

НОВ МЕТОД ЗА СИНТЕЗ НА ПРОИЗВОДНИ НА α -D,L-АЛАНИНА С 2-АРИЛ-1Н-ИНДЕН-1,3 (2Н)-ДИОНИ

Недялко Софрониев

Минно-геоложки университет "Св. Иван Рилски", 1700 София

РЕЗЮМЕ. Синтезирани са 2-амино-3-[3-арилметил-1(3Н)-изобензофуранонил]-пропанови киселини с високи добиви. При тяхната изомеризация се получават с количествени добиви 2-амино-3-[2-арил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионил]-пропанови киселини (неприродни α -D,L-аланини), притежаващи антикоагулантно действие върху кръвта.

Ключови думи: 1(3Н)-Изобензофуранон (фталид), 6-нитро-1(3Н)-изобензофуранон (6-нитрофталид), естерамиди на 2-амино-2-[3-заместени бензилметил-1(3Н)-изобензофуранонил]-малонови киселини, естерамиди на 2-амино-2-[2-заместени бензил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионил]-малонови киселини, 2-амино-3-[3-арилметил-1(3Н)-изобензофуранонил]-пропанови киселини, 2-амино-3-[2-арил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионил]-пропанови киселини.

NEW METHOD OF SYNTHESIS OF α -D,L-ALANINE MODIFIED WITH 2-ARYL-1H-INDENE-1,3 (2H)-DIONES

Nedyalko Sofroniev

University of Mining and Geology "St. Ivan Rilski", 1700 Sofia

ABSTRACT. 2-Amino-3-[3-arylmethylene-1(3H)-isobenzofuranonyl]-propionic acids are obtained with high yields. By their isomerisation with quantitative yields 2-amino-3-[2-aryl-1H-indene-1,3 (2H)-dionyl]-propionic acids (unnatural α -D,L-alanines) are synthesized. These compounds possess an anticoagulating action on the blood.

Key words: 1(3H)-Isobenzofuranone (phthalide), 6-nitro-1(3H)-isobenzofuranone (6-nitrophthalide), esteramides of 2-amino-2-[3-substituted benzylmethylene-1(3H)-isobenzofuranonyl]-malonic acids, esteramides of 2-amino-2-[2-substituted benzyl-1H-indene-1,3(2H)-dionyl]-malonic acids, 2-amino-3-[3-arylmethylene-1(3H)-isobenzofuranonyl]-propionic acids, 2-amino-3-[2-aryl-1H-indene-1,3 (2H)-dionyl]-propionic acids.

Въведение

В литературата са описани неприродни аминокиселини – производни на 2-арил-2,3-дихидро-1,3-диоксо-1Н-инден-2-оцетни киселини (2-арил-1,3-индандиониоцетни киселини), които притежават свободна amino и карбоксилна групи. Те са флуоресциращи вещества – органични луминофори в ултравиолетовата и видимата област на спектъра, притежаващи висока фотоустойчивост и сравнително високи квантови добиви. Наличието на amino и карбоксилна групи позволява тези съединения да се използват като флуоресцентни белези и флуоресцентни багрила (Тимчева и др., 1985; Timcheva et al, 1987; Sofroniev and Minchev, 1988). Известни са различни производни на 3-арилметил-1(3Н)-изобензофуранон (3-бензилиденфталиди) (Leopold, 1901; Barry and Zimmer, 1962; Hrnčiar and Yoniak, 1966; Hrnčiar and Kuruc, 1967; Hrnčiar et al, 1968; Awad et al, 1968; Hrnčiar and Ulehla, 1969; Minchev et al, 1986). 3-Арилметил-1(3Н)-изобензофураноните притежават система от спрегнати двойни връзки (хромофорни групи), което е причината те да са цветни флуоресциращи вещества. Някои от тях са намерили по метода на Edman (1970) приложение като цветни реагенти за определяне на N-крайни аминокиселини (Софрониев, 2007). В силно алкална среда 3-арилметил-1(3Н)-изобензофураноните претърпяват

