

Biosynteza psilocybiny

Część II. Przyłączenie oznakowanych pochodnych tryptamin
Stig Agurell and J. Lars G. Nilsson

Departamenty Farmakognozji i Chemii, Royal Pharmaceutical Institute, Kungstensgatan 49,
Stockholm Va, Sweden

original text: <http://www.erowid.org/archive/rhodium/pdf/psilocybin.biosynthesis-2.pdf>

—
tłumaczenie: **cjuchu**

Biosynteza psilocybiny została przeprowadzona poprzez dostarczenie oznakowanych prekursorów do *Psilocybe cubensis*. Zsyntetyzowano następujące, specjalnie oznakowane związki: psylocyna-³H, 4-hydroksytryptamina-¹⁴C, *N,N*-dimetylotryptamina-¹⁴C oraz ¹⁴C-³H, *N*-metylotryptamina-¹⁴C-³H oraz DL-tryptofan-³H. Kilka indoli wyznakowano przez katalizowaną kwasem wymianę w wodzie tryptowej. Dane doświadczalne sugerują sekwencję: tryptofan → tryptamina → *N*-metylotryptamina → *N,N*-dimetylotryptamina → psylocyna → psilocybin. Grzyb może również przekształcić 4-hydroksytryptaminę w psilocybinę na szlaku alternatywnym. Zaobserwowano duże różnice w stopniu absorpcji różnych blisko spokrewnionych prekursorów.

Grzyby zawierające związki halucynogenne psilocybinę (**XVI**) oraz psylocynę (**IV**) długi czas stosowane były jako środki odurzające przez mieszkańców Meksyku. Związki te są blisko spokrewnione z pochodnymi indolu 4-hydroksylovanego i występują głównie u członków rodzaju *Psilocybe*. Produkcja psilocybiny gatunku *Psilocybe* w zanurzonej kulturze została skutecznie przeprowadzona przez Catalfomo i Tyler Jr.² a ostatnio również przez Leung *et al.*³

Brack *et al.*⁴ odkrył w nieruchomych kulturach *Psilocybe semperviva*, że psilocybiną była biosyntetyzowana z tryptofanu. W naszym poprzednim badaniu⁵ odkryliśmy, że zanurzone kultury *Psilocybe cubensis* również tryptaminę efektywnie zmieniały w psilocybinę.

Obecne badanie zostało przeprowadzone w celu wyjaśnienia kolejności wydarzeń prowadzących od tryptofanu do psilocybiny. Kolejność ta obejmie następujące modyfikacje tryptofanu w sprecyzowanej lub alternatywnej kolejności: dekarboksylacja, *N*-metylacja, 4-hydroksylacja, oraz *O*-fosforylacja (Rys. 3).

Aby objaśnić ten szlak zastosowaliśmy dwie metody. W obecnym badaniu zbadaliśmy włączenie do psilocybiny oznakowanych, pośrednich produktów hipotetycznych. Kolejna praca⁶ dotyczy badania przetworzenia tryptofanu do psilocybiny oraz wyizolowania "oczywistych produktów pośrednich" w tym procesie.

EKSPERYMENT

Temperatury topnienia (temp. topn.) zostały określone przy pomocy elektrycznie podgrzewanego metalowego bloku wykorzystującego skalibrowane termometry Anshutz. Widmo podczerwone syntetyzowanych, oznakowanych związków było rejestrowane spektrofotometrem Perkin-Elmer 237 i w miarę możliwości porównywane z odnośnikami.

Cyjanek sodu-¹⁴C, L-tryptofan-G-³H, DL-tryptofan-1'-¹⁴C, oraz jodek metylu-¹⁴C zostały zamówione w Radiochemical Center, Amersham, a LiAlH₄-³H i tryptaminy-2'-¹⁴C wodorobursztynian w New England Nuclear Corporation, Boston. Czystość dostępnych na rynku i syntetyzowanych związków oznakowanych była sprawdzona chromatografią cienkwarstwową i bibułową wykonaną skanerem

chromatograficznym.⁷ Gdy było to konieczne, oznakowane produkty pośrednie oraz produkty końcowe były oczyszczane przez bibułę preparacyjną⁵ lub chromatografię kolumnową⁶. Materiały referencyjne otrzymano od Calbiochem, Los Angeles; Sandoz AG, Basel; oraz Koch-Light, Colnbrook.

Psylocyna-2'-³H (IV). Rys. 1.

4-benzylloksy-3-(N,N-dimetylokarbamoilometylo)indol (II) (ang.-dimethylcarbamoylmethyl) został przygotowany z kwasu *4-benzylloksyindolylo-(3)-octowego (I)* poprzez chlorek kwasu.⁸ Uzysk 64%; temp. topn. 180-181°. Odnotowana⁸ temp. topn. 175-178°.

