

Nouvelle voie d'accès aux dérivés de la psilocine

Claude GERMAIN et Jacques BOURDAIS (*)

Laboratoire de Chimie hétérocyclique et organométallique,
Université de Paris-Sud, Centre d'Orsay, 91400.

(Manuscrit reçu le 17 juillet 1973).

Par une synthèse, en sept étapes à partir d'alcoxy-2 nitro-6 chlorobenzènes, et avec un rendement global de 20 %, les auteurs préparent des O-alkyl psilocines. On décrit, également, la synthèse de dérivés 1-substitués de la O-méthyl psilocine et de la méthoxy-4 gramine. Tous les composés ont été caractérisés en R. M. N.

Depuis que les principes actifs des champignons hallucinogènes mexicains, la psilocine et la psilocybine, ont été identifiés, respectivement, à la N,N-diméthyl hydroxy-4 tryptamine et à son ester phosphorique (1), les chimistes se sont vivement intéressés à la synthèse des dérivés de l'hydroxy-4 indole en général. Plusieurs méthodes ont été proposées. La réaction de REISSERT, à partir d'un alcoxy-2 nitro-6 toluène, a été le plus souvent utilisée (2, 3). La cyclisation réductrice d'un alcoxy-2 nitro-6 β -nitrostyrène a été décrite, plus récemment (4). On a réduit, de même, catalytiquement, l'acide (méthoxy-2 nitro-6 phényl) acétique en méthoxy-4 oxindole, transformé ensuite en méthoxy-4 méthyl-1 indole (5). Enfin, la cyclisation « arynique » de (méthoxy-2 chloro-5 phényl)-2 éthylamines a conduit à des indolines, qui ont été déshydrogénées en dérivés de méthoxy-4 indole (6). Le nombre relativement grand d'étapes et le faible rendement final de ces synthèses rendent celles-ci, généralement, assez laborieuses.

Nous décrivons, à présent, une nouvelle méthode de synthèse des dérivés O-alkylés de la N,N-diméthyl hydroxy-4 tryptamine (psilocine). Son originalité revient à préparer, directement en trois étapes, une alcoxy-4 gramine (alcoxy-4 diméthylamino-méthyl-3 indole), à partir d'un alcoxy-2 nitro-6 chlorobenzène, par la suite de réactions que nous avons décrites, d'une manière générale (7). La transformation de l'alcoxy-4 gramine en alcoxy-4 N,N-diméthyl tryptamine est, alors, effectuée en quatre étapes, par les méthodes connues. Le rendement final de ces sept étapes s'élève à 19-20 %.

La O-méthyl psilocine a été préparée comme il suit. La substitution de l'halogène mobile du chloro-2 nitro-3 anisol **2 a** (8, 9) par action du dérivé sodé de N,N-diméthyl cyanoacétamide, dans l'hexaméthylphosphotriamide (HMPT), a donné le (méthoxy-2 nitro-6 phényl)-2 cyanoacétamide **3 a**. Celui-ci a été réduit catalytiquement à 70° C (Pd/C) en méthoxy-4 indolecarboxamide-3 **4 a**, dont la réduction par l'aluminohydruure de lithium a conduit

à la méthoxy-4 gramine **5 a**. Le méthosulfate de celle-ci, traité par le cyanure de potassium, a donné le nitrile **6 a**, que l'on a saponifié en acide (méthoxy-4 indolyl-3) acétique **7 a**. L'acide a été transformé en son diméthylamide **8 a** par la méthode des anhydrides mixtes. Finalement, la réduction de l'amide par l'aluminohydruure de lithium a conduit à la O-méthyl psilocine **9 a**, avec un rendement de 19,6 % à partir du chloro-2 nitro-3 anisol. Ce dernier a été préparé à partir du nitro-3 phénol, en deux étapes (Rdt : 40-45 %).

La même suite de réactions, à partir du chloro-2 nitro-3 isopropoxybenzène **2 b** (10), a conduit à la O-isopropyl psilocine **9 b**, avec un rendement de 19 %.

