

Eine neuartige einfache Dreiring-Synthese

Klaus Annen*, Helmut Hofmeister, Henry Laurent, Arne Seeger und Rudolf Wiechert

Forschungslaboratorien der Schering AG, Berlin/Bergkamen,
Müllerstr. 170–178, D-1000 Berlin 65

Eingegangen am 19. Dezember 1977

Die Olefine $RR'C=CXY$, in denen X und Y elektronenanziehende Substituenten (CN oder CO_2R'') sind, lassen sich mit Nitromethan und Basen in guten Ausbeuten in die entsprechenden Cyclopropylverbindungen umwandeln. Mechanismus, sterischer Verlauf und Grenzen der Reaktion werden diskutiert.

A Novel, Simple Cyclopropane Synthesis

Olefins $RR'C=CXY$ in which X and Y are electron attracting substituents (CN or CO_2R''), can be transformed in good yields with nitromethane and bases into the corresponding cyclopropyl derivatives. The mechanism, steric course, and limits of the reaction are discussed.

Die bekanntesten Umwandlungsmethoden α,β -ungesättigter Carbonylverbindungen¹⁾ in die entsprechenden Cyclopropyl-Ketone verlaufen nach einem Additions-Eliminierungs-Mechanismus. Die oft benutzten Methylen-Synthone Trimethylsulfoxoniumjodid²⁾ und Diazomethan^{3–5)} enthalten mit dem Dimethylsulfoxid- bzw. Stickstoffmolekül hervorragende Fluchtgruppen, die im Eliminierungsschritt leicht ausgestoßen werden.

Obwohl Nitromethan in zahlreichen Michael-Additionsreaktionen als nucleophiler Reaktionspartner benutzt wird^{6–8)}, ist uns bisher kein Fall bekannt, in dem die Nitrogruppe unter Bildung eines Dreirings eliminiert wird. Die von Kocór et al.^{9,10)} durchgeführten, basenkatalysierten Reaktionen von Nitromethan mit $\Delta^{1,4,6}$ -Androstatrien-3-on oder $\Delta^{1,6}$ -Pregnenolonen lieferten lediglich Additionsprodukte mit α -konfigurierten Nitromethyl-Substituenten an C-1 bzw. C-16 der Steroidgerüste. Zwar wird durch die Einführung eines Bromatoms in die 2-Position des 17 β -Hydroxy-1,4,6-androstatrien-3-ons (1) eine ausbeuteschwache $1\alpha,2\alpha$ -Cyclopropan-Bildung mit Nitro-

¹⁾ H. Laurent und R. Wiechert in J. Fried und J. A. Edwards (Herausgeber), Organic Reactions in Steroid Chemistry, Vol. II, S. 53, Van Nostrand Reinhold Company, New York 1972.

²⁾ E. J. Corey und M. Chaykovsky, J. Am. Chem. Soc. **84**, 867 (1962).

³⁾ R. Wiechert und E. Kaspar, Chem. Ber. **93**, 1710 (1960).

⁴⁾ O. Schmidt, K. Prezewowsky, G. Schulz und R. Wiechert, Chem. Ber. **101**, 939 (1968).

⁵⁾ U. Mende, B. Radüchel, W. Skuballa und H. Vorbrüggen, Tetrahedron Lett. **1975**, 629.

⁶⁾ R.-B. Moffett und J. L. White, J. Org. Chem. **17**, 407 (1952).

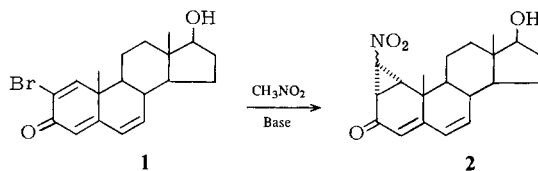
⁷⁾ M. E. Lewellyn und D. S. Tarbell, J. Org. Chem. **39**, 1407 (1974).

⁸⁾ M. Tanabe, B. Bigley-Sokolov und D. F. Crowe, Chem. Pharm. Bull. **23**, 2728 (1975).