изомеризация до получаването на съответните 2-арил-1Н-инден-1,3(2Н)-диони (2-арил-1,3-индадиони) (Bain and Saxton, 1960; Hrnčiar et al, 1968). Описани са 2-арил-1Н-инден-1,3(2Н)-диони, които притежават антикоагулантно действие върху кръвта (Lombardino and Wiseman, 1968; Озол и др., 1969; Чазов и Лакин, 1977). Някои от тях – "фенилин" и "омефин" се прилагат в клиничната практика като антикоагуланти на кръвта (Машковский, 1984). Недостатък на тези антикоагуланти е, че са много слабо разтворими във вода. Постигането на терапевтичен ефект се затруднява поради бързото им изхвърляне от организма и от невъзможността за създаване на подходяща концентрация на тези лекарствени препарати в кръвта за по-дълъг период от време. Синтезирани са и 2-арил-1Н-инден-1,3(2Н)-диони, които могат да се разгледат като производни на неприродната аминокиселина α -D,L-аланина (а. Минчев и др., 1987; б. Минчев и др., 1987; в. Минчев и др., 1987; Minchev et al, 1987; Minchev et al, 1991) и на фосфорния аналог на α -D,L-аланина (Minchev et al, 1989), някои от които притежават антикоагулантно действие върху кръвта съизмеримо с това на използваните в практиката антикоагуланти "фенилин" и "омефин" (а. Минчев и др., 1987). Предимство на тези неприродни α -D,L-аланини е добрата им разтворимост в слабо алкална среда, каквато е в действителност средата в живите организми, което означава, че те ще имат по-

добра ефективност на антикоагулантното действие от клиничните препарати "фенилин" и "омефин". Освен това, поради факта, че те са α -аминокарбонови киселини, вероятността да се задържат по-дълго време в кръвта и да проявят антикоагулантното си действие, е по-голяма от тази на известните клинични препарати. Като недостатък на тези неприродни α -D,L-аланини може да се отбележи, че те се получават със сравнително ниски добиви (а. Минчев и др., 1987).

Обсъждане

Синтезата на 2-амино-3-[2-арил-1H-инден-1,3(2H)-дионил]-пропанови киселини (**15** - **18**) (неприродни α -D,L-аланини) може да се осъществи по две схеми:

Схема 1: Чрез кондензация на 1(3H)-изобензофуранон (**1a**) или 6-нитро-1(3H)-изобензофуранон (**1b**) с алдеhidите 4-формилбензил-N-ацетиламномалонов естер (**2a**) или 2-метокси-5-формилбензил-N-ацетиламномалонов естер (**2b**) и едновременна изомеризация до естерамидите на 2-амино-2-[2-заместени бензил-1H-инден-1,3(2H)-дионил]-малонов киселини (**11** - **14**), последвана от хидролиза на естерните и на amidната групи и декарбоксилиране на едната карбоксилна група, до получаването на неприродните α -D,L-аланини **15** - **18**. По този метод са синтезирани описаните в литературата неприродни α -D,L-аланини **15** - **18** (а. Минчев и др., 1987; б. Минчев и др., 1987; в. Минчев и др., 1987).

Схема 2: Кондензация на изходните съединения **1a** или **1b** с алдеhidите **2a** или **2b** при такива условия, че се получават естерамидите на 2-амино-2-[2-заместени бензилметилден-1(3H)-изобензофуранонил]-малонов киселини (**3** - **6**). При хидролизата и декарбоксилирането на

естерамидите **3** - **6** се получават 2-амино-3-[3-арилметилден-1(3H)-изобензофуранонил]-пропановите киселини (**7** - **10**), които при последваща изомеризация водят до получаването на неприродните α -D,L-аланини **15** - **18**.

С цел повишаване на добивите на неприродните α -D,L-аланини **15** - **18**, осъществихме получаването им по нов метод (схема 2), като изучихме условията за синтез на киселините **7** - **10** и последващото им изомеризиране до неприродните α -D,L-аланини **15** - **18**.

