic acid 類 (2) の合成を行った. 得られた化合物について抗アレルギー作用を調べると共に構造活性相関についても検討し, 若干の知見を得たので報告する.

Chart 1

合成

3-Benzoylacrylic acid 類の合成法を Chart 2 に示した. 先ず, 2'-又は 4'-hydroxyacetophenone 類 (3a, c) と glyoxylic acid を水酸化カリウム水溶液中で縮合させ, 対応する 3-benzoyl-2-hydroxypropionic acid 類 (4a, c) をそれぞれ 55% 及び 59% の収率で得た. 得られた化合物は, 塩酸存在下の加熱により容易に脱水し, 目的とす

TABLE I. 3-Benzoylacrylic Acids

Compd. No.	R	Yield (%)	mp (°C)	Recrystn. ^{a)} solvent	Formula	Analysis (%) Calcd (Found)		Rat PCA test Inhibition (%)	
						C	H	200 mg/ kg, p.o.	20 mg kg, i.p.
5a	2-OH	24 ^{f)}	182—183	C—E	C ₁₀ H ₈ O ₄	62.50 (62.36)	4.20 (4.41)	NA ^{b)}	
5b	3-OH	5	162—163	D—E	C ₁₀ H ₈ O ₄	62.50 (62.45)	4.20 (4.32)	NA ^{b)}	
5c	4-OH	33 ^{g)}	196—197 ^{h)}	A	C ₁₀ H ₈ O ₄	62.50 (62.33)	4.20 (4.13)	30	
6	2-OCH ₃	26	148—149	G	C ₁₁ H ₁₀ O ₄	64.07 (64.13)	4.89 (4.92)	44	
7	2-OCH ₂ CH ₃	36	142—143	E	C ₁₂ H ₁₂ O ₄	65.44 (65.54)	5.49 (5.37)	37	
8	2-O(CH ₂) ₂ CH ₃	35	105—106	E	C ₁₃ H ₁₄ O ₄	66.65 (66.71)	6.02 (5.93)	40	
9	H	60	99—100 ^{h)}	B—E	C ₁₀ H ₈ O ₃	68.18 (68.30)	4.58 (4.59)	58 ^{d)}	73 ^{d)}
10	4-OCH ₃	43	129—132 ^{h)}	B—E	C ₁₁ H ₁₀ O ₄	64.07 (64.01)	4.89 (4.72)	72 ^{d)}	73 ^{d)}
11	4-OCH ₂ CH ₃	37	141—143 ^{h)}	B—E	C ₁₂ H ₁₂ O ₄	65.44 (65.22)	5.49 (5.51)	59 ^{e)}	72 ^{d)}
12	4-O(CH ₂) ₂ CH ₃	41	136—138	B—E	C ₁₃ H ₁₄ O ₄	66.65 (66.50)	6.02 (6.24)	66 ^{e)}	71 ^{d)}
13	4-O(CH ₂) ₃ CH ₃	34	126—127	E—H	C ₁₄ H ₁₆ O ₄	67.73 (67.58)	6.50 (6.63)	66 ^{d)}	75 ^{d)}
14	4-O-	46	117—119 ⁱ⁾	E—F	C ₁₆ H ₁₂ O ₄	71.63 (71.47)	4.51 (4.48)	72 ^{d)}	82 ^{d)}
15	4-SCH ₃	28	162—163 ^{j)}	B—E	C ₁₁ H ₁₀ O ₃ S	59.46 (59.55)	4.54 (4.73)	56 ^{e)}	75 ^{d)}
16	4-	32	137—138 ^{h)}	G	C ₁₆ H ₁₈ O ₃	74.39 (74.42)	7.02 (7.36)	54 ^{d)}	
17	4-	45	178—179 ^{k)}	B	C ₁₆ H ₁₂ O ₃	76.18 (76.34)	4.80 (4.95)	49 ^{d)}	83 ^{d)}
18	4-NHCOCH ₃	40	242—243 ^{h)}	B—E	C ₁₂ H ₁₁ NO ₄	61.80 (61.93)	4.75 (4.87)	37	
19	4-Cl	46	153—155 ^{h)}	G	C ₁₀ H ₇ ClO ₃	57.02 (57.30)	3.35 (3.51)	55 ^{d)}	
DSCG									62 ^{d)}

a) A=H₂O, B=MeOH, C=EtOH, D=chloroform, E=diisopropyl ether, F=diethyl ether, G=benzene, H=AcOEt. b) NA = not active. c, d and e) Statistical significance from control at $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$, respectively. f) Overall yield based on 3a. g) Overall yield based on 3c. h) See ref. 3. i) See ref. 4. j) See ref. 5. k) See ref. 6.

