

- [22c] K. K. CHEN, ROBERT C. ANDERSON & E. BROWN ROBBINS, J. Amer. pharmac. Assoc. XXVII, 189–195 (1938).
- [22d] K. K. CHEN & F. HENDERSON, J. med. Chemistry 3, 111 (1960).
- [23] P. SPEISER, Helv. 32, 1368 (1948); A. KATZ, Helv. 41, 1399 (1958).
- [24] T. GOLAB, C. H. TRABERT, HERB. JÄGER & T. REICHSTEIN, Helv. 42, 2418 (1959).
- [25] C. JUSLÉN, W. WEHRLI & T. REICHSTEIN, Helv. 45, 2285 (1962).
- [26] A. I. MEYERS, J. org. Chemistry 24, 1233 (1959).
- [27] J. ROGGERO & J. METZGER, C. r. hebdo. Séances Acad. Sci. 249, 2529 (1959).
- [28] G. SPITELLER, Z. analyt. Chem. 197, 1 (1963).
- [29] R. P. MARTIN & CH. TAMM, Helv. 42, 696 (1959).
- [30] R. BRANDT, W. STÖCKLIN & T. REICHSTEIN, Helv. 49, 1662 (1966).
- [31] D. WALDI in E. STAHL, "Dünnschichtchromatographie", p. 496, SPRINGER-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1962.
- [32] J. A. CIFONELLI & F. SMITH, Analyt. Chemistry 26, 1132 (1954); H. F. GORDON, W. THORNBURG & L. N. WERAN, *ibid.* 28, 849 (1956); D. F. MOWERY, *ibid.* 29, 1560 (1967).
- [33] F. ŠANTAVÝ, J. VON EUW & T. REICHSTEIN, in Vorbereitung.
- [34] G. R. DUNCAN, J. Chromatogr. 8, 37 (1962).
- [35] R. TSCHESCHE, G. BIERNOTH & G. WULFF, J. Chromatogr. 12, 342 (1963).
- [36] A. M. KURITZKES, CH. TAMM, HERB. JÄGER & T. REICHSTEIN, Helv. 46, 8 (1963), u. frühere Lit. daselbst.

209. Abwandlungen von 18-Cyanopregnananen II¹⁾

Synthese von Derivaten des 18-Homoconanins. 18-Homoconessin

Über Steroide, 218. Mitteilung²⁾

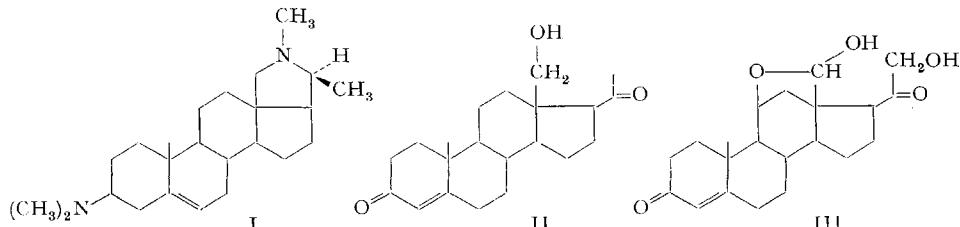
von J. Kalvoda und G. Anner

Chemische Forschungslaboratorien des Departementes Pharmazeutika
der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel

(5. IX. 69)

Summary. 18-Cyano-pregnenolone, easily available by the 'oxidative cyanohydrine-cyano-ketone rearrangement' [3] from pregnenolone cyanohydrine [1], was used as starting material for the synthesis of several representatives of the new group of 18-homoconanine derivatives, such as 18-homoconessine (XVIII) and 18-homolatifoline (XIII).

Unter den Steroidalkaloiden der Apocynaceen³⁾ nehmen das bereits 1858 [5] aus *Holarrhena disenterica* (ROXB.) WALL. isolierte *Conessin* (I)⁴⁾ und dessen Derivate



¹⁾ 1. Mitteilung vgl. [1].

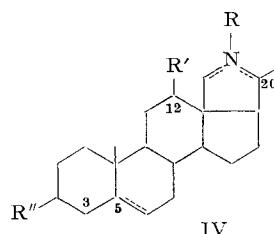
²⁾ 217. Mitteilung vgl. [2].

³⁾ Das gesamte Gebiet wird ausführlich in der Monographie von R. GOUTAREL [4] besprochen.

⁴⁾ Die reine kristalline Verbindung wurde erst 18 Jahre später durch WARNECKE [6] erhalten.

eine wichtige Stellung ein. Vom chemischen Standpunkt aus gesehen, stellt die Konstitutionsaufklärung⁵⁾ dieser Verbindungen, deren Partial- [10] und Total-synthese [11], wie auch ihre Überführung in 18-oxygenierte Verbindungen vom Typus des 18-Hydroxyprogesterons (II) [12] [13] und des Aldosterons (III) [14] ein besonders faszinierendes Problem dar. Die Kurchi-Alkaloide repräsentieren jedoch auch pharmakologisch eine hoch interessante Gruppe von Naturstoffen, deren Aktivitätsspektrum sich von der Beeinflussung des zentralen Nervensystems über antipyretische bis zur antibakteriellen und amöbiden Wirkung erstreckt. Das Conessin (I) selbst stellt ein peroral hoch wirksames Amöbicide dar, dessen vermehrter klinischer Anwendung jedoch einige unerwünschte Nebenwirkungen (z. B. seine psychotropen Eigenschaften) im Wege stehen.

Neben Conessin kommen in der Natur eine grössere Zahl verwandter Alkaloide (IV) vor, die dasselbe pentacyclische «Conanin»-Grundgerüst besitzen. Abgesehen von



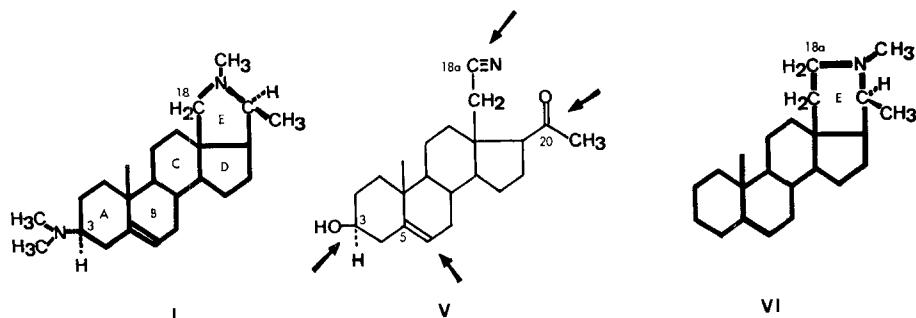
einigen Vertretern dieser Stoffklasse die einen höheren Oxydationsgrad aufweisen (z. B. *Holarrhenin* (IV, R = CH₃; R' = OH; R'' = N(CH₃)₂; Δ⁵) [15] oder anstelle der 3β-Dimethylamino-Gruppe ein 3β-Hydroxyl enthalten (z. B. *Latifolin* (IV, R = CH₃; R' = H; R'' = OH; Δ⁵) [16], unterscheiden sie sich von I nur durch die Anzahl vorhandener N-Methylgruppen (z. B. *Conessimin* (IV, R = R' = H; R'' = N(CH₃)₂; Δ⁵) R = R' = H; R'' = NH₂; Δ⁵) [18a] oder Doppelbindungen (z. B. *Conkurchin* (IV, [17], *Conamin* (IV, R = CH₃; R' = H; R'' = NH₂; Δ⁵) [18] und *Conarrhimin* (IV, R = R' = H; R'' = NH₂; Δ⁵) [18a] oder Doppelbindungen (z. B. *Conkurchin* (IV, R' = H; R'' = NH₂; Δ^{5,20(N)}) [19] und *Irehlin* (IV, R' = H; R'' = NH₂; Δ^{5,18(N)}) [20]). Alle diese Verbindungen sind bis heute pharmakologisch nur wenig untersucht worden³⁾. Einige sind amöbide unwirksam, andere (wie z. B. das Conkurchin) scheinen, mindestens *in vitro*, gegen einige Parasiten wirksamer als Conessin oder Emetin zu sein.