⁹⁾ M. Kocór, M. Gumulka und T. Gynkowski, Bull. Acad. Polon. Sci., Ser. Sci. Chim. **21**, 721 (1973) [Chem. Abstr. **80**, 37366 (1974)].

¹⁰⁾ M. Kocór und W. Kroszczyński, Roczn. Chem. **43**, 783 (1969).

methan erreicht¹¹⁾, jedoch zeigt die Nitrogruppe in dieser Reaktion nur acidifizierende und keine Fluchtgruppeneigenschaften.



Behandelt man dagegen **8**¹²⁾ (Schema 1) in Methanol (oder *tert*-Butylalkohol) mit Nitromethan und Natriummethylat (oder Kalium-*tert*-butylat), so isoliert man in hohen Ausbeuten die Spiroverbindung **9a**, deren Entstehung man sich durch Michael-Addition des Nitromethan-Anions an die elektronenarme Doppelbindung mit anschließender Eliminierung der γ -ständigen Nitrogruppe unter Ringschluß erklären kann. Zur identischen Cyclopropanstruktur **9a** gelangt man in geringerer Ausbeute auch mit der Sulfoxoniummethylid-Methode²⁾.

Die im vorliegenden Falle unerwartet guten Fluchtgruppeneigenschaften der γ -ständigen Nitrogruppe lassen einen Reaktionsverlauf mit Radikalanionencharakter^{13–15)} vermuten. Diese Vermutung konnte jedoch bisher experimentell nicht bestätigt werden, da die Reaktion **8** \rightarrow **9a** weder durch Sauerstoffspülung noch durch Zugabe des starken Elektronenakzeptors *p*-Dinitrobenzol beeinflusst wurde. Naturgemäß bleibt die Aussagekraft dieser Experimente eingeschränkt, da man die intramolekulare Dreiringbildung, die über Radikalanionen verlaufen könnte, mit intermolekularen Elektronenübertragungsreaktionen konkurrieren läßt.

Während Nitrogruppen-Eliminierungen aus β -Position zu Carbonylfunktionen hinreichend bekannt sind^{16–21)}, treten Nitrogruppen-Substitutionen in γ -Positionen zu Carbonylgruppen bei der Reaktion von **8** nach **9a** erstmalig und unerwartet auf²²⁾. Überdies unterstreicht die je nach Substituent R mit 80–90prozentige Ausbeute verlaufende Cyclopropanierung von **3** nach **4**²³⁾, wie schwach die Fluchtgruppeneigenschaften der Nitrogruppe im Vergleich zu Brom ausgeprägt sind. Dennoch scheint angesichts des mißglückten Radikalnachweises und der kürzlich mitgeteilten²⁴⁾ ersten eindeutigen

¹¹⁾ M. Kocór und W. Kroszczyński, *Synthesis* **1976**, 813.

¹²⁾ Man isoliert nach der Knoevenagel-Kondensation kristallines, spektroskopisch einheitliches **8**. Es wird die *E*-Form vorliegen. Vgl. D. Bertin und L. Nedelec, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1962**, 1555; T. Hayashi, M. Igarashi, S. Hayashi und H. Midorikawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **38**, 2063 (1965).

¹³⁾ E. Steininger, *Angew. Chem.* **77**, 427 (1965); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **4**, 437 (1965).

¹⁴⁾ N. Kornblum, S. D. Boyd und N. Ono, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 2580 (1974).

¹⁵⁾ N. Kornblum, *Angew. Chem.* **87**, 797 (1965); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **14**, 734 (1975).

¹⁶⁾ M. C. Kloetzel, *J. Am. Chem. Soc.* **70**, 3571 (1948).

¹⁷⁾ W. Rüdiger und W. Klose, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 1177.

¹⁸⁾ J. W. Patterson und J. E. McMurry, *J. Chem. Soc. D* **1971**, 488.