4-benzylloksy-3-(2-dimetyloaminoetylo)indol-2'-³H (III).

0,7g **II** (2,28 mM) w 20 ml suchego tetrahydrofuranu powoli dodano do 0,35g (9,24 milimola) trytowego LiAlH₄ (2,5 mC) w 20 ml tetrahydrofuranu. Po jednej godzinie w 40° dodano 5 ml wody i mieszanka była przez 20 minut mieszana. Dodano 15 ml 20% NaOH i mętny roztwór wyekstrahowano eterem. Po wysuszeniu nad Na₂SO₄ i wyparowaniu rozpuszczalnika osad skryształizował. Uzysk 0,55g (84%); temp. topn. 120-121°. Odnotowana⁸ temp. topn. 120-121°.

Psylocyna-2'-³H (IV) = 3-(2-metyloaminoetylo)-4-hydroksyindol-³H.

0,5g **III** (1,9 milimola) w 25 ml metanolu poddano debenzylacji przez 4 godziny z H₂ i 0,3g 5% Pd na Al₂O₃ w aparaturze do hydrogenacji firmy Parr. Po filtracji ziemią okrzemkową, rozpuszczalnik odparowano uzyskując 0,21g (54%) niebieskich kryształków, temp. topn. 169-170°. Rekrystalizacja z metanolu nie zmieniła temperatury topnienia. Odnotowana⁸ temp. topn. 168-170° i¹ 173-176°. Aktywność specyficzna 261µC/mM.

4-Hydroksytryptamina-2'-¹⁴C (VII). Rys. 1.

*4-benzylloksygramina*⁹ była kwaternizowana dimetylosiarczanem do *4-benzylloksygraminy metosiarczanu (V)* zgodnie z Schöpf i Thesing.¹⁰ Uzysk 90%; temp. topn. 144-145°. Odnotowana temp. topn. 143-144°.

4-benzylloksyindolylo-(3)-acetonitryl-2'-¹⁴C (VI).

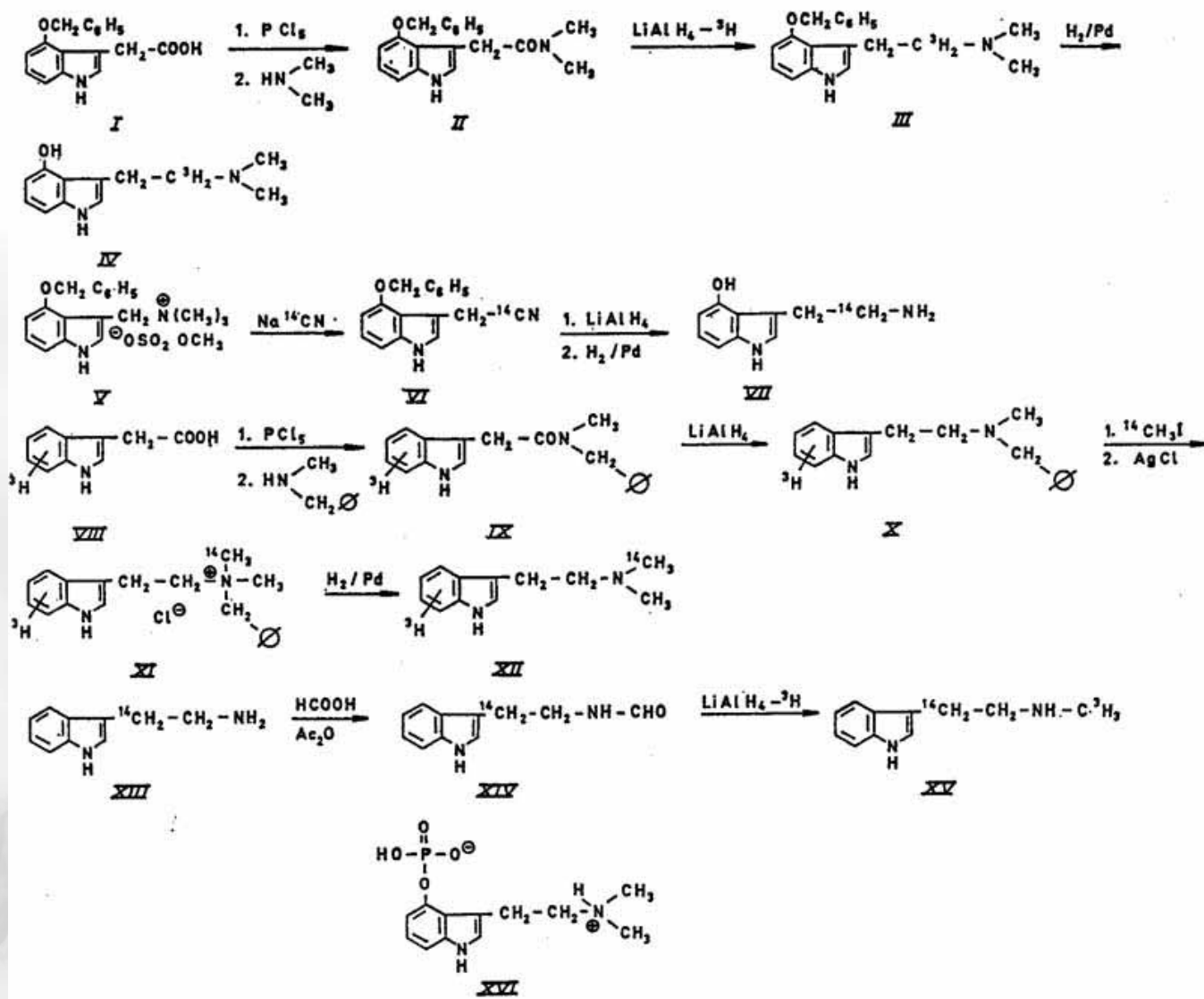
2,7g **V** (6,65 milimola) i 0,22g Na¹⁴CN (0,4 mC; 4,43 milimola) rozpuszczono w 25 ml wody w ampulce, którą uszczelniono i podgrzewano przez jedną godzinę w łaźni parowej. Nityl oddzielił się jako olej. Ampułka została schłodzona, a mieszanka wyekstrahowana chloroformem. Ekstrakt wysuszono nad Na₂SO₄ i odparowano rozpuszczalnik otrzymując 0,9 (53%) jasno żółtego oleju, który bez oczyszczania zastosowano w następnym kroku. IR: 2250 cm⁻¹ (C≡N) (IR - współczynnik absorpcji ang. Ingestion Rate).