Il était intéressant de pouvoir comparer les propriétés pharmacologiques des O-alkyl psilocines avec celles de leurs dérivés alkylés ou aralkylés sur l'azote indolique. L'amide **8 a**, sodé dans le diméthylformamide (DMF), puis traité par l'iodure de méthyle ou le bromure de benzyle, a donné les dérivés 1-substitués, **10 a** et **10 b**, du N,N-diméthyl (méthoxy-4 indolyl-3) acétamide, lesquels ont été réduits par l'aluminohydruure de lithium en dérivés 1-méthylé et 1-benzylé, respectivement, de la O-méthyl psilocine, **11 a** et **11 b**.

Nous pensions obtenir ces derniers composés, également à partir des méthoxy-4 gramines 1-substituées, selon la suite de réactions qui avait permis de préparer la O-méthyl psilocine. Nous avons constaté, cependant, que le méthosulfate de la benzyl-1 méthoxy-4 gramine **13 a** ne réagit pas avec le cyanure de potassium, après cinq heures d'ébullition de leur solution aqueuse. Néanmoins, puisqu'il apparaît que la benzyl-1 gramine et ses dérivés peuvent antagoniser l'action de la sérotonine (11), nous avons préparé également les dérivés 1-substitués, **13 b** et **13 c**, de la méthoxy-4 gramine.

Nous remercions la Direction des Recherches et Moyens d'Essais pour l'aide financière apportée à la réalisation de cette étude. Nous remercions également M. DORME, pour les microanalyses

(*) A qui la correspondance doit être adressée.

1 H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 3,2 (s, 3 H, $=\text{N}-\text{CH}_3$), 3,0 (s, 3 H, $=\text{N}-\text{CH}_3$), 1,4 (d, 6 H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

N,N-Diméthyl méthoxy-4 indolecarboxamide-3 4a : $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$.

On hydrogène catalytiquement, en présence de 18 g de Pd à 10 % sur charbon, sous 50 bars, 87 g (0,33 mole) de **3a** dissous dans 300 ml de DMF, d'abord sans chauffer (réduction du groupe nitro), puis à 70°, pendant 6 h (cyclisation réductrice du dérivé aminé formé). Après filtration du catalyseur, évaporation du solvant, sous vide, on recristallise le résidu dans l'éthanol à 95 %. On obtient 57 g (Rdt = 79 %) de **4a** : F = 186-187°.

RMN : (CDCl_3) : 10,7 (s, 1 H, $=\text{NH}$), 3,8 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 2,9 (s, 3 H, $=\text{N}-\text{CH}_3$), 3,1 (s, 3 H, $=\text{N}-\text{CH}_3$).

N,N-Diméthyl isopropoxy-4 indolecarboxamide-3 4b : $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$.

Préparé d'une manière analogue à **4a**, par hydrogénation catalytique de **3b**. Rdt = 72 %. F = 193° (méthanol).

RMN : (CDCl_3) : 10,6 (s, 1 H, $=\text{NH}$), 4,55 (m, 1 H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,1 (s, 3 H, $=\text{N}-\text{CH}_3$), 2,75 (s, 3 H, $=\text{N}-\text{CH}_3$), 1,3 (d, 6 H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

Diméthylaminométhyl-3 méthoxy-4 indole, (méthoxy-4 gramine) 5a :

A 16,7 g (0,44 mole) d'aluminohydru de lithium dans 50 cm³ de THF anhydre, on ajoute lentement, sous agitation, et en refroidissant à 10°, une suspension de 43,6 g (0,2 mole) de **4a** dans 250 ml de THF anhydre. On poursuit l'agitation, sous reflux, en atmosphère d'azote, pendant 10 h. Après destruction, à 0°, de l'excès d'hydru de par lente addition d'eau (25 cm³), on filtre le précipité d'hydroxydes, l'extrait plusieurs fois par du THF bouillant, et évapore les filtrats, sous vide. Par recristallisation du résidu dans le méthanol, on obtient 30,6 g (Rdt = 75 %) de **5a** : F = 143-144° (F = 142-143° (13)).