¹⁹⁾ J. E. McMurry und J. Melton, *J. Org. Chem.* **38**, 4367 (1973).

²⁰⁾ D. Seebach, M. S. Hoekstra und G. Protschuk, *Angew. Chem.* **89**, 334 (1977); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **16**, 321 (1977).

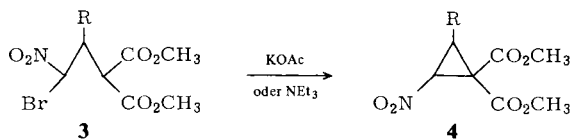
²¹⁾ C. Shin, Y. Yonezawa und J. Yoshimura, *Chem. Lett.* **1976**, 1063.

²²⁾ A. McKillop und R. J. Kobylecki, *Tetrahedron* **30**, 1365 (1974).

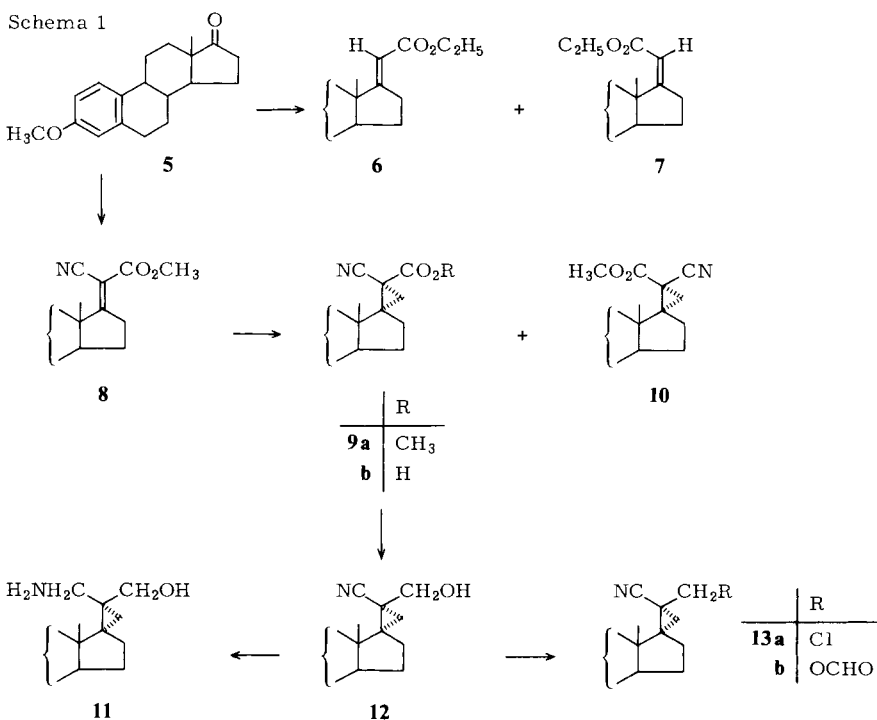
²³⁾ A. S. Sopova, V. V. Perekalin, O. I. Yurchenko und C. M. Arnautova, *Zh. Org. Khim.* **5**, 858 (1969) [*Chem. Abstr.* **71**, 38394k (1969)], [*Synthesis* **1971**, 560].

²⁴⁾ M. Benn und Adri C. M. Meesters, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 597.

nucleophilen Verdrängung einer Nitrogruppe (S_N2 -Reaktion!) die intramolekulare Substitution die beste Deutung dieses Resultates.



Geht man bei der Cyclopropanierung von reinem, *E*-konfiguriertem **8**¹²⁾ aus, verläuft die Reaktion sowohl an C-17 als auch an C-20 stereoselektiv. Der basenkatalysierte Angriff des Nitromethans an C-17 wird ebenso wie die nucleophilen Additionen an der Carbonylgruppe von 17-Ketosteroiden α -seitig erfolgen. Die Konfigurationszuordnung an C-20 läßt sich durch Kombination der analytischen Daten geeigneter Derivate bestimmen, die in den Schemata 1 und 2 aufgezeichnet sind.