4-benzylloksytryptamina-2'-¹⁴C.

0,9g **VI** zredukowano przy pomocy 0,3g LiAlH₄ jak opisano przy **II**. Uzysk 0,51g (57%), olej, który nie kryształizował. Szczawian wodoru: temp. topn. 114-116°. Odnotowana temp. topn. 117-120°.

4-hydroksytryptamina-2'-¹⁴C (VII).

Poprzedni związek poddano debenzylacji jak opisano przy **III** otrzymując 84% oleju, który nie kryształizował. Szczawian temp. topn. 261-264°. Odnotowana temp. topn. 269-270°. Aktywność specyficzna 87µC/mM jako baza.



wersja 1600x1300px

Rys. 1. Synteza ^{14}C oraz oznakowanych prekursorów ^3H *N,N*-dimetylotryptamina-2'- ^{14}C

3-indoloacetonyl-2'- ^{14}C przygotowano z 4,5g (15 mM) metosiarczanu graminy¹⁰ i 0,5g Na^{14}CN (0,25 mC; 10mM) w 25 ml wody jak opisano dla **VI**. Uzysk 1,2g (77%) oleju, który w następnym kroku został zastosowany bez oczyszczania. IR: 2250 cm^{-1} ($\text{C}\equiv\text{N}$).

Kwas 3-indoloctowy-2'- ^{14}C przygotowano z nitrilu poprzez hydrolizę alkaliczną.¹² Uzysk 70%; temp. topn. 162-165° (dekomp.), odnotowana ¹¹ temp. topn. 165-166° (dekomp.).

3-(*N,N*-dimetylokarbamoilometylo)indol-2'- ^{14}C przygotowano z kwasu indoloctowego-2'- ^{14}C metodą stosowaną dla **II** otrzymując olej (uzysk 87%), który w następnym kroku został zastosowany bez oczyszczania.

N,N-dimetylotryptamina- ^{14}C -2' = 3-(2-dimetyloaminoetylo)indol- ^{14}C .

0,25g aminy zredukowano 0,2g LiAlH_4 jak opisano dla **II**. Uzysk 0,147g (62%) bazy w postaci jasno żółtego oleju. Po rekrystalizacji z etanolu i eteru jej wodorochlorek topniał w temperaturze 159-163 $^{\circ}\text{C}$. Odnotowana ¹³ temp. topn. 166-167,5°. Aktywność specyficzna 75 $\mu\text{C}/\text{mM}$.

3-indoloctowego (0,16g w 1,5 ml 50% wodnego metanolu; 140 mC) dało szczególnie czysty i wysoce wyznakowany związek.

Działania specjalne: Tryptamina-³H: 43,5 μ C/mM; *N*-metylotryptamina-³H: 810 μ C/mM; *N,N*-dimetylotryptamina-³H: 161 μ C/mM, DL-4-hydroxytryptofan-³H: 96,1 μ C/mM; kwas 3-indoloctowy: 1,8 mC/mM.