Die im Verlaufe der verschiedenen Synthesen (s. oben), wie auch durch mikrobiologische Oxydation [21] (Hydroxylierung in 7α-, 11α- und 12α-Stellung) erhaltenen Conanin-Derivate führten bis jetzt nicht zu klinisch verwertbaren Präparaten.

Die Abwandlung des Grundgerüsts von hormonal aktiven Steroiden durch «Homologisierung» erwies sich in der Vergangenheit als ein sehr erfolgreicher Weg zur Beeinflussung der Wirksamkeit dieser Verbindungsklasse. Nicht nur die Methylierung verschiedener Ringstellungen (1, 2, 6, 7, 16 und 17), sondern auch die Substitution der angulären Methylgruppe am C-13 führte, besonders in der Östranreihe, zu einer

⁵⁾ Vgl. insbesondere die Arbeiten der Gruppen SPÄTH [7], SIDDIQUI (u. a. [8]) und HAWORTH ([9] und spätere Publikationen).

beträchtlichen Steigerung der biologischen Aktivität [22]. Durch die Anwendung der oxydativen Cyanhydrin-Cyanoketon-Umlagerung [1] [3] [23]⁶⁾ sind nun in letzter Zeit 18-Homosterioide auf *partialsynthetischem* Wege⁷⁾ aus 18-unsubstituierten Verbindungen leicht zugänglich geworden [1] [28]. Die auf diesem Wege direkt erhältlichen 18-Cyano-20-ketone vom Typus des 18-Cyanopregnolons (V) stellen sehr geeignete Ausgangsstoffe zur Synthese von Derivaten des 18-Homoconanins (VI) dar,

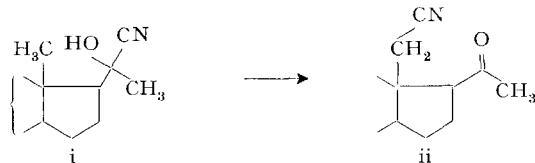


also von Verbindungen die sich von Conessin (I) und dessen Analoga lediglich durch die Grösse des Ringes E unterscheiden. Es erschien uns interessant, solche Verbindungen herzustellen und den Einfluss der zusätzlichen 18a-Methylengruppe auf die biologische Wirkung einiger Vertreter der Reihe der Kurchi-Alkaloide zu untersuchen.

Im Verlaufe der nachfolgend beschriebenen Synthese mussten zwei Grundaufgaben gelöst werden: der Aufbau des Ringes E und die Einführung der Dimethylaminogruppe in die Stellung 3 des Gerüstes.

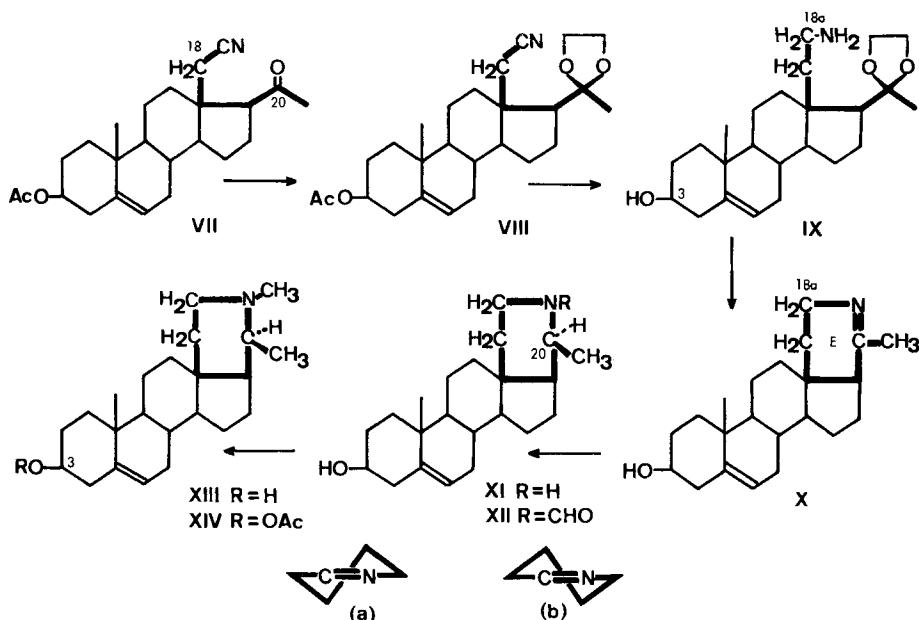
Als Ausgangsmaterial für unsere Versuche wählten wir O-Acetyl-18-cyanopregnol (VII) [1] [23], das sich leicht in das entsprechenden 20,20-Äthylenketal VIII überführen liess. Die sterisch stark gehinderte⁸⁾ Nitrilgruppe dieser Verbindung konnte unter den üblichen Reaktionsbedingungen mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert werden. Das dabei anfallende Hydroxyamin IX wurde anschliessend einer sauren Hydrolyse unterworfen. Wie bereits aus dem IR.-Spektrum des so erhaltenen Produktes ersichtlich war, ist bei dieser Behandlung nicht nur die Ketalgruppe in

⁶⁾ Bei dieser Reaktion wird ein 20-Cyanhydrin der Partialformel i unter den Bedingungen der Hypojodit-Oxydation [23] [24] (z.B. unter der Einwirkung von Jod und Blei(IV)-acetat) in die entsprechende 18-Cyan-20-oxo-Verbindung ii übergeführt.



⁷⁾ 18-Methylsterioide sind von der Syntex-Gruppe [25] auch auf dem Wege über (18 → 20)-Lactone von 20-Hydroxysteroid-18-säuren *partialsynthetisch* erhalten worden. Die Totalsynthese von 18-Alkylsteroiden wurde von SMITH [26] und mehreren anderen Arbeitskreisen (u.a. [27]) realisiert.

⁸⁾ Vgl. dazu [1].



Stellung 20 gespalten, sondern das intermediately gebildete Aminoketon auch gleichzeitig zum α -Piperidein X cyclisiert worden.

Das Protonenresonanzspektrum des Produktes ist im Einklang mit der postulierten Struktur. Eine starke Stütze für die 20-N Lage der neuen Doppelbindung stellt die ORD.-Kurve der Verbindung dar⁹⁾, die einen negativen COTTON-Effekt aufweist, der auf den optisch aktiven ($n-\pi^*$)-Übergang der C=N-Gruppe der Molekel zurückzuführen ist. Nach SNATZKE [29] entspricht ein negativer COTTON-Effekt der Konformation (a) eines α -Piperidein-Ringes. Wie die Modellbetrachtung zeigt, ist in X aus sterischen Gründen tatsächlich nur die (a) entsprechende Konformation des Ringes E möglich. Die Verbindung stellt das E-Homo-Analogon des aus Conessin (I) leicht zugänglichen [13] 3β -Hydroxy-N-desmethyl- $\Delta^{5,20(N)}$ -conadiens (IV, R' = H, R'' = OH, $\Delta^{5,20(N)}$) dar.