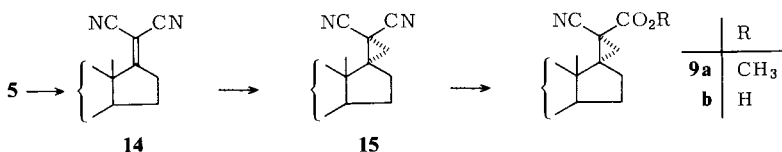
Nach der Reduktion von **9a** zu **12** verschiebt sich im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (in CDCl_3) die Signallage der angulären CH_3 -18-Gruppe lediglich um 0.03 ppm von $\delta = 1.11$ nach 1.08.

Verestert man die Hydroxylgruppe in **12** oder substituiert sie durch Chlor, so behält das Signal der CH_3 -18-Gruppe im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **13a** und **b** die unveränderte Lage bei $\delta = 1.08$.

Ersetzt man in **9a** die Methoxycarbonylgruppe durch eine Nitrilgruppe, wie in **15** (Schema 2) geschehen, so verändert sich die Signallage der CH_3 -18-Gruppe (in CDCl_3) ebenfalls kaum. Dieser Vergleich der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **9**, **12**, **13** und **15** weist darauf hin, daß von der Reaktionsfolge $9 \rightarrow 12 \rightarrow 13$ ein von der CH_3 -18-Gruppe abgewandter Substituent betroffen ist.

Im Gegensatz dazu scheiterten die Versuche, die Nitrilgruppe in **12** mit Chlorwasserstoff/Methanol in den Methylester oder durch alkalische Verseifung in die entsprechende Säure zu überführen. Die unterschiedliche Reaktivität der Nitrilgruppen in **15** (hergestellt durch Dreiring-Bildung an **14**, das seinerseits aus **5** durch Knoevenagel-Kondensation erhalten wird) zeigt sich auch in der alkalischen Verseifung zu **9b**, das mit Methyljodid/Natronlauge/Hexamethylphosphorsäuretriamid²⁵⁾ nur in den Monoester **9a** übergeführt wird. **9a** wird auf direktem Wege durch Behandlung von **15** mit Chlorwasserstoff/Methanol erhalten. In den ¹H-NMR-Spektren der genannten Reaktionsprodukte von **15** (in CDCl₃) bleibt die Signallage der angulären CH₃-18-Gruppe unverändert bei $\delta = 1.11$ (**9a**) bzw. 1.13 (**9b**).

Schema 2



Betrachtet man unter Berücksichtigung dieser ¹H-NMR-Daten das Molekülmodell von **9a**, so läßt sich die gehinderte Reaktivität der Nitrilgruppe nur mit der *S*-Konfiguration an C-20 erklären. Durch die Nachbarschaft der Methylgruppe an C-13 wird die Nitrilgruppe so stark abgeschirmt, daß unter den angegebenen Bedingungen keine Reaktionen an diesem Zentrum ablaufen. Lediglich die Reduktion von **12** mit Lithiumaluminiumhydrid liefert das Amin **11**. Im Gegensatz zu den Reaktionen der Alkoxy-carbonylgruppe in **9a** verschiebt sich das Signal der CH₃-18-Gruppe um 0.24 ppm zu $\delta = 0.90$.

Dieser indirekt geführte Beweis einer (2*S*)-Konfiguration in **9a** wird schließlich dadurch gesichert, daß man in der Mutterlauge von **9a** durch GC/MS-Kopplung das (2*R*)-konfigurierte Isomere **10** nachweisen kann. Im Vergleich zu **9a** ist im ¹H-NMR-Spektrum das Singulett der CH₃-18-Gruppe um 0.11 ppm zu tieferem Feld verschoben. Vergleichbare Signalverschiebungen beobachten wir bei den isomeren Estern **6** und **7**. Liegt das Signal der CH₃-18-Protonen im ¹H-NMR-Spektrum des *E*-konfigurierten **6** bei $\delta = 0.85$, verschiebt es sich im Spektrum des *Z*-konfigurierten **7** zu $\delta = 1.04$. Die (2*R*)-konfigurierte Verbindung **10** entsteht bei der Umsetzung des spektroskopisch einheitlichen **8** mit Nitromethan/Natriummethylat zu einem Anteil von 5–10%, wie man aus den GC/MS-Messungen der Mutterlauge abschätzen kann.