Pozostałe warunki

Stan kultury itd. Metoda zanurzeniowej biosyntezy psilocybin przez *Psilocybe cubensis*, wprowadzenie prekursorów oraz izolacja, oczyszczanie i rekrytalizacja psilocybin jak i różne procedury oznaczania opisano wcześniej.⁵

Psilocybina została wyizolowana jak opisano⁵ poprzez ekstrakcję metanolową, technikę wymiany jonowej i ostatecznie chromatografię bibułą. W celu sprawdzenia przyłączenia znacznika z prekursora do otrzymanej psilocybin zastosowano następujące kryteria⁵: poprzez TLC (w MAW), chromatografię bibułą (w IAW i BAW), oraz elektroforezę poprzedzoną skanowaniem wykazano, że radioaktywność była mocno powiązana z wyizolowaną psilocybina i w końcu, po dodaniu psilocybin nosiciela (7-10 mg), psilocybina skrytalizowała z gorącego metanolu do stałej aktywności specyficznej.

By zminimalizować indywidualne różnice w stopniu inkorporacji między różnymi kulturami, przeprowadzono wiele eksperymentów (Tabela 1), w których do tej samej kultury wprowadzono dwa różne prekursor, jeden oznakowany ³H, a drugi ¹⁴C.

Metody chromatografii. Systemy chromatografii zostały opisane wcześniej.⁵ Chromatografia bibuła na bibule Whatman 3MM z takimi zestawami rozpuszczalników; BAW: butanol/kwas octowy/woda (4:1:5); IAW: izopropanol stężony/NH₄OH/woda (8:1:1). TLC na żelu krzemionkowym G w systemie MAW: metanol/kwas octowy/woda (75:10:15). 4-hydroksytryptamina, której nie obejmowała wcześniejsza praca⁵ posiadała następujące wartości R_F: w systemie BAW: 0,85; w systemie MAW: 0,75; i posiadała podobną mobilność co psylocyna w systemie elektroforetycznym. Psilocybina z kultur skarmionych 4-hydroksytryptofanem-³H została wyizolowana po wcześniejszym oczyszczeniu w systemie IAW a następnie w BAW.⁵

Absorpcja prekursorów z medium. Do każdej z dwóch kultur wprowadzono około 1,0 mg oznakowanego prekursora. W czasie zero, a później w różnych odstępach czasowych (Rys. 2) próbki były podejmowane aseptycznie i określana była radioaktywność w 500 μ l podłoża. W celu określenia procentowości radioaktywności obecnej wciąż w postaci pierwotnie wprowadzonego związku, nieco podłoża, jeśli konieczne po zagęszczeniu przez liofilizację, rozseparowywano w systemie MAW (Eastman chromatogram sheet) lub BAW. Pasma chromatogramu zliczano w detektorze cieczowym.

Wyniki i omówienie

Oznakowane prekursor. Psilocybina-³H, 4-hydroksytryptamina-¹⁴C, *N,N*-dimetylotryptamina-¹⁴C oraz ¹⁴C-³H, *N*-metylotryptamina-¹⁴C-³H, i DL-tryptofan-³H zostały zsyntetyzowane poprzez odpowiednie modyfikacje znanych procedur^{8,9,12,14-16} jak zilustrowano na Rys.1, co dało odpowiednio, pojedynczo lub podwójnie, dokładnie oznakowane związki. *N*-metylotryptaminy-*N*-metyl-³H został korzystnie przygotowany z tryptaminy poprzez formylację i redukcję *N*-formyltryptaminy z trytowym LiAlH₄. Pierścieniowo trytowane *N,N*-dimetylotryptaminy-³H, *N*-metylotryptaminy-³H, tryptaminy-³H, DL-4-hydroksytryptofan-³H (jako związki benzyloksy), oraz kwas 3-indoloctowy-³H zostały pozyskane poprzez katalizowaną kwasem wymianę w wodzie trytovej.