Die nächste Stufe in unserer Synthese bestand in der Absättigung der durch die Cyclisation gebildeten Imino-Doppelbindung. Die Natriumborhydrid-Reduktion, wie auch die selektive katalytische Hydrierung von X, lieferten in guter Ausbeute ein einheitliches Dihydroderivat, dem wir die Struktur des 18-Homo-norlatifolins (XI)¹⁰⁾ zuschreiben. Die anschliessende N-Methylierung (N-Formylierung zu XII, gefolgt von Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion) lieferte 18-Homolatifolin (XIII), das zusätzlich als O-Acetyl-derivat XIV charakterisiert wurde.

Latifolin [16] [30] weist, wie Conessin und dessen Derivate, an C-20 S-Konfiguration auf. Wie BERTHO [31] zeigen konnte, erfolgt die katalytische Hydrierung der C=N-Doppelbindung des Δ^1 -Pyrrolin-Ringes in Conkurchin (IV, R' = H; R'' = NH₂; $\Delta^{5,20(N)}$) stereoselektiv von der « α »-Seite her, und führt somit zur 20-S-Verbindung. Trotzdem sich die sterischen Verhältnisse im 6-

⁹⁾ Die Aufnahme verdanken wir Herrn PD Dr. G. SNATZKE, Bonn.

¹⁰⁾ Norlatifolin kommt zusammen mit Latifolin in *Funtumia latifolia* [30] vor.

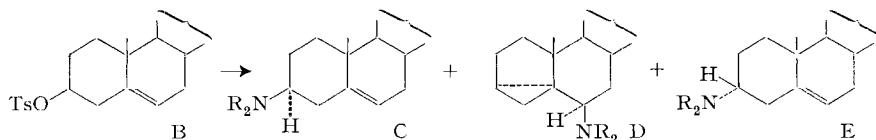
Optische Drehung von Verbindungen der 20-R- bzw. $\Delta^{20}(\text{N})$ -Reihe sowie der 20-S-Reihe

Verbindung der 20-R-, bzw. der $\Delta^{20}(\text{N})$ -Reihe	Lit.	$[\alpha]_D$ in CHCl_3	Verbindung der 20-S-Reihe	Lit.	$[\alpha]_D$ in CHCl_3	ΔM_D
	[32]	-25°		[4]	-2°	+ 81°
	[32]	+ 15°		[7]	+ 46°	+ 107°
	[33]	+ 34°		[33]	+ 60°	+ 87°
	[33]	+ 27°		[16]	+ 54°	+ 94°

Verbindung der 20-R-, bzw. der $\Delta^{20(\text{N})}$ -Reihe	Lit.	$[\alpha]_D$ in CHCl_3	Verbindung der 20-S-Reihe	Lit.	$[\alpha]_D$ in CHCl_3	ΔM_D
	[13]	+24°		[16]	-4°	+ 62°
	[19]	-67° (in Alk.)		[18]	-21°	+ 141°
	[34]	+62°		[14]	+83°	+ 82°
		-35°			-11°	+ 76°

gliedrigen E-Ring von X von denjenigen im Ring E des Conkurchins unterscheiden, kann angenommen werden, dass die Absättigung der C=N-Doppelbindung in X ebenfalls von der leichter zugänglichen « α »-Seite erfolgen würde, wobei dann ebenfalls eine Verbindung mit der «natürlichen» 20-S-Konfiguration entstünde. Eine Stütze für diese Annahme, und somit auch für die Richtigkeit der oben postulierten Konfiguration am C-20 der D-Homo-Verbindungen XI–XIV, bildet die molekulare Drehungsverschiebung (ΔM_D = ca. +80°), die mit dem Übergang von X zu XIII verbunden ist. Sie entspricht, dem absoluten Betrag und dem Vorzeichen nach, derjenigen beim analogen Übergang in der «natürlichen» Reihe (vgl. Tabelle).

Die zweite Aufgabe bestand nun, wie bereits oben erwähnt, im Ersatz der Sauerstofffunktion in Stellung 3 des Gerütes von XIII durch die Dimethylaminogruppe. Bei der Synthese von Conessin [11] wurde für die analoge Umwandlung mit Erfolg die Methode von JOHNSON [35] angewendet, die über das Δ^4 -3-Keton und das entsprechende Enamin zur 3β -Dimethylamino- Δ^5 -Verbindung führt. Eine Alternative zu diesem Verfahren stellt die *direkte* Substitution in Stellung 3 dar. Aus früheren Versuchen in der Cholestan-Reihe [36] war es bekannt, dass die Zusammensetzung des Reaktionsgemisches, das bei der Solvolysen eines 3-Tosyloxy- Δ^5 -Steroids mit Aminen erhalten wird, u.a. von der Basizität des verwendeten Amins abhängig ist¹¹⁾. Modellexperimente zeigten uns¹²⁾, dass mit Benzylamin höhere Ausbeuten an 3β -Amino-Verbindungen (C) erzielt werden als mit Dimethylamin (mehr Nebenprodukte vom Typus D und E).



Wir haben deshalb XIII in das entsprechende O-Tosylat XV übergeführt und dieses mit Benzylamin umgesetzt. Durch Chromatographie des Rohproduktes an basischem Aluminiumoxid konnte dabei das erwünschte 3β -Benzylamino-Derivat XVI in 25–30-proz. Ausbeute in reiner Form isoliert werden. Die Konfiguration in Stellung 3 wurde auf Grund des NMR.-Spektrums (Vergleich mit entsprechenden konfigurativ gesicherten Präparaten der Cholestan-Reihe) bestimmt.

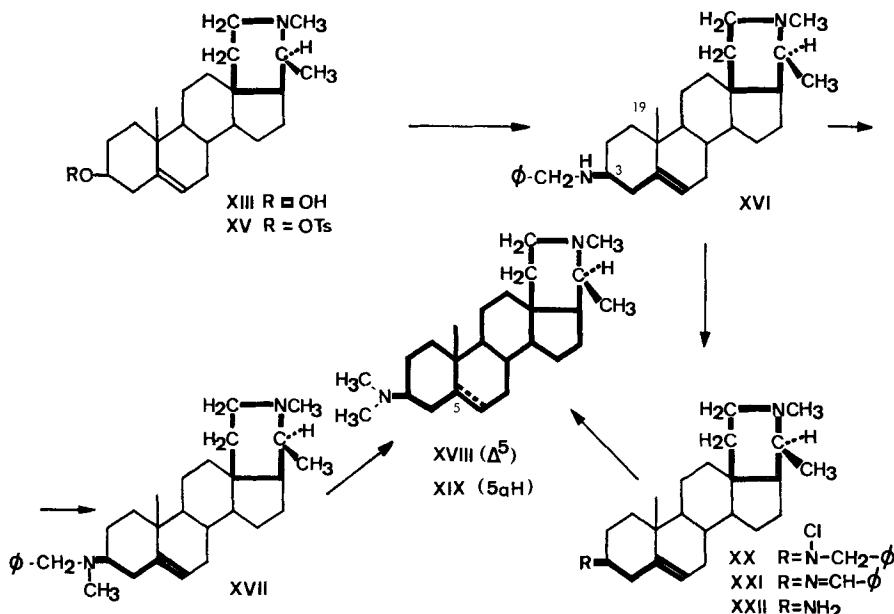
XVI wurde nun durch Methylieren mittels Ameisensäure/Formaldehyd in das entsprechende tertiäre Amin XVII übergeführt, das als Hydrochlorid der Hydrogenolyse unterworfen wurde. Das anfallende Rohprodukt wurde ohne Reinigung direkt mit Ameisensäure/Formaldehyd methyliert. Man erhielt ein Gemisch, das neben Ausgangsprodukt XVII ungefähr gleiche Mengen 18-Homoconessin (XVIII) und der entsprechenden 5,6-Dihydro-Verbindung XIX enthielt. Zwecks Vereinheitlichung wurde das obige Gemisch erneut hydriert und das reine $5\alpha,6$ -Dihydro-18-homoconessin (XIX)¹³⁾ isoliert und charakterisiert.