る 3-benzoylacrylic acid 類 (5a, c) を与えた。3'-Hydroxyacetophenone (3b) については、水酸化ナトリウム水溶液を用いて同様に実施したが、3-(3-hydroxybenzoyl)-2-hydroxypropionic acid (4b) の精製が困難であったため、単離しないで更に脱水し、5% の収率で目的化合物 (5b) を得た。また化合物 (6—8) は 2'-alkoxyacetophenone 類と glyoxylic acid を水酸化カリウムを用いて縮合させた後、生成物を精製することなく更に脱水することにより合成した。次に、3-benzoylacrylic acid (9) 及びその 4'-置換体 (10—19) の合成は、ベンゼン又は置換

Chart 2

TABLE II. 3-Benzoylpropionic Acids

Compd. No.	R	Yield (%)	mp (°C)	Rerrystn. ^{a)} solvent	Formula	Analysis (%)		Rat PCA test ^{b)} Inhibition (%)
						Calcd (Found)	C H	
20	OCH ₃	47	146—148 ^{c)}	B—E	C ₁₁ H ₁₂ O ₄	63.45 (63.71)	5.81 5.84	NA
21	OCH ₂ CH ₃	51	134—136 ^{c)}	B	C ₁₃ H ₁₄ O ₄	64.85 (65.02)	6.35 6.42	NA
22	O(CH ₂) ₂ CH ₃	55	112—113 ^{d)}	B—E	C ₁₅ H ₁₆ O ₄	66.08 (66.11)	6.83 6.98	NA
23	O(CH ₂) ₃ CH ₃	60	105—107 ^{d)}	B—E	C ₁₇ H ₁₈ O ₄	67.18 (67.33)	7.25 7.35	NA
24	O-	53	117—119 ^{e)}	B—E	C ₁₆ H ₁₄ O ₄	71.10 (71.25)	5.22 5.34	NA
25	SCH ₃	40	162—163 ^{e)}	B—E	C ₁₁ H ₁₂ O ₃ S	58.92 (58.76)	5.40 5.51	NA
26		35	175—177 ^{f)}	B—E	C ₁₆ H ₁₄ O ₃	75.57 (75.28)	5.55 5.83	NA

a) See footnote of Table I. b) See footnote of Table I. c) See ref. 7. d) See ref. 8. e) See ref. 9. f) See ref. 10.

Chart 3

ベンゼン類と maleic anhydride の Friedel-Crafts 反応により行った (Table I). また, 3-benzoylpropionic acid 類 (20—26) は, 置換ベンゼン類と succinic anhydride の Friedel-Crafts 反応により合成した (Table II, Chart 3).

結果及び考察

先ず, Table I の経口投与の結果より置換基の位置と活性について比較した. 2'-Alkoxy 体 (6—8) と対応する 4'-alkoxy 体 (10—12) を比較するといずれの場合も 4'-置換体が強く, 同様の傾向が hydroxy 体 (5a, c) についても認められた. すなわち, 経口投与で強い活性を示す化合物は 4'-置換体に多く, 中でも 10 と 14 が最も強い活性を示した. また, 置換基の種類について比較したが, 9—17, 19 のいずれにおいても有意な活性の相違は認められず, 4'-置換体の抗アレルギー作用に及ぼす置換基効果は比較的小さいものであった. 更に, 経口投与によって有意な活性を示した 9—15, 17 について腹腔内投与による活性を調べたところ, ほとんどの化合物が同程度の強い活性を示した. このことから, 経口投与による若干の活性の差は消化管からの吸収の差に基づくものと推測される. 一方, Table II の結果から, 3-benzoylpropionic acid 類 (20—26) には全く活性が認められなかった. この事実から, 3-benzoylacrylic acid 類の抗アレルギー作用発現には acrylic acid 部分の二重結合が重要な役割を果たしているものと考えられる. すなわち, DSCG の chromone 骨格における部分構造の重要性を示す結果であろう.

Quinoline 類あるいは quinazoline 類のように, DSCG の chromone 骨格を部分的に改変した抗アレルギー薬開発の試みには多くの報告がある.²⁾ しかしながら本研究で示したように chromone 骨格の部分構造のみに注目することによっても優れた活性を示す化合物を見出すことができ, 今後の検討が期待される.