Tabela 1. Włączenie oznakowanych prekursorów do psilocybiny.							
Nr dośw.	prekursor wprowadzany	D.p.m. x 10 ⁻⁶	Mg	prekursor włączony do psilocybiny, %; (mg stworzonej psilocybiny)	aktywność specyficzna psilocybiny μC/mM	osłabienie ^a	
28	L-tryptofan- ³ H ^b	111	0,3	0,86 (0,48)	³ H 262	132	
	tryptamina- ¹⁴ C	11,1	0,3	2,06 (0,48)	¹⁴ C 75,7	33	
29	L-tryptofan- ³ H	111	0,3	0,88 (0,90)	³ H 139	244	
	tryptamina- ¹⁴ C	11,1	0,3	2,56 (0,90)	¹⁴ C 33,3	74	
36 ^c	DL-4-OH-tryptofan- ³ H	23,7	25	0 (0,62)	³ H 0	>500	
	DL-tryptofan- ¹⁴ C	5,55	20	0,86 (0,62)	¹⁴ C 9,62	2,7	
37	DL-4-OH-tryptofan- ³ H	23,7	25	0 (1,43)	³ H 0	>500	
	DL-tryptofan- ¹⁴ C	5,55	20	1,49 (1,43)	¹⁴ C 7,38	3,5	
38	N-metylotryptamina- ³ H	35,2	3,4	14,8 (1,64)	406	2,0	
42	N-metylotryptamina- ³ H	32,0	3,1	9,63 (0,58)	679	1,2	
40	N-metylotryptamina- ³ H	178	10	0,91 (1,72)	³ H 143	5,7	
	tryptamina- ¹⁴ C	11,1	11	1,09 (1,72)	¹⁴ C 7,60	9,7	
11	N,N-dimetylotryptamina- ¹⁴ C ^b	3,22	3,6	0,15 (0,25)	2,30	31	
15	N,N-dimetylotryptamina- ¹⁴ C	4,25	4,8	0,17 (0,43)	2,20	34	
20	4-OH-tryptamina- ¹⁴ C	4,05	5,8	3,73 (3,44)	5,63	9,8	
26	4-OH-tryptamina- ¹⁴ C	3,20	4,6	0,98 (1,14)	3,52	16	
10	Psylocyna- ³ H	17,0	6,0	2,86 (2,60)	23,9	11	
19	Psylocyna- ³ H	18,5	6,5	8,48 (4,85)	41,4	6,3	
21	Psylocyna- ³ H	19,9	7,0	0,71 (16,0)	³ H 27,2	9,6	
	N,N-dimetylotryptamina- ¹⁴ C	5,57	6,3	0,17 (16,0)	¹⁴ C 0,75	100	
27	Psylocyna- ³ H	11,6	4,1	0,95 (0,41)	³ H 34,4	7,6	
	N,N-dimetylotryptamina- ¹⁴ C	3,72	4,2	0,09 (0,41)	¹⁴ C 1,00	75	
^a - aktywność specyficzna prekursora/aktywność specyficzna psilocybiny. ^b - do lokalizacji znacznika, patrz ustęp Eksperyment. ^c - oznacza, że dwa różnie oznakowane prekursory zostały wprowadzone do tej samej kultury							
Tabela 1. Włączenie oznakowanych prekursorów do psilocybiny.							