Einen bedeutend besseren Zugangsweg zu 18-Homoconessin stellte die Reaktionsfolge XVI → XX → XXI → XXII → XVIII dar. Dabei wurde das Benzylamino-Derivat XVI zuerst ins N-Chlorderivat XX übergeführt, aus dem dann über die SCHIFF'sche Base XXI das primäre Amin XXII hergestellt wurde. Die anschliessende

¹¹⁾ Bez. des Einflusses vom Lösungsmittel vgl. [37].

¹²⁾ Durchgeführt von Herrn Dr. W. VOSER (Biotische Abteilung der CIBA AG.).

¹³⁾ Die Konfiguration in Stellung 5 ergibt sich aus dem NMR.-Spektrum der Verbindung.



N-Methylierung lieferte dann das gewünschte 18-Homoconessin (XVIII) in reiner Form.

Vorläufige Resultate der biologischen Prüfung von XVIII zeigen¹⁴⁾, dass auch die Erweiterung des 5gliedrigen Ringes E im Conessin von einer wesentlichen Herabsetzung der interessanten amöbiciden Wirkung dieser Verbindung begleitet wird.

Experimenteller Teil¹⁵⁾

(Mitbearbeitet von J. Grob)

3 β -Acetoxy-18-cyano-20,20-äthylendioxy- Δ^5 -pregnen (VIII). In einer mit einem Wasserabscheider versehenen Apparatur wurden 600 ml abs. Benzol, 60 ml Äthylenglykol und 450 mg ρ -Toluolsulfinsäure 20 Min. unter Rückfluss gekocht. Dann setzte man 9,50 g O-Acetyl-18-cyano-pregnolenon (VII) [1] zu, spülte mit wenig Benzol nach, und kochte unter Rühren weitere 15 Std. am Rückflusskühler. Das abgekühlte Gemisch wurde unter heftigem Rühren auf ein Gemisch von 350 ml ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung/Eis und 300 ml Äther gegossen, die wässerige Schicht abgetrennt und mit 300 ml Äther nachextrahiert. Die ätherischen Auszüge wusch man achtmal mit je 250 ml Wasser, trocknete und dampfte sie im Rotationsverdampfer im Wasserstrahlvakuum ein. Der kristalline Rückstand (10,5 g) lieferte nach Umkristallisation aus Methylenchlorid-Äther 8,42 g reines Ketal VIII vom Smp. 195–196°. $[\alpha]_D^{20} = -39^\circ$ ($c = 0,631$). IR.-Spektrum: Banden u. a. bei: 2245, 1730, 1240, 1125, 1042, 1030 und 942 cm⁻¹. NMR.-Spektrum: Signale u. a.

¹⁴⁾ Die Versuche verdanken wir Frau Dr. RAWEWAN-JARUMILINTA (Biologische Forschungslabore des Departements Pharmazeutika der CIBA AG.).

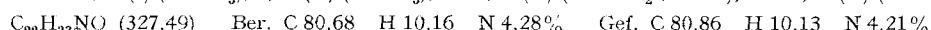
¹⁵⁾ Die Smp. sind im Flüssigkeitsbad bestimmt und nicht korrigiert. Alle IR.-Spektren wurden mit einem PERKIN-ELMER-double-beam-Instrument, Mod. 221, in Methylenchlorid aufgenommen. Die optischen Drehungen wurden in einem 1-dm-Rohr in Chloroform bei den Hg-Linien bestimmt und der $[\alpha]_D$ -Wert durch Extrapolation ermittelt. Die NMR.-Spektren wurden mit einem VARIAN-Spektrographen HA-100 bzw. A-60, wenn nicht anders angegeben in deuterierter Chloroform, aufgenommen. Die Buchstaben (s), (d) und (m) stehen für Singlett, Dublett und Multiplett; in Klammern ist die wahrscheinlichste Zuordnung angegeben.

bei $\delta = 1,02$ (s) (19-CH₃), 1,29 (s) (21-CH₃), 2,02 (s) (-OCO-CH₃), 4,05 (m) (-O-CH₂-CH₂-O-), 4,59 (m) (3-CH) und 5,38 (m) (6-CH).

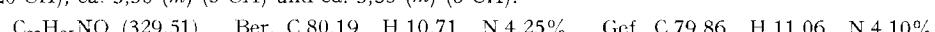


3 β -Hydroxy-18-aminomethyl-20,20-äthylendioxy- Δ^5 -pregnen (IX). Zu einer auf -5° abgekühlten Suspension von 2,00 g Lithiumaluminiumhydrid in 200 ml abs. Tetrahydrofuran wurde unter Röhren eine Lösung von 4,00 g Cyanoketal VIII in 200 ml abs. Tetrahydrofuran getropft und das Gemisch 4 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann kühlte man auf ca. -10° ab, tropfte unter Röhren vorsichtig 10 ml ges. Natriumsulfat-Lösung zu, versetzte die Mischung mit 50 g wasserfreiem Natriumsulfat, rührte weitere 10 Min., filtrierte von anorganischen Anteilen ab, wusch den Rückstand mit Tetrahydrofuran nach und dampfte das Filtrat im Wasserstrahlvakuum ein. Das so erhaltenen praktisch reine, bei 171–175° schmelzende Amin IX (3,64 g) wurde ohne Reinigung weiter umgesetzt. Zur Analyse gelangte eine dreimal aus Methanol/Äther umkristallisierte Probe von Smp. 175–176°. $[\alpha]_D^{20} = -29^\circ$ ($c = 0,377$). IR.-Spektrum: Banden u.a. bei: 3600, 1375, 1065, 1050 und 950 cm⁻¹. NMR.-Spektrum: Signale u.a. bei $\delta = 1,03$ (s) (19-CH₃), 1,34 (s) (21-CH₃), ca. 2,75 (m) (18a-CH), ca. 3,50 (m) (18a-CH und 3-CH), ca. 3,90 (m) (-O-CH₂-CH₂-O-) und 5,33 (m) (6-CH). $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{NO}_8$ (389,56) Ber. C 73,99 H 10,09% Gef. C 73,63 H 10,14%

3 β -Hydroxy-18a,20-imino- $\Delta^{5,20(\text{N})}$ -18-homopregnadien (X). Eine Lösung von 9,8 g Aminoketal IX in 225 ml 60-proz. Essigsäure wurde 20 Min. auf 100° erwärmt, nach dem Abkühlen auf Eiswasser gegossen, durch Zugabe von festem Kaliumhydroxid auf pH 10–11 eingestellt und mit Äther-Methylenchlorid-(5:1)-Gemisch extrahiert. Die organische Schicht wusch man mit Wasser neutral, extrahierte die Waschwässer mit Äther-Methylenchlorid nach, trocknete die Extrakte und dampfte sie im Wasserstrahlvakuum ein. Der Rückstand (8,2 g) lieferte nach Umlösen aus Methylenchlorid-Äther-Methanol 5,2 g reines α -Piperidin X, Smp. nach erneutem Umkristallisieren aus demselben Lösungsmittelgemisch konstant bei 239–241°. $[\alpha]_D^{20} = -35^\circ$ ($c = 0,449$). IR.-Spektrum: Banden u.a. bei: 3640, 1665, 1378, 1045 und 955 cm⁻¹. NMR.-Spektrum: Signale u.a. bei: $\delta = 1,02$ (s) (19-CH₃), 1,95 (m) (21-CH₃), ca. 3,50 (m) (18a-CH₂+3-CH), und 5,33 (m) (6-CH).