RMN : (CDCl_3) : 9,7 (s, 1 H, $=\text{NH}$), 3,8 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 3,85 (s, 2 H, $-\text{CH}_2-\text{N}=\text{N}$), 2,3 (s, 6 H, $=\text{N}(\text{CH}_3)_2$).

Diméthylaminométhyl-3 isopropoxy-4 indole (isopropoxy-4 gramine) 5b : $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$.

Préparé d'une manière analogue à **5a**, par réduction de **4b** (Rdt = 78 %, F = 180° (méthanol)).

RMN : ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO } d_6$) : 10,5 (s, 1 H, $=\text{NH}$), 4,7 (m, 1 H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,8 (s, 2 H, $-\text{CH}_2-\text{N}=\text{N}$), 2,25 (s, 6 H, $=\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 1,4 (d, 6 H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

(Méthoxy-4 indolyl-3) acétonitrile 6a :

On forme le méthosulfate de **5a**, à 0-10°, dans le THF. On redissout 0,1 mole de celui-ci (F = 135-137°) dans 200 cm³ d'eau, ajoute 0,3 mole de cyanure de potassium, et chauffe la solution à 70°, pendant 2 h. Après refroidissement, on obtient quantitativement le nitrile **6a**, que l'on recristallise dans le méthanol : Rdt = 80 %; F = 141-142° (F = 141-142° (14)).

RMN : (CDCl_3) : 8,2 (s, 1 H, $=\text{NH}$), 4,0 (s, 2 H, $-\text{CH}_2-\text{CN}$), 3,85 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$).

(Isopropoxy-4 indolyl-3) acétonitrile 6b : $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$.

Préparé d'une manière analogue à **6a**, en formant le méthosulfate de **5b** (F = 130-131°), puis en traitant celui-ci par KCN. Rdt = 90 %; F = 132-133° (méthanol).

RMN : (CDCl_3) : 8,2 (s, 1 H, $=\text{NH}$), 4,7 (m, 1 H,

$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4,0 (s, 2 H, $-\text{CH}_2-\text{CN}$), 1,4 (d, 6 H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

Acide (méthoxy-4 indolyl-3) acétique 7a : $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_3$.

On chauffe à reflux, sous agitation, pendant 6 h, un mélange de 13 g (0,07 mole) de **6a** et de 0,5 mole de KOH dans 100 cm³ d'eau + 25 cm³ de méthanol. Après filtration, on concentre la solution obtenue, sous vide, puis l'acidifie par HCl à 10 %. On précipite, ainsi, 13,7 g (Rdt = 95 %) d'acide **7a** pur (F = 191-192°) (F inchangé après recristallisation dans méthanol-eau).

RMN : ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO } d_6$) : 9,5 et 9,8 (s, 2 H, $=\text{NH}$ et $-\text{COOH}$), 3,9 (s, 2 H, $-\text{CH}_2-\text{COOH}$), 3,85 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$).

Acide (isopropoxy-4 indolyl-3) acétique 7b : $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3$.

Préparé d'une manière analogue à **7a**, par saponification de **6b**. Rdt = 95 %; F = 163° (méthanol à 80 %).

RMN : ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO } d_6$) : 9,2 et 9,6 (s, 2 H, $=\text{NH}$ et $-\text{COOH}$), 4,7 (m, 1 H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,9 (s, 2 H, $-\text{CH}_2-\text{COOH}$), 1,4 (d, 6 H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

N,N-Diméthyl (méthoxy-4 indolyl-3) acétamide 8a : $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$.

A une solution de 4,1 g (0,02 mole) de **7a**, dans 50 cm³ de THF anhydre, on ajoute 0,02 mole de triéthylamine. Après refroidissement à -5°, on traite le sel formé par 2,9 g (0,021 mole) de chlorocarbonate d'isobutyle (fraichement distillé). Après 2 h à 0°, on ajoute à cette solution d'anhydride mixte 5 cm³ (0,08 mole) de diméthylamine et garde le mélange 10 h à 20°. Après traitement habituel et recristallisation dans le méthanol à 80 %, on obtient 3,6 g (Rdt = 78 %) de **8a** : F = 168°.