Като изходни съединения използвахме 1(3H)-изобензофуранон (**1a**) или 6-нитро-1(3H)-изобензофуранон (**1b**). При кондензацията на **1a** или **1b** в слабо алкална среда с алдеhidите **2a** или **2b** по метода на Barry and Zimmer (1962), получихме естерамидите на 2-амино-2-[2-заместени бензилметилден-1(3H)-изобензофуранонил]-малонов киселини (**3** - **6**). При тези условия съединенията **3** - **6** не се изомеризират до съответните естерамиди на 2-амино-2-[2-заместени бензил-1H-инден-1,3(2H)-дионил]-малонов киселини (**11** - **14**). Такава изомеризация протича в присъствието на по-силна база, каквато е натриев метилат. Аналогични реакции на изомеризация на 3-арилметилден-1(3H)-изобензофуранони с натриев метилат са описани в литературата (Bain and Saxton, 1960; Hrnčiar et al, 1968). Естерамидите **3** - **6** са жълтоцветени кристални вещества. В инфрачервените спектри на съединенията **3** - **6** се наблюдават ивици на поглъщане при 1740 cm^{-1} и 1720 cm^{-1} , които се дължат на естерни, циклична и amidна карбонилни групи. Налице е и ивица на поглъщане при 1590 cm^{-1} , говореща за наличие на C=C връзка. Наблюдават се и ивици в областта $3330 - 3270\text{ cm}^{-1}$ и $1680 - 1640\text{ cm}^{-1}$, отнасящи се за N-H и C=O връзките от amidна група. При съединенията **5** и **6** са налице две ивици на поглъщане при 1530 cm^{-1} и 1320 cm^{-1} характерни за нитрогрупа.