3 β -Hydroxy-18a,20 α -imino- Δ^5 -18-homopregnadien (XI). – a) Durch Reduktion mit Natriumborhydrid. Zu einer gerührten Lösung von 1,59 g X in 80 ml Methanol wurde bei 25° eine Lösung von 800 mg Natriumborhydrid in 8,0 ml Wasser gefügt. Das Gemisch wurde 3 Std. bei Raumtemperatur gerührt, dann auf 300 ml Wasser ausgetragen und 30 Min. gerührt. Der ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen, in einem Methylenchlorid-Chloroform-(1:1)-Gemisch, enthaltend ca. 1% Methanol, gelöst und die mit Natriumsulfat getrocknete Lösung im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Der kristalline Rückstand (1,50 g) lieferte nach Umkristallisation aus Methylenchlorid-Methanol/Äther 1,30 g reines Dihydroprodukt XI vom Smp. 215–217°. $[\alpha]_D^{20} = -27^\circ$ ($c = 1,015$). IR.-Spektrum: Banden u.a. bei: 3650, 1379, 1045 und 952 cm⁻¹. NMR.-Spektrum: Signale u.a. bei 0,97 und 1,03 (d) (21-CH₃), 1,02 (s) (19-CH₃), ca. 2,35 (m) (18a-CH₂ und 20-CH), ca. 3,50 (m) (3-CH) und ca. 5,35 (m) (6-CH).

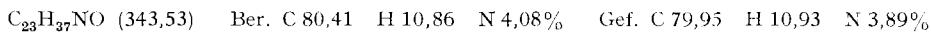


b) Durch katalytische Hydrierung. Eine Lösung von 500 mg X in 100 ml Methanol wurde mit 100 mg Platinoxid als Katalysator bis zur Aufnahme von 1 Mol-Äqu. Wasserstoff bei Normaldruck hydriert. Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung lieferte nach Eindampfen im Vakuum 500 mg farblose Kristalle. Das nach Dünnschichtchromatogramm einheitliche Produkt wurde nacheinander aus Methylenchlorid-Äther und Methanol-Methylenchlorid-Äther umkristallisiert, wobei 300 mg reines XI vom Smp. 209–210° anfielen. Die Verbindung ist nach Misch-Smp., NMR.- und IR.-Spektrum, wie auch $[\alpha]_D^{20} = -25^\circ$ ($c = 0,983$) mit dem unter a) hergestellten Präparat identisch.

3 β -Hydroxy- Δ^5 -18-homoconenin¹⁶⁾ (= 18-Homotafolin) (XIII). 10,40 g XI wurden zusammen mit 250 ml Ameisensäure-methylester in einem Bombenrohr 14 Std. auf 100° erwärmt. Die abgekühlte Lösung lieferte nach Eindampfen im Wasserstrahlvakuum 11,2 g rohe kristalline *N*-Formyl-Verbindung XII, die direkt reduziert wurde. Zu diesem Zwecke wurde eine Lösung der obigen Substanz in 560 ml abs. Tetrahydrofuran zu einer auf 0° abgekühlten Suspension von 8,00 g Lithiumaluminiumhydrid in 800 ml Tetrahydrofuran getropft und das Gemisch 5 Std. unter Rück-

¹⁶⁾ Zur Nomenklatur von Conessin-Derivaten vgl. [33].

fluss gekocht. Dann kühlte man auf -5° ab, setzte unter starkem Röhren tropfenweise 40 ml Wasser (Temperatur $< 10^\circ$) und anschliessend 50 g Natriumsulfat zu, filtrierte von anorganischen Anteilen ab, wusch den Rückstand mit Methylenchlorid nach und dampfte das Filtrat im Wasserstrahlvakuum ein. Der Rückstand (10,0 g) stellt praktisch reines β -Homolatifolin (XIII) dar. Zur Analyse wurde eine Probe zweimal aus Methylenchlorid-Aceton umkristallisiert: Smp. 166–167 $^\circ$ ¹⁷⁾. $[\alpha]_D^{20} = -11^\circ$ ($c = 0,743$). IR.-Spektrum: Banden u.a. bei: 3650, 1140, 1085, 1046 und 995 cm^{-1} . NMR.-Spektrum: Signale u.a. bei $\delta = 0,93$ und 1,03 (d) (21-CH₃), 0,97 (s) (19-CH₃), 2,16 (s) (N-CH₃), ca. 3,50 (m) (3-CH) und ca. 5,30 (m) (6-CH).



β -Acetoxy- Δ^5 -18-homoconenin (= O -Acetyl-18-homolatifolin) (XIV). Eine Lösung von 1,20 g 18-Homolatifolin (XIII) in 5 ml Pyridin wurde mit 5 ml Acetanhydrid versetzt. Nach 15 Std. Stehen bei Raumtemperatur wurde das Gemisch auf 0° abgekühlt, das überschüssige Anhydrid durch langsame Zugabe von 7 ml Methanol zerstört und das Lösungsmittel unter Zugabe von Toluol im Wasserstrahlvakuum abgedampft. Die Lösung des Rückstandes in Äther-Methylenchlorid-(4:1)-Gemisch wurde darauf zweimal mit je ca. 125 ml eiskaltem verd. Schwefelsäure ausgeschüttelt, mit Wasser neutralgewaschen, getrocknet und eingedampft. Das anfallende komplexe neutrale Gemisch (300 mg) wurde nicht weiter untersucht. Die sauren wässrigen Auszüge wurden bis zur basischen Reaktion mit eiskalter 2*N* Natriumhydroxid-Lösung versetzt und wie üblich mit Äther-Methylenchlorid aufgearbeitet. Das erhaltene Rohprodukt (940 mg) lieferte nach Umlösen aus Methylenchlorid-Äther 565 mg XIV vom Smp. 131–132 $^\circ$. Zur Analyse gelangte eine zusätzlich umkristallisierte, bei 135 $^\circ$ schmelzende Probe. $[\alpha]_D^{20} = -16^\circ$ ($c = 0,438$). IR.-Spektrum: Banden u.a. bei: 1735, 1240, 1143, 1090 und 1033 cm^{-1} . NMR.-Spektrum¹⁸⁾: Signale u.a. bei $\delta = 0,89$ und 1,00 (d) (21-CH₃), 1,00 (s) (19-CH₃), 1,92 (s) (OCO-CH₃), 2,10 (s) (N-CH₃), ca. 4,40 (m) (3-CH) und ca. 5,32 (m) (6-CH).