実験の部

融点は柳本微量融点測定装置で測定し, 未補正である. ¹H 核磁気共鳴 (¹H-NMR) スペクトルは日本電子(株)製 JMN-PS100 を用いて測定し, 内部標準は tetramethylsilane を用いた. また, 質量 (MS) スペクトルは日本電子(株)製 JMN-DX-300 を使用し, 赤外吸収 (IR) スペクトルは日本分光(株)製 IRA-1 を用いて測定した.

2-Hydroxy-3-(2-hydroxybenzoyl)propionic Acid (4a) 3a (13.6 g, 0.1 mol) 及び 40% glyoxylic acid 水溶液 (18.5 g, 0.1 mol) を水 (150 ml) に加え, 氷冷下, 攪拌しながら 50% 水酸化カリウム水溶液 (34 ml) を滴下した. 滴下終了後, 室温で 48 時間攪拌した. 次に, 反応液を 10% 塩酸で pH 2 に調整した後, 析出した結晶を濾取した. 得られた結晶を水から再結晶することにより, 融点 95—97°C を示す淡黄色の 4a (11.5 g, 55%) を得た. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 3200—3600 (OH), 1705, 1635 (C=O). MS *m/z*: 210 (M⁺). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 3.40 (2H, m, COCH₂), 4.44 (1H, dd, *J*₁=8 Hz, *J*₂=4 Hz, CH₂CH(OH)), 4.50—7.50 (2H, br, 2×OH), 6.96 (2H, m, Ar-H), 7.48 (1H, m, Ar-H), 7.86 (1H, d, *J*=8 Hz, Ar-H), 9.50—13.00 (1H, br, CO₂H). Anal. Calcd C₁₀H₁₀O₅: C, 57.14; H, 4.80. Found: C, 57.03; H, 4.65.

2-Hydroxy-3-(4-hydroxybenzoyl)propionic Acid (4c) 4a と同様に行い, 融点 238—240°C を示す白色結晶の 4c を 59% の収率で得た. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 3440, 3220 (OH), 1655, 1600 (C=O), MS *m/z*: 210 (M⁺). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 2.95—3.48 (2H, m, COCH₂), 4.26 (1H, dd, *J*₁=8 Hz, *J*₂=4 Hz, CH₂CH(OH)), 6.50—8.50 (2H, br, 2×OH), 6.94 (2H, d, *J*=8 Hz, Ar-H), 7.96 (2H, d, *J*=8 Hz, Ar-H), 9.00—13.00 (1H, br, CO₂H). Anal. Calcd C₁₀H₁₀O₅: C, 57.14; H, 4.80. Found: C, 56.85; H, 4.89.

3-(2-Hydroxybenzoyl)acrylic Acid (5a) 酢酸 (50 ml) と濃塩酸 (1.5 ml) の混液に 4a (5.8 g, 0.028 mol) を加え, 100°C で 2 時間加熱した. 減圧下, 溶媒を留去し, 残渣に水 (50 ml) を加えた. 析出した結晶を濾取し, 水洗後, 乾燥した. 得られた結晶を EtOH と diisopropyl ether の混液より再結晶することにより融点 182—183°C を示す黄色のプリズム晶 5a (2.2 g, 44%) を得た. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 2800—3200 (OH), 1700, 1650 (C=O). MS *m/z*: 192 (M⁺). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 6.79 (1H, d, *J*=14 Hz, HC=CH), 6.95—7.03 (2H, d, *J*=8 Hz, Ar-H), 7.55 (1H, m, Ar-H), 7.86 (1H, d, *J*=8 Hz, Ar-H), 8.00 (1H, d, *J*=14 Hz, CH=CH), 10.80—13.00 (2H, br, OH and CO₂H).

3-(4-Hydroxybenzoyl)acrylic Acid (5c) 濃塩酸 (50 ml) に 4c (5.0 g, 0.024 mol) を加え, 100°C で 1 時間加熱した. 減圧下, 溶媒を留去し, 析出した結晶を水から再結晶することにより融点 196—197°C を示す淡褐色のプリズム晶 5c (2.6 g, 56%) を得た. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 2800—3320 (OH), 1675, 1635 (C=O). MS *m/z*: 192 (M⁺). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ : 6.70 (1H, d, *J*=14 Hz, CH=CH), 6.96 (2H, d, *J*=8 Hz, Ar-H), 7.90 (1H, d, *J*=14 Hz, CH=CH), 7.98 (2H, d, *J*=8 Hz, Ar-H), 9.80—11.20 (2H, br, OH and CO₂H).