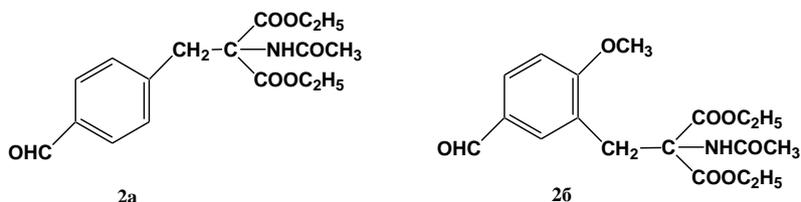


Схема 1

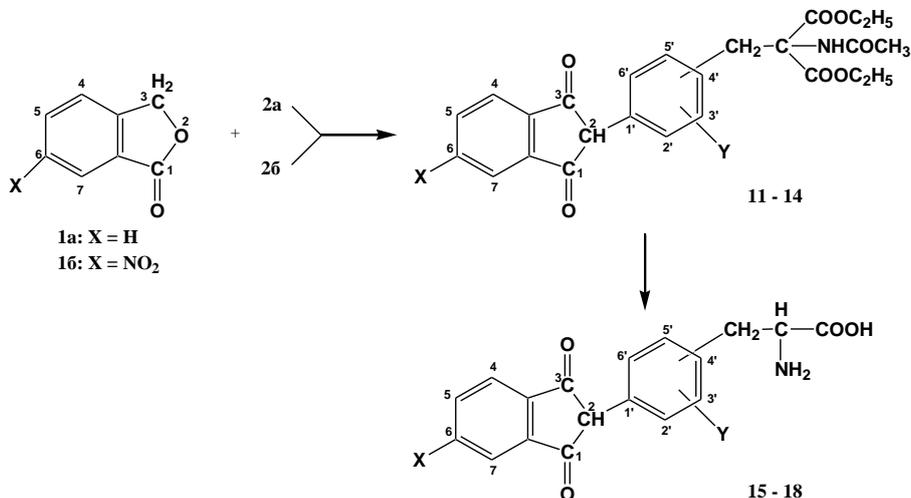


Схема 2

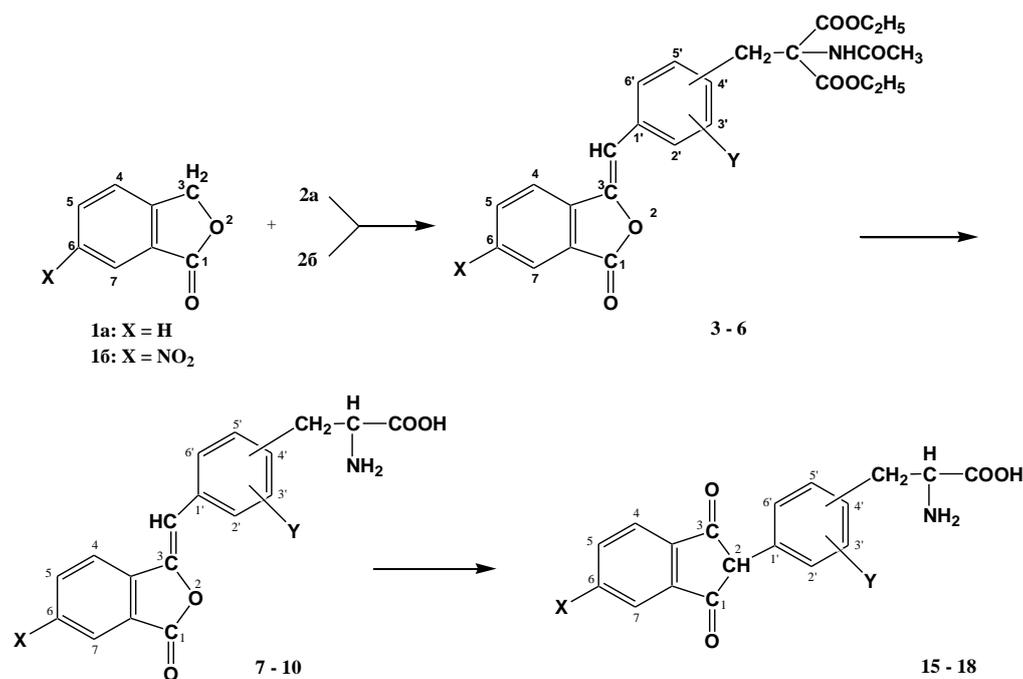
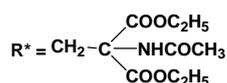


Таблица 1

№	X	Y	R*	Т.т., °C	Добив %	Анализ N,%		R _f	
						изч.	нам.		
3	H	H	4'-	196-197	76	3,10	3,17	0,23 ^A	0,78 ^B
4	H	4'-OCH ₃	3'-	187-188	83	2,91	2,99	0,19 ^A	0,63 ^B
5	NO ₂	H	4'-	203-204	74	5,64	5,53	0,30 ^A	0,82 ^B
6	NO ₂	4'-OCH ₃	3'-	199-200	67	5,32	5,25	0,34 ^A	0,88 ^B
11	H	H	4'-	112-113	49	3,10	3,02	0,26 ^A	0,80 ^B
12	H	4'-OCH ₃	3'-	99-100	53	2,91	2,81	0,31 ^A	0,80 ^B
13	NO ₂	H	4'-	аморф.	52	5,64	5,80	0,19 ^A	0,78 ^B
14	NO ₂	4'-OCH ₃	3'-	235-236	50	5,32	5,14	0,36 ^A	0,79 ^B



При взаимодействието на съединенията 3 - 6 с бромоводородна киселина, осъществихме хидролиза на amidната и естерните групи и декарбоксилиране на едната карбоксилна група (по аналогия с метода на Преображенская и Макарова (1971) за получаване на α-аминокиселини). Получават се с добри добиви оранжевочервените кристални вещества 2-амино-3-[3-арилметил-1(3H)-изобензофуранонил]-пропанови киселини (7 - 10). В инфрачервените спектри на съединенията 7 - 10 е налице ивица на поглъщане при 1590 cm⁻¹, показваща наличие на C=C връзка, а при 1740 cm⁻¹ се наблюдава ивица на поглъщане, която се дължи на циклична карбонилна група. При съединения 9 и 10 се наблюдават ивици на поглъщане при 1530 cm⁻¹ и 1320 cm⁻¹ характерни за наличието на нитрогрупа. В спектрите на съединения 7 - 10 изчезват ивиците на поглъщане за естерни и amidна карбонилни групи, а се появява характерната за аминокиселините амониева линия при 3230 cm⁻¹

Изомеризацията на 2-амино-3-[3-арилметил-1(3H)-изобензофуранонил]-пропанови киселини (7 - 10) до 2-