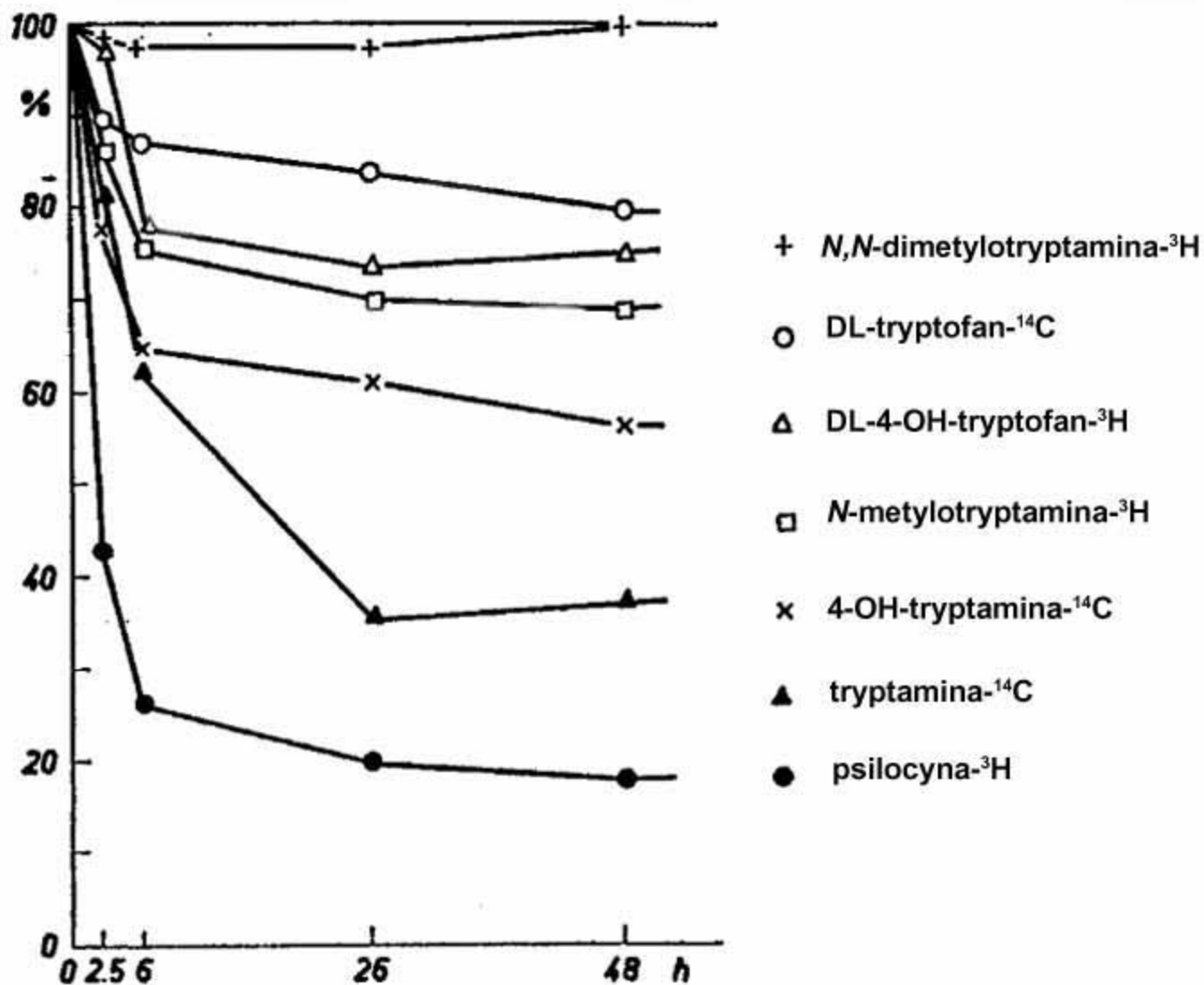
Biosynteza psilocybiny. Niektóre alkaloidy (cf. Ref. 22) mają pierścień indolowy hydroksylowany na pozycji 4 (np. venenatin, psylocyna), na pozycji 5 (np. ibogaina, eseryna), na pozycji 6 (np. rezerpina, windolina), na pozycji 7 (np. aspidospermina, *vallesine* (ang.) lub na więcej niż jednej pozycji. Kilka alkaloidów indolowych wykazywało pochodzenie od tryptofanu.²³ Jednakże, wciąż nie wiemy czy grupa hydroksylowa wprowadzana jest do tryptofanu, czy hydroksylacja pierścienia indolowego następuje w trochę późniejszym czasie w wyniku konwersji wtórnych uformowanego szkieletu alkaloidu.

Psilocybina powstaje z tryptofanu^{4,5} lecz nie wiadomo w jakiej dokładnie kolejności, jeśli w ogóle, następują konieczne reakcje przemiany (dekarboksylacja, N-metylacja, 4-hydroksylacja, oraz O-fosforylacja). W biosyntezie psylocyny można by się dopatrzeć analogii do biologicznego powstawania serotoniny i graminy. Ten drugi związek powstaje z tryptofanu w wyniku dealkalizacji do 3-aminometyloindolu poprzedzającego stopniową N-metylację.^{19,20} Serotonina biosyntetyzowana jest, jak wykazały liczne badania, z tryptofanu *via* 5-hydroksytryptofan,²¹ tak więc początkowo przez hydroksylację tryptofanu poprzedzającą dekarboksylację.

Jednakże wyniki w Tabeli 1 ukazują, że 4-hydroksytryptofan, którego dotychczas nie napotkano w naturze, w przeciwieństwie do tryptofanu, nie pełni funkcji prekursora psilocybiny. Tryptamina, która jest łatwo wytwarzana z tryptofanu przez *P.cubensis*⁵, lepiej służy jako prekursor psilocybiny niż tryptofan. Jeśli tryptamina metylowana jest do *N*-metylotryptaminy, to jest to nawet lepszy prekursor znakowanej psilocybiny ukazując, że ponad połowa psilocybiny wywodzi się od wprowadzonych prekursorów znakowanych (Expts. Nos. 38, 42). Analogiczna pochodna dimetylu *N,N*-dimetylotryptamina może być uważana za kiepski prekursor, sądząc po procentach przyłączenia. Są one zdecydowanie niższe niż dla np. tryptofanu i z pewnością nie są zgodne z *N,N*-dimetylotryptaminą będącą biogenetycznie bliżej psilocybiny niż tryptofan.