β -Tosyloxy- Δ^5 -18-homoconenin (XV). Eine Lösung von 9,00 g rohem 18-Homolatifolin (XIII) in 80 ml Pyridin wurde unter Kühlung bei $0-5^\circ$ mit 18,0 g p -Toluolsulfochlorid versetzt. Nach Stehen während 2 Std. bei 4° und 15 Std. bei 20° wurde das fest gewordene Gemisch mit Eis/Wasser verdünnt und auf ca. 1 1 2*N* Schwefelsäure/Eis gegossen. Nach zweimaliger Extraktion mit Äther wurde die saure wässrige Phase mit 2 1 2*N* Natronlauge/Eis (\rightarrow rot) basisch gestellt und zweimal mit Äther-Methylenchlorid-(4:1)-Gemisch extrahiert. Die mit Wasser gewaschenen und getrockneten Extrakte lieferten, nach Eindampfen im Wasserstrahlvakuum und zweimaligem Abdampfen mit Toluol, 12,62 g rohes XV als langsam kristallisierendes rötliches Öl, das dünnenschichtchromatographisch einheitlich war und ohne Reinigung für die nachfolgende Reaktion verwendet wurde. IR.-Spektrum: Banden u.a. bei: 1600, 1495, 1175, 1090, 960, 930 und 865 cm^{-1} .

β -Benzylamino- Δ^5 -18-homoconenin (XVI). 4,0 g rohes XV wurden in 20 ml frisch destilliertem Benzylamin gelöst und unter Stickstoff 20 Std. am Rückflusskühler gekocht (Badtemperatur: 200 $^\circ$). Im schwachen Vakuum wurden dann ca. 15 ml Benzylamin abdestilliert, der abgekühlte bräunliche Rückstand in 300 ml Äther aufgeschämmmt, der gebildete kristalline Niederschlag (Benzyltosylat) abfiltriert und das gelbe Filtrat in 6 Portionen mit insgesamt 11 Wasser, enthaltend 10 ml 2*N* Natronlauge, gewaschen. Die Waschwässer wurden mit 300 ml Äther nachextrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat getrocknet und im Rotationsverdampfer eingedampft. Den Rückstand dampfte man zwecks Entfernung überschüssigen Benzylamins dreimal mit je 100 ml Wasser im Rotationsverdampfer ein, setzte Äther zu, trocknete die Lösung mit Natriumsulfat und dampfte im Wasserstrahlvakuum ein. Das anfallende gelbliche Öl (6,20 g) wurde in 10 ml Petroläther gelöst und an 200 g basischem Aluminiumoxid (Akt. II) chromatographiert. Mit Petroläther-Toluol-Gemischen und mit reinem Toluol wurden insgesamt 2,073 g eines weiter nicht aufgetrennten Gemisches zweier isomerer Basen eluiert. Mit Toluol-Essigester-(95:5)-Gemisch folgten schliesslich 938 mg einheitliches kristallines XVI; nach Umlösen aus Methylenchlorid-Äther-Petroläther, Smp. 148–149 $^\circ$. $[\alpha]_D^{20} = +5^\circ$ ($c = 0,610$). IR.-Spektrum: Banden u.a. bei: 3050, 1495, 1140, 1110, 1090 und 1057 cm^{-1} . NMR.-Spektrum¹⁸⁾: Signale u.a. bei $\delta =$

¹⁷⁾ Bei erneutem Umkristallisieren wurde eine bei 155–157 $^\circ$ schmelzende Modifikation erhalten.

¹⁸⁾ Aufgenommen in Tetrachlorkohlenstoff.

0,89 und 0,95 (*d*) (21-CH₃), 0,95 (*s*) (19-CH₃), 2,05 (*s*) (N-CH₃), 3,70 (*s*) (Benzyl-CH₂), ca. 5,20 (*m*) (6-CH) und ca. 7,15 (*m*) (arom. H)¹⁹⁾.

C₃₀H₄₄N₂ (432,67) Ber. C 83,27 H 10,25 N 6,48% Gef. C 83,60 H 10,33 N 6,52%

3β-(N-Methyl-benzylamino)-Δ⁵-18-homoconenin (XVII). Eine Lösung von 782 mg XVI in 25 ml 98-proz. Ameisensäure und 20 ml 40-proz. Formaldehyd wurde 3 Std. auf 100° erwärmt. Die abgekühlte Lösung wurde auf Eis-Wasser gegossen, mit überschüssigem Kaliumhydroxid versetzt und zweimal mit Äther-Methylenchlorid-(4:1)-Gemisch extrahiert. Die organischen Lösungen wusch man mit Wasser, trocknete und dampfte im Wasserstrahlvakuum ein. Durch Umkristallisieren des Rohproduktes (800 mg) aus Äther-Aceton wurden 550 mg XVII vom Smp. 109–110° erhalten. Aus der Mutterlauge konnten weitere 32 mg desselben Produktes gewonnen werden. Nach erneutem Umkristallisieren Smp. 115°. IR.-Spektrum: Banden u.a. bei: 1495, 1175, 1075 und 1025 cm⁻¹.

C₃₁H₄₆N₂ (446,69) Ber. C 83,35 H 10,38% Gef. C 83,46 H 10,56%

Die Verbindung (529 mg), gelöst in 40 ml abs. Äther, lieferte beim Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff ein kristallines, über 300° schmelzendes, leicht hygroskopisches *Bis-hydrochlorid*, das ohne Reinigung für die nachfolgende Hydrogenolyse verwendet wurde.

Hydrogenolyse des Bis-hydrochlorids von XVII. Eine Lösung von 510 mg im Vakuum getrocknetem Bis-hydrochlorid von XVII in 40 ml Äthanol wurde unter Zugabe von 200 mg eines 5-proz. Palladium-Kohle-Katalysators bis zur Aufnahme eines Mol-Äqu. Wasserstoff hydriert. Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung wurde im Rotationsverdampfer eingedampft, der Rückstand in Wasser gelöst, die Lösung mit überschüssigem Kaliumhydroxid versetzt und dreimal mit Äther extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand (362 mg) wurde in 15 ml 98-proz. Ameisensäure gelöst und unter Zugabe von 10 ml 40-proz. Formaldehyd 3 Std. auf 105° erwärmt. Die abgekühlte Lösung goss man auf Eis/Wasser, setzte überschüssiges Kaliumhydroxid zu, extrahierte dreimal mit Äther, trocknete und dampfte im Wasserstrahlvakuum ein. Der Rückstand (397 mg) bestand nach Dünnschichtchromatogramm aus drei Verbindungen. Er wurde in Petroläther-Toluol-(1:1)-Gemisch gelöst und an 40facher Gewichtsmenge basischen Aluminiumoxids (Akt. II) chromatographiert. Mit dem gleichen Lösungsmittelgemisch wurden 113 mg rohes Ausgangsprodukt XVII (nach Umlösen aus Äther-Aceton: Smp. 106–107°) eluiert. Die nachfolgenden, mit Toluol und Toluol-Essigester-Gemischen eluierten Fraktionen enthielten ein bei 110–111° schmelzendes Gemisch (214 mg), das nach NMR.-Spektrum aus ungefähr gleichen Teilen von 18-Homoconessin (XVIII) und der Di-hydroverbinding XIX bestand. Zwecks Vereinheitlichung wurde es in 20 ml Eisessig und in Gegenwart von 100 mg Platinoxid-Katalysator hydriert. Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung wurde mit Wasser verdünnt, mit Kaliumhydroxid alkalisch gestellt und zweimal mit Äther extrahiert. Die organischen Phasen wusch man mit Wasser, trocknete mit Natriumsulfat und dampfte im Wasserstrahlvakuum ein. Das Rohprodukt (202 mg) lieferte nach Umlösen aus Äther-Aceton 163 mg reines 3β-Dimethylamino-5α-18-homoconanin (XIX), das nach erneuter Umkristallisation konstant bei 119–120° schmolz. [α]_D²⁰ = +51° (c = 0,803). IR.-Spektrum: Banden u.a. bei: 1200, 1158, 1130, 1035 und 872 cm⁻¹. NMR.-Spektrum¹⁸⁾²⁰⁾: Signale u.a. bei δ = 0,73 (*s*) (19-CH₃), 0,89 und 0,95 (*d*) (21-CH₃), 2,07 (*s*) (N-CH₃) und 2,13 (*s*) (N(C₂H₅)₂).