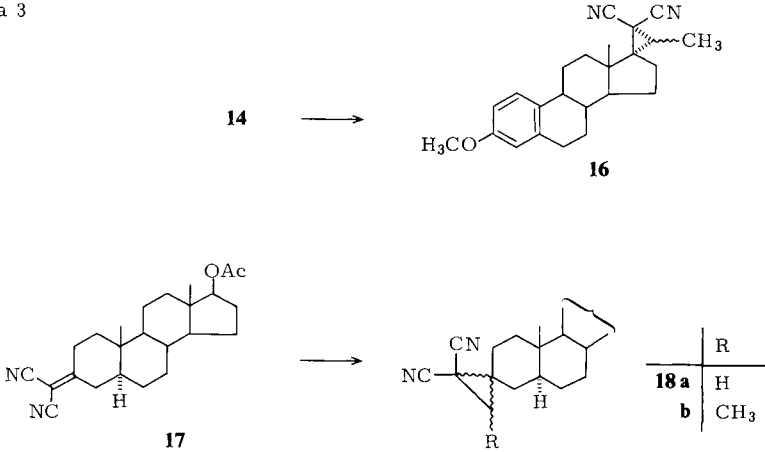
Die Dreiring-Bildung gelingt offenbar nur an sehr elektronenarmen Doppelbindungen, denn die α,β -ungesättigten Ester **6** und **7** und 17 β -Hydroxy-5 α -androstan-3-ylidenessigsäure-ethylester²⁶⁾ verhalten sich bei der Behandlung mit Nitromethan und Basen inert. Dagegen scheint die sterische Empfindlichkeit der Reaktion bezüglich des Reagenz nicht so stark ausgeprägt zu sein. Sowohl **17**²⁷⁾ als auch die weitaus stärker gehinderte Doppelbindung in **14** setzen sich mit Nitroethan glatt zu den methylsubstituierten Cyclopropanen **18** und **16** um.

²⁵⁾ J. E. Shaw, D. C. Kunerth und J. J. Sherry, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 689.

²⁶⁾ A. K. Bose und R. T. Dahill jr., *Tetrahedron Lett.* **1963**, 959.

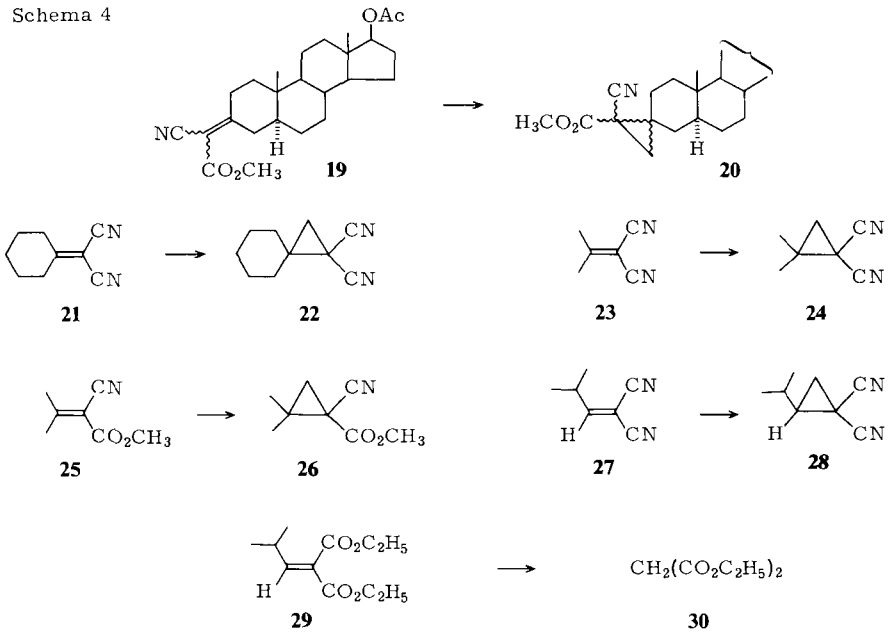
²⁷⁾ E. J. du Pont de Nemours and Company (Erf. R. E. Benson), US-Pat. 3235.571 (15. 2. 1966) [*Chem. Abstr.* **64**, 12764 (1966)].