3-(3-Hydroxybenzoyl)acrylic Acid (5b) 3b (20 g, 0.147 mol) 及び 40% glyoxylic acid 水溶液 (27 g, 0.15 mol) を水 (200 ml) に加え, 攪拌しながら 40% 水酸化ナトリウム水溶液 (44 ml) を滴下した. 混合物を 40 時間攪拌した後, 濃塩酸 (2 ml) と酢酸 (100 ml) を加えて 100°C で 2 時間加熱した. 反応液を濃縮乾固し, 残留物を

isopropyl alcohol で溶出した。次に, isopropyl alcohol を留去し, 再び残留物を chloroform で溶出した。Chloroform 溶液を濃縮し, diisopropyl ether を加えて放置することにより融点 $162\text{--}163^\circ\text{C}$ を示す褐色プリズム晶の **5b** (1.4 g, 5%) を得た。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} \text{cm}^{-1}$: 3310, 2800—3200 (OH), 1710, 1665 (C=O). MS m/z : 192 (M^+). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 6.74 (1H, d, $J=14$ Hz, $\text{HC}=\text{CH}$), 7.16 (1H, m, Ar-H), 7.50 (3H, m, Ar-H), 7.86 (1H, d, $J=14$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}$), 9.00—12.00 (2H, br, OH and CO_2H).

2'-Alkoxyacetophenone 類と Glyoxylic Acid の反応. 3-(2-Propoxybenzoyl)acrylic Acid (8) 2'-Propoxyacetophenone (14.3 g, 0.08 mol) と 40% glyoxylic acid 水溶液 (14.8 g, 0.08 mol) を MeOH (100 ml) に溶解し, 氷冷下, 攪拌しながら 50% 水酸化カリウム水溶液 (23 ml) を滴下した。滴下終了後, 室温で 48 時間攪拌した。減圧下, 溶媒を留去し, 残留物に水 (100 ml) を加えて溶解した。この水溶液を diethyl ether で抽出した後, 水層を分離し, 10% 塩酸で pH 2 に調整した。分離した油状物を dichloromethane で抽出し, 有機層を水洗, 乾燥後, 溶媒を留去した。得られた残留物を酢酸 (50 ml) と濃塩酸 (1 ml) の混液に加え, 100°C で 1 時間加熱した。次に, 溶媒を留去し, 残留物を dichloromethane に溶解後, 水洗, 乾燥した。溶媒を留去し, 得られた油状物を diisopropyl ether より再結晶することにより融点 $105\text{--}106^\circ\text{C}$ を示す淡黄色のプリズム晶 **8** (6.5 g, 35%) を得た。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} \text{cm}^{-1}$: 2800—3360 (OH), 1685, 1650 (C=O). MS m/z : 234 (M^+). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 1.00 (3H, t, $J=6$ Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.79 (2H, m, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.06 (2H, t, $J=6$ Hz, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 6.56 (1H, d, $J=14$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.10 (2H, m, Ar-H), 7.56 (2H, m, Ar-H), 7.76 (1H, d, $J=14$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}$), 9.00—12.00 (1H, br, CO_2H). 同様の方法により得た化合物 **6**, **7** の収率, 融点及び元素分析値を一括して Table I に示した。

置換 Benzene 類と Maleic Anhydride の反応. 3-(4-Phenoxybenzoyl)acrylic Acid (14) 1,1,2,2-Tetrachloroethane (100 ml) に, 塩化アルミニウム (31.1 g, 0.23 mol) 及び diphenyl ether (20 g, 0.12 mol) を加え, 攪拌しながら少量ずつ maleic anhydride (15.3 g, 0.16 mol) を加えた。混合物を 4 時間攪拌した後, 氷冷下, 攪拌しながら反応液に 10% 塩酸を滴下し, 析出した結晶を濾取した。得られた結晶を AcOEt に溶解し, 10% 塩酸で洗浄後, 水洗, 乾燥した。減圧下, 溶媒を留去し, 残留物を diethyl ether と diisopropyl ether の混液より再結晶することにより融点 $117\text{--}119^\circ\text{C}$ を示す淡黄色の結晶 **14** (14.8 g, 46%) を得た。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} \text{cm}^{-1}$: 2800—3300 (OH), 1700, 1660 (C=O). MS m/z : 268 (M^+). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 6.68 (1H, d, $J=14$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}$), 7.00—7.60 (7H, m, Ar-H), 7.86 (1H, d, $J=14$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}$), 8.04 (2H, d, $J=8$ Hz, Ar-H), 12.50—13.50 (1H, br, CO_2H). 同様の方法により得た化合物 **9—13**, **15—19** の収率, 融点及び元素分析値を一括して Table I に示した。