Niemniej jednak, uwzględniając inne czynniki, niska procentowość włączalności *N,N*-dimetylotryptaminy nie czyni jej mało prawdopodobnym produktem pośrednim. Jeśli porównane zostaną "czynniki osłabienia" dla tego składnika i dla psylocyny (Expts. Nos. 21,27), widoczne staje się, że psylocyna jest około dziesięć razy efektywniej włączana w psilocybinę. Ta duża różnica naprowadziła nas na zbadanie absorpcji różnych prekursorów z podłoża kultury przez grzyba, z tymi uderzającymi różnicami przedstawionymi na Rys. 2. W czasie, w którym podano związki oznakowane, 12-15% objętości kultury była zajęta przez komórki. Oznacza to, że *N,N*-dimetylotryptamina (Rys. 2) tak naprawdę do pewnego stopnia powstrzymywana jest przed wnikaniem do komórek, gdyż w tym i dwóch innych eksperymentach w którymś momencie z płynnego podłoża znikło nie więcej niż 7% tego oznakowanego materiału, zazwyczaj dużo mniej. Ta kiepska absorpcja prekursora została potwierdzona niską aktywnością obecną w metanolowym wyciągu grzyba.

Jak wykazała TLC, pozostająca w podłożu aktywność zastosowanych indoli nie hydroksylowanych, nadal głównie (nie mniej niż 74%) jako składniki pierwotnie podane po 44h. Współczynnik pH podłoża był, jak można się było spodziewać, decydujący dla trwałości indoli 4-hydroksylowanych. Współczynnik pH podłoża kultury wynosił na początku 5,2 a następnie nieco opadł do 4,8-5,0 między czwartym i dziesiątym dniem, po czym powoli się zwiększył. Oznacza to, jakkolwiek, że indole 4-hydroksylowane, podczas eksperymentu miały sensowną stabilność. Tak więc w podłożu o pH 5,2 psylocyna po 44h pozostała niezmienną w 63%, lecz szybko została zniszczona przy pH powyżej 7.



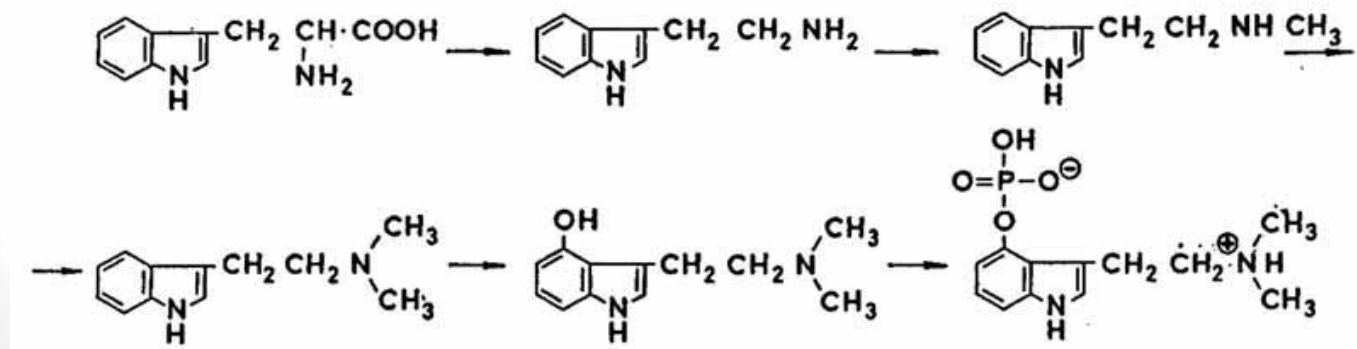
Rys. 2. Absorpcja prekursorów z podłoża przez *P. cubensis*. Procent pozostałej w podłożu wprowadzonej radioaktywności.

Krzywe na Rys. 2 pokazują, jak oczekiwano, że absorpcja jest najgwałtowniejsza na początku, osiągając maksimum po 24h poprzedzających powolne (mniej niż 10%) uwalnianie radioaktywności z powrotem do podłoża przez następne 96h. Jeśli do przybliżonego oszacowania klarowności prekursorów z medium wykorzystamy punkty z początkowych części krzywych, otrzymywane są następujące przybliżone okresy półtrwania dla: psylocyny = 2h, tryptaminy = 8h, tryptofanu = 16h, a *N,N*-dimetylotryptaminy ponad 40h.

Powyższe dane mogą sugerować następującą sekwencję formowania psilocybiny (Rys. 3):

tryptofan → tryptamina → *N*-metylotryptamina → *N,N*-dimetylotryptamina → psylocyna → psilocybina.

Doświadczenia z podwójnie znakowaną *N*-metylotryptaminą i *N,N*-dimetylotryptaminą trwają by upewnić się, że związki te zostały przekształcone *in toto* w psilocybinę bez wcześniejszej demetylacji.²⁴



Rys. 3. Możliwy szlak biosyntezy psilocybiny, jak pokazały obecne badania.