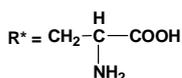
амино-3-[2-арил-1H-инден-1,3(2H)-дионил]-пропановите киселини (15 - 18) осъществихме с натриев метилат (Hmciar et al, 1968), при което се получават с високи добиви цветните вещества 15 - 18. В инфрачервените спектри на неприродните α-D,L-аланини 15 - 18 са налице ивици на поглъщане 1740 cm⁻¹ и 1710 cm⁻¹, дължащи се на циклични карбонилни групи, а също така характерната за аминокиселините ивица за амониева група при 3230 cm⁻¹. При съединения 17 и 18 са налице ивици на поглъщане при 1530 cm⁻¹ и 1320 cm⁻¹, дължащи се на трептения от нитрогрупа. Температурите на топене и данните от елементния анализ на съединенията 15 - 18 съвпадат с тези на описаните в литературата неприродни α-D,L-аминокиселини (а. Минчев и др., 1987). Известно е, че антикоагулантната активност на 2-арил-1H-инден-1,3(2H)-дионите се дължи на наличието на непроменена β-дикарбонилна групировка (Коптелова и др., 1965). При съединения 7 - 10, които са производни на 3-арилметил-1(3H)-изобензофураноните липсва такава групировка и поради това те не притежават антикоагулантно действие върху кръвта. След изомеризацията на съединения 7 - 10 се получават неприродните α-D,L-аминокиселини 15 - 18,

които като производни на 2-арил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионите, е за очакване да притежават антикоагулантно действие върху кръвта. Известно е, че съединенията 2-амино-3-[2-(4'-фенил)-1Н-инден-1,3(2Н)-дионил]-пропанова киселина (15) и 2-амино-3-[2-(4'-метокси-3'-фенил)-1Н-

инден-1,3(2Н)-дионил]-пропанова киселина (16) притежават добре изразено антикоагулантно действие върху кръвта, съизмеримо с това на клиничния препарат "фенилин" (а. Минчев и др., 1987).

Таблица 2

№	X	Y	R*	Т.т., °C	Добив %	Анализ N, %		R _f	
						изч.	нам.		
7	H	H	4'-	248-251	79	4,53	4,67	0,37 ^A	0,83 ^B
8	H	4'-OCH ₃	3'-	277-279	69	4,13	4,30	0,28 ^A	0,87 ^B
9	NO ₂	H	4'-	293-295	82	7,91	7,79	0,33 ^A	0,73 ^B
10	NO ₂	4'-OCH ₃	3'-	305-306	81	7,29	7,18	0,41 ^A	0,58 ^B
15	H	H	4'-	263-266	93	4,53	4,61	0,29 ^A	0,50 ^B
16	H	4'-OCH ₃	3'-	279-281	91	4,13	4,29	0,41 ^A	0,52 ^B
17	NO ₂	H	4'-	аморф.	88	7,91	7,83	0,37 ^B	0,81 ^Г
18	NO ₂	4'-OCH ₃	3'-	над 350	94	7,29	7,39	0,39 ^B	0,77 ^Г



Получаването на съединения 7 - 10 и последващото им изомеризиране до неприродните α-D,L-аланини 15 - 18 по схема 2 протича с добри добиви (таблица 2), което прави този метод по-добър в сравнение с описания в литературата метод (схема 1) за получаване на неприродните α-D,L-аланини 15 - 18 (а. Минчев и др., 1987).

С оглед намирането на оптималните условия за синтез на неприродните α-D,L-аминокиселини 15 - 18 осъществихме изомеризацията на естерамидите на 2-амино-2-[3-заместени бензилметил-1(3Н)-изобензофуранонил]-малонов киселини (3 - 6) с натриев метилат, в резултат на което получихме описаните в литературата естерамиди на 2-амино-2-[2-заместени бензил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионил]-малонов киселини (11 - 14) (б. Минчев и др., 1987). Установихме, че съединенията 11 - 14 се получават със сравнително ниски добиви. В инфрачервените спектри на съединенията 11 - 14 са налице ивици на поглъщане в областта 1740 cm⁻¹ и 1710 cm⁻¹, дължащи се на циклични карбонилни групи. Тези ивици се прекриват с ивицата при 1740 cm⁻¹ и 1710 cm⁻¹, дължаща се на карбонилна група от естерните групи. При 3330 cm⁻¹ и 1680 cm⁻¹ се наблюдават ивици на поглъщане от трептения на връзките N-H и C=O от амидна група. В областта 1300 - 1000 cm⁻¹ е налице ивица на поглъщане от връзката C-O- от естерните групи. При съединения 13 и 14 се наблюдават ивици на поглъщане 1530 cm⁻¹ и 1320 cm⁻¹ характерни за нитрогрупа. Получените съединения 11 - 14 са цветни кристални вещества, температурите на топене и данните от елементния анализ на които съвпадат с описаните в литературата естерамиди (б. Минчев и др., 1987). Поради регистрираните по-ниски добиви при синтеза на естерамидите 11 - 14 (таблица 1), се отказахме да използваме тези съединения за получаването на α-D,L-неприродни аминокиселини 15 - 18 по схема 1. Получаването на съединенията 15 - 18 осъществихме по предложения от нас метод (схема 2) с по-високи добиви.