Schema 3



Einige Anwendungsbeispiele der neuartigen Dreiring-Synthese in der acyclischen und cyclischen Reihe werden im Schema 4 beschrieben²⁸⁾.

Schema 4



Auffallend gut verlaufen die Cyclopropanierungen an den Olefinen, die mindestens eine Nitrilgruppe als Elektronenakzeptor aufweisen. Einen völlig andersartigen Reaktionsablauf stellt man fest, wenn die Nitrilgruppen in **27** durch zwei Ethoxycarbonyl-Gruppen ersetzt werden. Unter den üblichen Cyclopropanierungsbedingungen tritt

²⁸⁾ Die Ausbeuten wurden nicht optimiert.

in **29** eine Spaltung der Doppelbindung unter Eliminierung von Malonsäure-diethylester ein. Erst eine intensive Untersuchung dieses Reaktionstyps, verbunden mit einer gründlichen Analyse der Reaktionsprodukte, läßt gesicherte Aussagen über Verlauf und Mechanismus dieser Reaktion zu.

Den Herren *R. Droschinski* und *N. Gallus* danken wir sehr für die geschickte experimentelle Mitarbeit. Herrn Prof. Dr. *E. Winterfeldt* danken wir für wertvolle Diskussionsbeiträge.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Apparat nach Dr. Tottoli, unkorrigiert. – Optische Drehungen: bei 25°C in 0.5proz. Lösung in Chloroform. – NMR-Spektren: wenn nicht anders angegeben, Varian A 60 oder HA 100, in Deuteriochloroform, mit Tetramethylsilan als internem Standard. – IR-Spektren: getemperte KBr-Tabletten, Perkin-Elmer Modell 621. – UV-Spektren: Cary 14, in Methanol. – Massenspektren: Varian MAT CH 7A, 70 eV. Die Peakintensitäten der Molekül- bzw. Fragment-Ionen werden in %, bezogen auf den Basispeak (100%), angegeben.

Chromatographiert wurde an der 50–100fachen Menge Kieselgel nach der Gradientenmethode. Die Gaschromatographie erfolgte mit dem Gerät 2700 von Varian. Die Elementaranalysen wurden in unserem Fachbereich für Analytik und Qualitätskontrolle durchgeführt.

Unter üblicher Aufarbeitung ist zu verstehen: Die Lösung wird (evtl. nach Einengen) in Eis/Wasser gegossen. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, in Methylenchlorid gelöst, die Lösung gegebenenfalls mit verd. Essigsäure bzw. Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und bei 50°C i. Vak. eingedampft.

Umsetzung von 5 zu 6 und 7: Zu einer Suspension von 0.52 g 80proz. Natriumhydrid/Paraffinöl in 200 ml wasserfreiem Ethylenglycol-dimethylether tropft man bei 0°C 4.5 g Diethyl-ethoxy-carbonylmethanphosphonat (20 mmol) in 80 ml wasserfreiem Ethylenglycol-dimethylether. Nach beendeter Wasserstoffentwicklung wird auf 60°C erwärmt und 4.0 g Östron-methylether (14 mmol) zugegeben. Man erhitzt 22 h unter Rückfluß und arbeitet wie üblich auf. Nach Chromatographie mit 0–5% Aceton/Hexan Ausb. 5.4 g (96%) eines Gemisches aus **6** und **7**, das beim Stehenlassen zu einer kristallinen Masse erstarrt.