Dane w Tabeli 1 wskazują również, że grzyb może wykorzystywać kolejny szlak do psilocybiny gdyż także 4-hydroksytryptamina jest dobrze włączana do psilocybiny. Wtedy grupa hydroksylowa pojawia się już na poziomie tryptaminy tak więc przed etapami *N*-metylacji. Można zauważyć, że u zwierząt 4-hydroksytryptamina jest najwidoczniej metabolitem 4-hydroksytryptofanu.²¹ Gdy 4-hydroksytryptamina została wprowadzona do kultury, prowadziło to okazjonalnie do powstawania również małych ilości jednego lub dwóch "psilocybinopodobnych" związków, które prawdopodobnie były estrami fosforowymi 4-hydroksytryptaminy i jej *N*-metylo pochodnej, niedawno wyizolowanej baeocystyny.²⁵

Wygląda więc na to, że *Psilocybe cubensis* wykorzystuje dwa szlaki psilocybinowe. Dalsze badania z *N*-metylo-4-hydroksytryptaminą-¹⁴C-³H i podwójnie oznakowanych tryptamin jak i doświadczenia na "widocznych mediatorów" które są obecnie w toku⁶ wymagane są by ukazać czy grzyb normalnie stosuje więcej niż jeden szlak od tryptofanu do psilocybiny. Dotychczas jedynie tryptamina i psylocyna zostały wyizolowane z grzyba jako "widoczni mediatorzy" tego procesu.

Podziękowania. Badanie to zostało wsparte przez *Swedish Natural Science Research Council*. Jesteśmy wdzięczni za pomoc techniczną Panny B. Jerkeman. Psilocybinę uprzejmie dostarczył Dr. A. Hofmann, Sandoz AG.

Odnośniki

1. Hofmann, A., Heim, R., Brack, A., Kobel, H., Frey, A., Ott, H. Petrzilka, T. and Troxler, F. *Helv. Chim. Acta* 42 (1959) 1557.
2. Catalfomo, P. and Tyler, Jr., V. E. *Loydia* 27 (1964) 53.
3. Leung, A.Y., Smith, A.H. and Paul, A.G.J. *Pharm. Sci.* 54 (1965) 1576.
4. Brack, A., Hofmann, A., Kalberer, F., Kobel, H. and Rutschmann, J. *J. Arch. Pharm.* 294 (1961) 230.
5. Agurell, S., Blomkvist, S. and Catalfomo, P. *Acta Pharm. Suecica* 3 (1966) 37.
6. Agurell, S. and Nilsson, L. *Acta Chem. Scand. To be published.*
7. Agurell, S. *Acta Pharm. Suecica* 3 (1966) 11.
8. Kalberer, F., Kreis, W. and Rutschmann, J. *Biochem. Pharmacol.* 11 (1962) 261.
9. Stoll, A., Troxler, F., Feyer, J. and Hofmann, A. *Helv. Chim. Acta* 38 (1955) 1452.
10. Schöpf, C. and Thesing, J. *Angew. Chem.* 63 (1951) 377.
11. Floss, H. G. and Mothes, U.Z. *Naturforsch.* 18b (1963) 866.
12. Thesing, J. and Shülde, F. *Chem. Ber.* 85 (1952) 324.
13. Vitali, T. and Messini, F. *Boll. Sci. Fac. Chim. Ind. Bologna* 17 (1959) 84.
14. Stauffer, R. *Helv. Chim. Acta* 49 (1966) 1199.
15. Howe, E. E., Zambito, A. J., Snyder, K. R. and Tishler, M. *J. Am. Chem. Soc.* 67 (1945) 38.
16. Barton, D. H. R., Kirby, G. W., Prager, R. H. and Wilson, E. M. *J. Chem. Soc.* 1965 3990.
17. Budendorf, K. and Walk, A. *Arch. Pharm.* 294 (1961) 484.
18. Snyder, H. R. and Smith, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* 66 (1944) 350.
19. O'Donovan, D. and Leete, E. *J. Am. Chem. Soc.* 85 (1963) 461.
20. Gower, B. G. and Leete, E. *J. Am. Chem. Soc.* 85 (1963) 3683.
21. Harborne, J. B., (Ed.), *Biochemistry of phenolic compounds*, Academic, London and New York 1962, pp. 230-234.
22. Boit, H. G. *Ergebnisse der Alkaloid Chemie bis 1960*, Akademie-Verlag, Berlin 1961.
23. Stolle, K., Gröger, D. and Mothes, K. *Chem. Ind. (London)* 1965 2065.
24. Floss, H. G. and Gröger, D. *Z. Naturforsch.* 19b (1964) 393.
25. Leung, A. Y. and Paul, A. G. *J. Pharm. Sci.* 56 (1967) 146.

tłumaczenie: **cjuchu**