置換 Benzene 類と Succinic Anhydride の反応. 3-(4-Ethoxybenzoyl)propionic Acid (21) 1,1,2,2-Tetrachloroethane (100 ml) に, 塩化アルミニウム (35.5 g, 0.27 mol) 及び ethoxybenzene (15 g, 0.14 mol) を加え, 攪拌しながら少量ずつ succinic anhydride (18.2 g, 0.18 mol) を加えた。混合物を 4 時間攪拌した後, 氷冷下, 攪拌しながら 10% 塩酸を滴下した。有機層を分離し, 減圧下, 溶媒を留去した。残留物を 5% 炭酸ナトリウム水溶液に溶解後, 不溶物を濾別し, 10% 塩酸で酸性にした。析出した結晶を濾取, 水洗, 乾燥した後, MeOH より再結晶することにより融点 $134\text{--}136^\circ\text{C}$ を示す白色針状晶の **21** (16 g, 51%) を得た。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} \text{cm}^{-1}$: 2800—3400 (OH), 1695, 1665 (C=O). MS m/z : 222 (M^+). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 1.35 (3H, t, $J=6$ Hz, OCH_2CH_3), 2.64 (2H, t, $J=6$ Hz, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 3.20 (2H, t, $J=6$ Hz, COCH_2), 4.08 (2H, q, $J=6$ Hz, OCH_2CH_3), 6.96 (2H, d, $J=8$ Hz, Ar-H), 7.92 (2H, d, $J=8$ Hz, Ar-H), 9.00—13.00 (1H, br, CO_2H). 同様の方法により得た化合物 **20**, **22—26** の収率, 融点及び元素分析値を一括して Table II に示した。

抗アレルギー作用 前報の方法に従って測定した。¹⁾

引用文献

- 1) 小瀬木幸司, 石塚泰博, 澤田全宏, 市川テル, 佐藤 誠, 柳沼英哉, 薬誌, **107**, 123 (1987).
- 2) C. M. Hall, H. G. Johnson, J. B. Wright, *J. Med. Chem.*, **17**, 685 (1974); E. H. Erickson, L. R. Lappi, *J. Med. Chem.*, **21**, 984 (1978); D. P. Evans, D. J. Gilman, D. S. Thomson, W. S. Waring, *Nature* (London), **250**, 593 (1974); J. B. Wright, H. G. Johnson, *J. Med. Chem.*, **20**, 166 (1977); J. H. Sellstedt, C. J. Guinasso, A. J. Begany, S. C. Bell, M. Rosenthale, *J. Med. Chem.*, **18**, 926 (1975).
- 3) D. Para, E. Schwenk, F. Villani, E. Klingsberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 3356 (1948).
- 4) G. P. Rice, *J. Am. Chem. Soc.*, **48**, 269 (1926).
- 5) B. A. Kazanskii, E. A. Shokova, V. I. Zeifman, G. N. Pershin, S. N. Milovanova, A. L. Mikerina, *Zh. Org. Khim.*, **3**, 1485 (1967) [*Chem. Abst.*, **67**, 116684P (1967)].
- 6) H. G. Oddy, *J. Am. Chem. Soc.*, **45**, 2156 (1923) [*Chem. Abst.*, **17**, 3481 (1923)].

-
- 7) J. D. Reinheimer, J. C. Smith, *J. Org. Chem.*, **17**, 1505 (1952).
 - 8) K. Paranjpe, N. L. Phalnikar, K. S. Nargund, *J. Univ. Bombay*, **11**, 124 (1942) [*Chem. Abst.*, **37**, 2005 (1943)].
 - 9) P. Cagniant, *Compt. Rend.*, 226, 1133 (1948) [*Chem. Abst.*, **42**, 5437 (1948)].
 - 10) J. D. Reinheimer, S. Taylor, *J. Org. Chem.*, **19**, 802 (1954).