RMN : (CDCl_3) : 9,0 (s, 1 H, $=\text{NH}$), 4,0 (s, 2 H, $-\text{CH}_2-\text{CO}$), 3,85 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 3,02 (s, 3 H, $=\text{N}-\text{CH}_3$), 2,98 (s, 3 H, $=\text{N}-\text{CH}_3$).

N,N-Diméthyl (isopropoxy-4 indolyl-3) acétamide 8b : $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$.

Préparé d'une manière analogue à **8a**, par amidification de **7b**. Rdt = 80 %; F = 129-130° (méthanol à 80 %).

RMN : (CDCl_3) : 9,2 (s, 1 H, $=\text{NH}$), 4,8 (m, 1 H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4,2 (s, 2 H, $-\text{CH}_2-\text{CO}$), 3,11 (s, 3 H, $=\text{N}-\text{CH}_3$), 3,08 (s, 3 H, $=\text{N}-\text{CH}_3$), 1,4 (m, 6 H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

(Diméthylamino-2 éthyl)-3 méthoxy-4 indole (O-méthyl psilocine) 9a :

On réduit, en atmosphère d'azote, 4,4 g (0,019 mole) de **8a** par 1,6 g (0,042 mole) d'aluminohydru de lithium, dans 50 cm³ de THF anhydre. L'addition des réactifs est d'abord faite à 10°, puis le mélange est agité, à reflux, pendant 10 h. Après destruction de l'excès d'hydru de par l'eau, on filtre le précipité d'hydroxydes, le lave avec du THF. Après évaporation des filtrats, sous vide, et recristallisation du résidu dans le mélange benzène-cyclohexane, on obtient 3,2 g (Rdt = 75 %) de **9a** : F = 93° (F = 89-92° (2)).

RMN : (CDCl_3) : 8,9 (s, 1 H, $=\text{NH}$), 3,85 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$), 2,5-3,3 (deux m, 4 H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}=\text{N}$), 2,4 (s, 6 H, $=\text{N}(\text{CH}_3)_2$).

(Diméthylamino-2 éthyl)-3 isopropoxy-4 indole (O-isopropyl psilocine) 9b :

Préparé d'une manière analogue à **9a**, par réduction de **8b**. Rdt = 77 %; F = 124° (benzène-cyclohexane) (F = 120-122° (15)).

RMN : (CDCl₃) : 8,6 (s, 1 H, = NH), 2,5-3,3 (deux m, 4 H, -CH₂-CH₂-N=), 2,35 (s, 6 H, -N(CH₃)₂), 1,45 (d, 6 H, -CH(CH₃)₂).

N,N-Diméthyl (méthyl-1 méthoxy-4 indolyl-3) acétamide **10 a** : C₁₄H₁₈N₂O₂.

On effectue la sodation, en atmosphère d'azote, de 7,0 g (0,03 mole) de **8 a** par 0,85 g (0,035 mole) d'hydruure de sodium, dans 30 cm³ de DMF. A la solution de l'indole sodé, on ajoute 0,035 mole d'iodure de méthyle, et agite le mélange à 20°, pendant 4 h. Après filtration du complexe NaI-DMF, et évaporation du filtrat, sous vide, on recristallise le résidu dans le mélange benzène-cyclohexane : Rdt = 90 %; F = 106°.

RMN : (CDCl₃) : 4,05 (s, 2 H, -CH₂-CO), 3,85 (s, 3 H, -OCH₃), 3,6 (s, 3 H, 1-CH₃), 2,97 (s, 3 H, = N-CH₃), 3,03 (s, 3 H, = N-CH₃).

N,N-Diméthyl (benzyl-1 méthoxy-4 indolyl-3) acétamide **10 b** : C₂₀H₂₂N₂O₂.