IR: 1705 (α,β -ungesätt. Ester), 1640 (C=C), 1605/1495 (Aromat), 1250 (O–C=O), 1030 cm^{-1} (C–O–C). – UV: $\lambda = 222$ ($\epsilon = 28000$), 273 (1640), 278 (2070), 287 nm (1940).

$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_3$ (354.5) Ber. C 77.93 H 8.55 O 13.54 Gef. C 77.91 H 8.42 O 13.73

(20E)-3-Methoxy-19-nor-1,3,5(10),17(20)-pregnatetraen-21-säure-ethylester (**6**): $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 0.85$ (s, 3H, CH_3 -18), 1.28 (t, $J = 7$ Hz, 3H, Ester- CH_3), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 4.16 (q, $J = 7$ Hz, 2H, Ester- CH_2), 6.63 (m, 1H, 4-H), 6.69 (dd, $J = 8$ und 2.5 Hz, 1H, 2-H), 7.18 (d, $J = 8$ Hz, 1H, 1-H).

(20Z)-3-Methoxy-19-nor-1,3,5(10),17(20)-pregnatetraen-21-säure-ethylester (**7**): $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 1.04$ (s, 3H, CH_3 -18), 1.28 (t, $J = 7$ Hz, 3H, Ester- CH_3), 4.16 (q, $J = 7$ Hz, 2H, Ester- CH_2), 5.64 (t, $J = 2$ Hz, 1H, 20-H), 6.63 (m, 1H, 4-H), 6.69 (dd, $J = 8$ und 2.5 Hz, 1H, 2-H), 7.18 (d, $J = 8$ Hz, 1H, 1-H).

(20E)-20-Cyan-3-methoxy-19-nor-1,3,5(10),17(20)-pregnatetraen-21-säure-methylester (**8**)²⁹⁾: 1.0 g Östron-methylether (3.5 mmol) werden in 15 ml Benzol, 5 ml Eisessig und 4.5 ml Cyanessigsäure-methylester (49.5 mmol) mit 0.45 g β -Alanin (5 mmol) 21 h bei 140°C an einem Wasserabscheider erhitzt. Man engt die Lösung i. Hochvak. ein und nimmt den Rückstand in Methylen-

²⁹⁾ Hergestellt nach *G. Haffer, U. Eder, G. Neef, G. Sauer* und *R. Wiechert*, Chem. Ber. **111**, 1533 (1978).

chlorid auf. Nach üblicher Aufarbeitung chromatographiert man mit 0–20% Aceton/Hexan. Ausb. 1.18 g (91%), Schmp. 157°C (aus Aceton/Hexan), $[\alpha]_D^{25} = +54^\circ$. — IR: 2220 (C≡N), 1730 (O—C=O), 1610/1500 (Aromat), 1240 cm^{-1} (O—C=O). — $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 1.04$ (s, 3H, CH_3 -18), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 3.82 (s, 3H, Ester- CH_3), 6.64 (m, 1H, 4-H), 6.70 (dd, $J = 8$ und 2.5 Hz, 1H, 2-H), 7.20 (d, $J = 8$ Hz, 1H, 1-H). — MS: $m/e = 365$ (M^+ , 100%); 350 (5); 267 (5); 227 (23); 214 (14); 199 (14); 186 (28); 173 (25); 171 (18); 160 (42); 159 (29); 147 (15). — UV: $\lambda = 232$ ($\epsilon = 19400$), 277 (2450), 287 nm (1970).