C₂₅H₄₄N₂ (372,62) Ber. C 80,58 H 11,90 N 7,52% Gef. C 80,85 H 11,85 N 7,47%

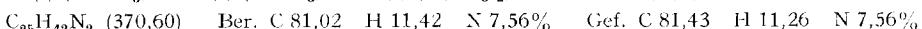
*18-Homoconessin (XVII)*²¹⁾. Eine Lösung von 1,131 g XVI in 60 ml Methylenchlorid wurde innert 2 Min. tropfenweise mit 11,60 ml einer 0,338 M Lösung (= 1,50 Äqu.) von N-Chlorsuccinimid in Methylenchlorid versetzt. Das Gemisch wurde 3 Std. bei Raumtemperatur gerührt, dann mit Äther verdünnt und mit verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Die Waschwässer extrahierte man mit Äther-Methylenchlorid-(5:1)-Gemisch nach, trocknete die organischen Lösungen und dampfte sie im Wasserstrahlvakuum (Badtemp. 35–40°) ein.

¹⁹⁾ Die chemische Verschiebung der C-19-, Benzyl-CH₂, 6-CH- und der aromatischen Protonen ist mit derjenigen entsprechender Protonen im 3β-Benzylamino-Δ⁵-cholesten praktisch identisch.

²⁰⁾ Die gemessene chemische Verschiebung der (19-CH₃)-Gruppe stimmt mit dem berechneten Wert (Vergleich: 3β-Dimethylamino-5α-cholestane) überein.

²¹⁾ Vgl. auch oben.

Der Rückstand (1,31 g rohes amorphes *N*-Chlorderivat *XX*) wurde in 10 ml abs. Äthanol gelöst und mit 40 ml einer durch Auflösen von 450 mg Natrium in 45 ml abs. Äthanol hergestellten Natriumäthylat-Lösung versetzt. Bei 60° wurde dann im Rotationsverdampfer (partielles Wasserstrahlvakuum) die Hälfte des Lösungsmittels abgedampft. Man erwärme die Mischung 30 Min. auf 60° (Reaktion mit Kaliumjodid-Stärke-Papier: negativ), kühlte auf ca. 10° ab, setzte 80 ml 2N Schwefelsäure zu und rührte über Nacht bei Raumtemperatur (zwecks Hydrolyse der intermediär gebildeten SCHIFF'schen Base *XI*). Nach Verdünnen mit Eiswasser setzte man überschüssiges Kaliumhydroxid zu, extrahierte zweimal mit Äther-Methylenchlorid-(5:1)-Gemisch, wusch die organischen Phasen viermal mit ca. 1/100 N Natronlauge, trocknete und dampfte im Wasserstrahlvakuum ein. Das rohe, langsam kristallisierende *3β*-Amino-*A5*-18-homoconenin (*XXII*) (950 mg) wurde direkt in 90 ml 98–100-proz. Ameisensäure gelöst und nach Zugabe von 60 ml 40-proz. Formaldehyd 3,5 Std. auf 100° erwärmt. Das abgekühlte Gemisch wurde mit Wasser verdünnt, unter Eiskühlung mit überschüssigem Kaliumhydroxid versetzt und zweimal mit Äther-Methylenchlorid-(5:1)-Gemisch extrahiert. Die Extrakte wusch man mit 2N Natronlauge und Wasser, trocknete und dampfte im Rotationsverdampfer ein. Der halbkristalline Rückstand (ca. 1,0 g) wurde in Petroläther-Toluol-(1:1)-Gemisch gelöst und an 30facher Gewichtsmenge basischen Aluminiumoxids (Akt. II) chromatographiert. Mit dem gleichen Lösungsmittelgemisch wurden 73 mg *XVII* eluiert. Aus den späteren Fraktionen (Toluol und Toluol-Essigester) wurden 820 mg *18-Homoconessin* (*XVII*) gewonnen, das nach Umlösungen aus Methylenchlorid-Äther-Aceton (491 mg) bei 115–116° schmolz. $[\alpha]_D^{20} = -4^\circ$ ($c = 0,612$). IR.-Spektrum: Banden u.a. bei: 1210, 1141, 1090, 1050, 1038, 995 und 970 cm^{-1} . Massenspektrum: Fragmente u.a. bei $m/e = 370$ (*M*), 355 ($M - \text{CH}_3$), 341 ($M - \text{C}_2\text{H}_5$?), 310 (355–($\text{CH}_3)_2\text{NH}$?), 271 (355–84) und 84 ($(\text{CH}_3)_2\text{N}^+ = \text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$). NMR.-Spektrum²²⁾²³⁾: Signale u.a. bei $\delta = 0,90$ und 0,97 (*d*) (21- CH_3), 0,93 (*s*) (19- CH_3), 2,08 (*s*) ($\text{N}-\text{CH}_3$), 2,16 (*s*) ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$) und ca. 5,23 (*m*) (6-CH).