Préparé d'une manière analogue à **10 a**, par action du bromure de benzyle sur le dérivé sodé de **8 a**, dans le DMF. Rdt = 55 %; F = 119-120°.

RMN : (CDCl₃) : 5,2 (s, 2 H, -CH₂-C₆H₅), 4,1 (s, 2 H, -CH₂-CO), 3,85 (s, 3 H, -OCH₃), 3,03 (s, 3 H, = N-CH₃), 2,97 (s, 3 H, = N-CH₃).

(Diméthylamino-2 éthyl)-3 méthyl-1 méthoxy-4 indole **11 a** : C₁₄H₂₀N₂O.

On réduit, en atmosphère d'azote, 6,25 g (0,0255 mole) de **10 a** par 2 g (0,053 mole) d'aluminohydruure de lithium dans 50 cm³ de THF anhydre, à reflux, pendant 10 h. On forme le monochlorhydrate de la base huileuse, que l'on recristallise dans le méthanol : Rdt = 75 %; F = 260° (déc.) (F = 257° (6)).

RMN : (D₂O) : 3,8 et 4,05 (deux s, 6 H, -OCH₃ et 1-CH₃), 3,05 (s, 6 H, = N⁺(CH₃)₂).

(Diméthylamino-2 éthyl)-3 benzyl-1 méthoxy-4 indole **11 b** : C₂₀H₂₄N₂O.

Préparé d'une manière analogue à **11 a**, par réduction de **10 b** : Rdt = 65 %; F = 68-70° (cyclohexane).

RMN : (CDCl₃) : 5,2 (s, 2 H, -CH₂-C₆H₅), 3,95 (s, 3 H, -OCH₃), 3,4 (s, 6 H, -N(CH₃)₂), 2,5-3,3 (deux m, 4 H, -CH₂-CH₂-N=).

N,N-Diméthyl benzyl-1 méthoxy-4 indolecarboxamide-3 **12 a** : C₁₉H₂₀N₂O₂.

On effectue la sodation de 0,05 mole de **4 a** par NaH, dans 100 cm³ de DMF, et traite l'indole sodé par 0,055 mole de bromure de benzyle, à 20°, pendant 2 h. Après traitement habituel, on recristallise le produit brut dans le méthanol à 80 % : Rdt = 80 %; F = 135°.

RMN : (CDCl₃) : 5,2 (s, 2 H, -CH₂-C₆H₅), 3,85 (s, 3 H, -OCH₃), 3,0 (d, 6 H, -N(CH₃)₂).

N,N-Diméthyl o-chlorobenzyl-1 méthoxy-4 indolecarboxamide-3 **12 b** : C₁₁H₁₉ClN₂O₂.

Rdt = 90 %; F = 157° (méthanol à 80 %).

RMN : (CDCl₃) : 5,3 (s, 2 H, 1-CH₂-), 3,85 (s, 3 H, -OCH₃), 3,0 (d, 6 H, -N(CH₃)₂).

N,N-Diméthyl p-méthoxybenzyl-1 méthoxy-4 indolecarboxamide-3 **12 c** : C₂₀H₂₂N₂O₃.

Rdt = 90 %; F = 117° (méthanol à 70 %).

RMN : (CDCl₃) : 5,15 (s, 2 H, 1-CH₂-), 3,85 et 3,75 (deux s, 6 H, deux -OCH₃), 3,0 (d, 6 H, -N(CH₃)₂).

Diméthylaminométhyl-3 benzyl-1 méthoxy-4 indole **13 a** : C₁₉H₂₂N₂O.

On réduit, en atmosphère d'azote, 10,5 g (0,034 mole) de **12 a** par 3 g (0,08 mole) d'aluminohydruure de lithium, dans 150 cm³ de THF anhydre, pendant 10 h, à reflux. Après traitement habituel, et recristallisation du produit brut dans l'éther anhydre, on obtient **13 a** pur : Rdt = 70 %; F = 82°.