Материали и методи

Температурите на топене са определяни в открита капилара без корекция. Инфрачервените спектри са снети в нуйол на спектрофотометър Carl Zeiss Specord 75 IR. Органичните разтворители са изпарявани при остатъчно налягане 14 мм живачен стълб. Новосинтезираните съединения охарактеризирахме чрез елементен анализ, а чистотата на новополучените съединения контролирахме чрез тънкослойна хроматография на DC-Alufolien Plates, Kieselgel 60 F₂₅₄, 0,2 mm в следните системи: А, етилацетат-петролев етер (2:1); Б, пиридин-н-бутанол-оцетна киселина - вода (10:15:3:12); В, н-бутанол-етанол-вода (5:1:4); Г, хлороформ-ацетон (9:1).

Исходните съединения синтезирахме по методи описани в литературата: 1(3Н)-изобензофуранон (1а) получихме по Родинов и Чухина (1949), 6-нитро-1(3Н)-изобензофуранон (1б) по Borsche et al (1934), 4-формилбензил-N-ацетиламиномалонов естер (2а) и 2-метокси-5-формилбензил-N-ацетиламиномалонов естер (2б) по в. Минчев и др. (1987).

Резултати

1. Получаване на естерамидите 2-амино-2-[3-заместени бензилметил-1(3Н)-изобензофуранонил]-малонов киселини (3 - 6)

Към 0,005 мол (0,67г) 1(3Н)-изобензофуранон (1а) или 0,005 мол (0,9 г) 6-нитро-1(3Н)-изобензофуранон (1б) се прибавят 0,005 мол (1,68 г) 4-формилбензил-N-ацетиламиномалонов естер (2а) или 0,005 мол (1,83 г) 2-метокси-5-формилбензил-N-ацетиламиномалонов естер (2б) и се капват две капки пиперидин. Така получената смес се загрява за 20 мин при 190-200°C. След охлаждане стопилката се разтваря в оцетна киселина, обработка се с активен въглен, филтрува се, филтратът се замътва с вода и се оставя в хладилник за една нощ. Пада кристална

утайка от жълтоцветените съединения 3 - 6. Данните за новосинтезираните вещества са отразени в таблица 1.

2. Получаване на 2-амино-3-[3-арилметил-1(3Н)-изобензофуранонил]-пропанови киселини (7 - 10)

Към 0,0015 мол от съответния естерамид 3 - 6 се прибавят 10 мл конц. бромоводородна киселина и сместта се нагрява на обратен хладник в продължение на 2,5 часа. По време на нагряването цветът на суспензията се променя от жълт през оранжев до тъмночервен. След приключване на реакцията сместта се охлажда, прибавят се 10 мл ацетон и се оставя за една нощ в хладилник. Отделените оранжевочервени кристали от съединенията 7 - 10 се промиват с ацетон и петролев естер. Данните за новосинтезираните вещества са отразени в таблица 2.

3. Получаване на 2-амино-3-[2-арил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионил]-пропанови киселини (15 - 18)

Към 0,0015 мол от съответното съединение 7 - 10 и 5 мл сух етилацетат се прибавя натриев метилат получен от 0,15 г натрий разтворен в 10 мл абсолютен метанол. Получената суспензия се нагрява и разбърква на магнитна бъркалка в продължение на 1 час, като разтворът започва да почервява и към края на реакцията става тъмновиолетов. Така полученият разтвор се излива в 150 мл вода, филтрува се и се подкислява с разрежена солна киселина до рН 6, при което из водния разтвор кристализират неприродните аминокиселини 15 - 18. Кристалната утайка се мие с ацетон и етер. Получават се светлокафяви кристали от съединенията 15, 16 и 18, а съединение 17 е аморфен продукт. Получените съединения 15 - 18 по своите характеристики отговарят на описаните в литературата съединения (а. Минчев и др., 1987). Данните за съединения 15 - 18 са отразени в таблица 2.