Die Elementaranalysen, Spektralaufnahmen und Drehungsbestimmungen wurden in unseren Speziallaboratorien unter der Leitung der Herren Dres. W. PADOWETZ, R. F. ZÜRCHER, F. STUBER, H. FUHRER und H. HÜRZELEER ausgeführt.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] J. KALVODA, CH. MEYSTRE & G. ANNER, Helv. 49, 424 (1966).
- [2] M. LJ. MIHAJOVIĆ, J. FORŠEK, LJ. LORENC, Z. MAKSIMOVIĆ, H. FUHRER & J. KALVODA, Helv. 52, 459 (1969).
- [3] J. KALVODA, Helv. 51, 267 (1968).
- [4] R. GOUTAREL: «Les alcaloïdes stéroïdiques des Apocynacées», Herman, Paris 1964 (Band V der Serie: «Chimie des substances naturelles» von E. LEDERER).
- [5] R. HAINES, Trans. med. Soc. Bombay 4, 28 (1858); Pharmac. J. 26, 432 (1865).
- [6] H. WARNECKE, Ber. deutsch. chem. Ges. 19, 60 (1886); Arch. Pharmaz. 26, 248 (1888).
- [7] E. SPÄTH & O. HROMATKA, Ber. deutsch. chem. Ges. 63, 126 (1930).
- [8] S. SIDDIQUI & R. H. SIDDIQUI, J. Indian chem. Soc. 11, 787 (1934).
- [9] R. D. HAWORTH, J. MC. KENNA & N. SINGH, J. chem. Soc. 1949, 831.
- [10] E. J. COREY & W. R. HERTLER, J. Amer. chem. Soc. 80, 2903 (1958); 81, 5209 (1959); P. BUCHSCHACHER, J. KALVODA, D. ARIGONI & O. JEGER, ibid. 80, 2905 (1958); P. BUCHSCHACHER, Diss. ETH Zürich 1959; D. H. R. BARTON & A. N. STARRAT, J. chem. Soc. 1965, 2444.
- [11] J. A. MARSHALL & W. S. JOHNSON, J. Amer. chem. Soc. 84, 1485 (1962); G. STORK, S. D. DARLING, I. T. HARRISON & P. S. WHARTON, ibid. 84, 2019 (1962); W. NAGATA, T. TERASAWA & T. AOKI, Tetrahedron Letters 1963, 869.
- 22) Da die reine Verbindung in Tetrachlorkohlenstoff nur sehr schlecht löslich ist, wurden die angegebenen Werte dem Spektrum eines nicht einheitlichen Präparates entnommen. Zum Vergleich die Lage der entsprechenden Signale¹⁸⁾ bei *3β*-Dimethylamino-*A5*-cholesten: 0,94 (*s*) (19- CH_3), 2,16 (*s*) ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$) und 5,22 (*m*) (6-CH). Das Spektrum¹⁸⁾ von *3α*-Dimethylamino-*A5*-cholesten weist hingegen Signale bei $\delta = 0,975$ (*s*) (19- CH_3), 2,09 (*s*) ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$) und 5,13 (*m*) (6-CH) auf.
- 23) Die Lage der Signale in Tetrachlorkohlenstoff-Deuterochloroform-(1:1)-Gemisch: $\delta \approx 0,95$ (*s*) (19- CH_3), 0,96 und 1,03 (*d*) (21- CH_3), 2,17 (*s*) ($\text{N}-\text{CH}_3$), 2,26 (*s*) ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$) und 5,30 (*m*) (6-CH).

- [12] F. BUZZETTI, W. WICKI, J. KALVODA & O. JEGER, *Helv.* **42**, 388 (1959); R. PAPPO, *J. Amer. chem. Soc.* **81**, 1010 (1959).
- [13] J. HORA & V. ČERNÝ, *Coll. czechoslov. chem. Commun.* **26**, 2217 (1961).
- [14] M. E. WOLFF, J. F. KERWIN, F. F. OWINGS, B. B. LEWIS, B. BLANK, A. MAGNANI & V. GEORGIAN, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 4117 (1960).
- [15] A. UFFER, *Helv.* **39**, 1834 (1956).
- [16] M. M. JANOT, Q. KHUONG-HUU & R. GOUTAREL, *C. r. hebd. Séances Acad. Sci.* **254**, 1326 (1962).
- [17] a) S. SIDDIQUI & P. PILLAY, *J. Indian chem. Soc.* **9**, 553 (1932); **10**, 673 (1933); b) P. K. BHATTACHARYYA, B. D. KULKARNI, S. KANTHAMANI & C. R. NARAYANAN, *Chemistry & Ind.* **1962**, 1377.
- [18] a) S. SIDDIQUI, *Proc. Indian Acad. Sci. A*, **34**, 249 (1936); b) R. TSCHESCHE & A. C. ROY, *Chem. Ber.* **89**, 1288 (1956); c) F. X. JARREAU, Q. KHUONG-HUU & R. GOUTAREL, *Bull. Soc. chim. France* **1963**, 1861.
- [19] A. BERTHO, G. V. SCHUCKMANN & W. SCHOENBERGER, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **66**, 786 (1933).
- [20] M. M. JANOT, M. TROUNG-HO, Q. KHUONG-HUU & R. GOUTAREL, *Bull. Soc. chim. France* **1963**, 1977.
- [21] A. F. MARX, H. C. BECK, W. F. VAN DE WAARD & J. DE FLINES, *Steroids* **8**, 391, 421 (1966).
- [22] R. A. EDGREN, D. L. PETERSON, R. C. JONES, C. L. NAGRA, H. SMITH & A. HUGHES, *Recent Progr. Hormone Res.* **22**, 305 (1966); D. P. STRIKE, D. HERBST & H. SMITH, *J. med. Chemistry* **10**, 446 (1967); R. REES, D. P. STRIKE & H. SMITH, *ibid.* **10**, 783 (1967).
- [23] CH. MEYSTERE, K. HEUSLER, J. KALVODA, P. WIELAND, G. ANNER & A. WETTSTEIN, *Experientia* **17**, 475 (1961).
- [24] K. HEUSLER & J. KALVODA, *Angew. Chem.* **76**, 618 (1964); *ibid.*, Int. Edit. **3**, 525 (1964).
- [25] G. V. BADDELEY, H. CARPIO & J. A. EDWARDS, *J. org. Chemistry* **31**, 1026 (1966).
- [26] H. SMITH, G. H. HUGHES, G. H. DOUGLAS, D. HARTLEY, B. J. McLOUGHLIN, J. B. SIDDAL, G. R. WENDT, G. C. BUZBY, D. R. HERBST, K. W. LEDIG, J. R. McMENAMIN, T. W. PATTISON, J. SUIDA, J. TOKOLICS, R. A. EDGREN, A. B. A. JANSEN, B. GADSBY, D. H. R. WATSON & P. C. PHILLIPS, *Experientia* **19**, 394 (1963).
- [27] ROUSSEL-UCLAF, Fr. Pat. 1366728 (v. 8.6.1964); TAKEDA, Jap. Pat. 19541/68 (v. 23.8.1968); SCHERING AG., Holl. Pat. 6810203 (v. 21.1.1969).
- [28] A. KASAL & V. ČERNÝ, *Coll. czechoslov. chem. Commun.* **31**, 2759 (1966) **32**, 3733 (1967); R. VAN MOORSELAAR & S. J. HALKES, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* **88**, 737 (1969).
- [29] H. RIPPERGER, K. SCHREIBER & G. SNATZKE, *Tetrahedron* **21**, 1027 (1965).
- [30] Q. KHUONG-HUU, J. YASSI & R. GOUTAREL, *Bull. Soc. chim. France* **1963**, 2486.
- [31] A. BERTHO, *Liebigs. Ann. Chem.* **555**, 214 (1944).
- [32] H. FAVRE, R. D. HAWORTH, J. MC. KENNA, R. G. POWELL & G. H. WHITFIELD, *J. chem. Soc.* **1953**, 1115.
- [33] V. ČERNÝ & F. ŠORM, *Coll. czechoslov. chem. Commun.* **24**, 4015 (1959).
- [34] V. GEORGIAN, J. F. KERWIN & M. E. WOLFF, US. Pat. 3 152 120 (vom 6.10.64).
- [35] W. S. JOHNSON, V. J. BAUER & R. W. FRANCK, *Tetrahedron Letters* **1961**, 72; J. A. MARSHALL & W. S. JOHNSON, *J. org. Chemistry* **28**, 421 (1963).
- [36] J. H. PIERCE, H. C. RICHARDS, C. W. SHOPPEE, R. J. STEPHENSON & G. H. R. SUMMERS, *J. chem. Soc.* **1955**, 694.
- [37] A. BERTHO, *Liebigs. Ann. Chem.* **714**, 155 (1968).
- [38] R. D. HAWORTH & M. MICHAEL, *J. chem. Soc.* **1957**, 4973.