RMN : (CDCl₃) : 5,2 (s, 2 H, -CH₂-C₆H₅), 3,9 (s, 3 H, -OCH₃), 3,85 (s, 2 H, -CH₂-N=), 2,35 (s, 6 H, -N(CH₃)₂).

Diméthylaminométhyl-3 o-chlorobenzyl-1 méthoxy-4 indole **13 b** : C₁₅H₂₁ClN₂O.

Rdt = 55 %; F = 175° (éthanol) (monochlorhydrate).

RMN : (D₂O) : 4,1 (s, 3 H, -OCH₃), 3,1 (s, 6 H, -N(CH₃)₂).

Diméthylaminométhyl-3 p-méthoxybenzyl-1 méthoxy-4 indole **13 c** : C₂₀H₂₄N₂O₂.

Rdt = 71 %; F = 195-196° (éthanol) (monochlorhydrate).

RMN : (D₂O) : 4,1 et 3,7 (deux s, 6 H, deux -OCH₃), 3,1 (s, 6 H, -N(CH₃)₂).

SUMMARY

O-alkyl psilocines were synthesized in 7 stages from 2-alkoxy 6-nitro chlorobenzenes with a 20 % general yield. Synthesis of 1-substituted derivatives of O-methyl psilocine and 4-methoxy gramine. Characteristics of these compounds were studied by N. M. R.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Autoren haben O-Alkylpsilocine in einer 7-stufigen Synthese ausgehend von 2-Alkoxy-6-nitrochlorbenzolen in 20 % Gesamtausbeute dargestellt. Die Darstellung von in Stellung 1 substituiertem O-Methylpsilocin und von 4-Methoxygramin wird ebenfalls beschrieben.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) A. HOFMANN, R. HEIM, A. BRACK, H. KOBEL, A. FREY, H. OTT, T. PETRZILKA et F. TROXLER, *Helv. chim. Acta*, 1959, **42**, 1557.
- (2) A. STOLL, F. TROXLER, J. PEYER et A. HOFMANN, *Helv. chim. Acta*, 1955, **38**, 1452; F. TROXLER, F. SEEMANN et A. HOFMANN, *Helv. chim. Acta*, 1959, **42**, 2073.
- (3) K. G. BLAIEKIE et W. H. PERKIN, *J. chem. Soc.*, 1924, **125**, 296; G. PAPPALARDO et T. VITALI, *Gazz. chim. ital.*, 1958, **88**, 564.
- (4) M. JULIA et Y. R. PASCAL, *Chim. Thér.*, 1970, **4**, 274.
- (5) J. W. COOK, J. D. LOUDON et P. MCCLOSKEY, *J. chem. Soc.*, 1952, 3904.
- (6) M. JULIA et H. GASTON-BRETON, *Bull. Soc. chim.*, 1966, 1335.
- (7) J. BOURDAIS et C. GERMAIN, *Tetrahedron Letters*, 1970, 195.
- (8) H. van ERP, *J. prakt. Chem.*, 1930, **127**, 20.
- (9) H. ELDRIDGE FAITH, M. E. BAHLER et H. J. FLORESTANO, *J. amer. chem. Soc.*, 1955, **77**, 543.

- (10) H. M. GROTTA, T. F. PAGE, C. J. RIGGLE et A. A. MANIAN, *J. heterocyclic Chem.*, 1967, **4**, 611.
- (11) G. EHRHART et I. HENNIG, *Arch. Pharm.*, 1961, **294**, 550.
- (12) R. E. BOWMAN et J. F. CAVALLA, *J. chem. Soc.*, 1954, 1171.
- (13) G. G. DOIG, J. D. LOUDON et P. MCCLOSKEY, *J. chem. Soc.*, 1952, 3912.
- (14) T. R. GOVINDACHARI, P. MADHAVAN PILLAI, K. NAGARAJAN et N. VISWANATHAN, *Tetrahedron*, 1965, **21**, 2957.
- (15) M. JULIA et Y. R. PASCAL, *Chim. Thér.*, 1970, **4**, 279.