4. Получаване на естерамидите 2-амино-2-[2-заместени бензил-1Н-инден-1,3(2Н)-дионил]-малонови киселини (11 - 14)

Към 0,0015 мол от съответния естерамид 3 - 6 се прибавят 0,06 г натрий и 20 мл сух метанол. Сместта се нагрява на обратен хладник в продължение на 20 мин., като цветът на реакционната смес е от тъмночервен до тъмновишнев. Сместта се излива в 50 мл вода и веднага са подкислява до рН 6, при което из водния разтвор изкристализират съединенията 11 - 14, като съединения 11 и 12 са розовоцветни кристали, съединение 14 е тъмновиолетово кристално вещество, а 13 е аморфен продукт. По своите характеристики съединения 11 - 14 отговарят на описаните в литературата съединения (б. Минчев и др., 1987). Данните за съединения 11 - 14 са отразени в таблица 1.

Препоръчана за публикуване от
Катедра "Химия", МТФ

Литература

- Коптелова, М., Э. Шафро, Г. Думпис, Г. Ванаг. 1965. *Изв. АН Латв. ССР*, с.х., 345.
- Машковский, М. 1984. "Лекарственные средства", часть 1 и 2, Медицина, Москва.
- а. Минчев, С., Н. Софрониев, А. Ляпова, А. Дойчинов. 1987. *Авт. свид. ВГ*, 43438.
- б. Минчев, С., Н. Софрониев, А. Ляпова. 1987. *Авт. свид. ВГ*, 43433.
- в. Минчев, С., Н. Софрониев, А. Ляпова. 1987. *Авт. свид. ВГ*, 43437.
- Озол, Я., С. Германе, К. Арен. 1969. *Изв. АН Латв. ССР*, с.х., 583.
- Преображенская, К., Н. Макарова. 1971. *Ж. Всесоюз. Хим.Общ. им. Менделеева*, 14, 592.
- Родинов, В., Е. Чухина. 1949. *Ж. прикл. химии*, 22(8), 853.
- Софрониев, Н. 2007. *Год. на МГУ*, 50, св. II, 191.
- Тимчева, И., П. Николов, С. Минчев, Н. Софрониев. 1985. *Авт. свид. ВГ*, 40057.
- Чазов, Е., К. Лакин. 1977. "Антикоагулянты и фибринолитические средства", Медицина, Москва, стр. 66.
- Awad, W., A. Islam, S. El - Shafei. 1968. *J. Chem. UAR*, 11(1), 57.
- Bain, B., J. Saxton. 1960. *Chem. and Ind.*, 42, 402.
- Barry, R., H. Zimmer. 1962. *J. Org. Chem.*, 27, 3710.
- Borsche, W., K. Diakont, H. Hanau. 1934. *Chem. Ber.*, 67B, 675.
- Edman, P. 1970. *Mol. Biol. Biochem. Biophys.*, 8, 211.
- Hrnčiar, P., D. Yoniak. 1966. *Chem. Zvesti*, 20, 336.
- Hrnčiar, P., E. Kuruc. 1967. *Chem. Zvesti*, 21, 267.
- Hrnčiar, P., M. Hrnčiarova, V. Kovalčik. 1968. *Cheskosl. Farm.*, 17 (3), 118.
- Hrnčiar, P., Y. Ulehla. 1969. *Chem. Zvesti*, 23, 53.
- Leopold, E. 1901. *Chem. Ber.*, 34, 2836.
- Lombardino, J., E. Wiseman. 1968. *J. Med. Chem.*, 11, 342.
- Minchev, S., N. Sofroniev, A. Lyapova. 1986. *Compt. rend. Acad. bulg. Sci.*, 39 (2), 57.
- Minchev, S., N. Sofroniev, T. Timcheva, P. Nikolov. 1987. *Peptides*, 663.
- Minchev, S., H. Nedev, N. Stoyanov, B. Aleksiev, N. Sofroniev, M. Kirilov. 1989. *Peptides*, 310.
- Minchev, S., H. Nedev, N. Stoyanov, N. Sofroniev, D. Efreanova. 1991. *Peptides*, 630.
- Sofroniev, N., S. Minchev. 1988. *Compt. rend. Acad. bulg. Sci.*, 41 (2), 75.
- Timcheva, I., P. Nikolov, S. Minchev, N. Sofroniev. 1987. *Z. Naturforsch.*, 42a, 289.