$\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ (365.5) Ber. C 75.59 H 7.45 O 13.13 Gef. C 75.57 H 7.55 O 13.33

(20S)-20-Cyan-3-methoxy-17,20-methylen-19-nor-1,3,5(10)-pregnatrien-21-säure-methylester (**9a**)

a) *Allgemeine Vorschrift, Methode A*: Eine Suspension von 6.0 g **8** (21.9 mmol) in 420 ml Methanol und 45 ml Nitromethan (840 mmol) wird 2 h bei 100°C mit 9.0 g Natriummethylat (166 mmol) gerührt. Man engt die Lösung ein und arbeitet wie üblich auf. Das Rohprodukt wird mit 0–15% Aceton/Hexan chromatographiert. Ausb. 5.3 g (85%) **9a**.

b) *Aus 15 mit Chlorwasserstoff/Methanol*: Eine Lösung von 2.0 g **15** (5.8 mmol) in 20 ml wasserfreiem Methanol und 5 ml wasserfreiem Methylenchlorid wird mit Chlorwasserstoff gesättigt und 6 h bei 100°C gerührt³⁰⁾. Man arbeitet wie üblich auf und kristallisiert aus Aceton/Hexan um. Ausb. 1.7 g (77%) **9a**.

c) *Aus 9b durch Veresterung*: Eine Lösung von 1.4 g **9b** (3.8 mmol) in 8.4 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid und 4.2 ml 25proz. Natronlauge wird nach 10 min mit 9.8 ml Methyljodid (156 mmol) versetzt und nochmals 10 min bei Raumtemp. gerührt. Nach der Eiswasserfällung und Filtrieren nimmt man den Rückstand in Essigester auf und arbeitet wie üblich auf. Präp. Schichtchromatographie (Chloroform/Aceton 8 : 2) ergibt 1.07 g (74%) **9a**. Schmp. 153°C (aus Aceton/Hexan), $[\alpha]_D^{25} = +120^\circ$. — IR: 2252 (C≡N), 1750 (O—C=O), 1610/1495 (Aromat), 1250 cm^{-1} (O—C=O). — $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 1.11$ (s, 3H, CH_3 -18), 1.72 d und 1.93 d ($J_{\text{AB}} = 5$ Hz, 2H, 17,20- CH_2), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 3.80 (s, 3H, Ester- CH_3), 6.64 (m, 1H, 4-H), 6.70 (dd, $J = 8$ und 2.5 Hz, 1H, 2-H), 7.18 (d, $J = 8$ Hz, 1H, 1-H). — MS: $m/e = 379$ (M^+ , 61%); 348 (4); 293 (7); 268 (100); 225 (8); 174 (64); 173 (34); 171 (49); 160 (16); 147 (78). — UV: $\lambda = 218$ ($\epsilon = 9050$), 229 (7320), 273 (1590), 278 (1810), 287 nm (1930).

$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_3$ (379.5) Ber. C 75.96 H 7.70 N 3.69 O 12.65

Gef. C 76.21 H 7.78 N 3.39 O 12.40

(20R)-20-Cyan-3-methoxy-17,20-methylen-19-nor-1,3,5(10)-pregnatrien-21-säure-methylester (**10**): Bei der chromatographischen Trennung von **9a** (Methode A) werden 450 mg eines Gemisches isoliert, dessen Mutterlauge neben **9a** und **8** die Verbindung **10** als Hauptkomponente enthält, wie man durch $^1\text{H-NMR}$ -Daten, Gaschromatographie und GC/MS-Direktkopplung nachweisen kann.

10: $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 1.22$ (s, 3H, CH_3 -18), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 3.80 (s, 3H, Ester- CH_3), 6.64 (m, 1H, 4-H), 6.70 (dd, $J = 8$ und 2.5 Hz, 1H, 2-H), 7.18 (d, $J = 8$ Hz, 1H, 1-H). — GC (7.5-m-Kapillarsäule, belegt mit OV 275, Säulentemp. 220°C, 0.8 at He): Retentionszeiten: **9a** 2.9 min; **10** 3.15 min und **8** 3.5 min (identisch mit authentischer Probe). — MS aus GC/MS-Direktkopplung (7.5-m-Kapillarsäule, belegt mit OV 275, Säulentemp. 230°C, 1.2 at He): $m/e = 379$ (M^+); 364; 348; 293; 268; 267; 227; 225; 186; 174; 173; 171; 160; 147 (100%); 128; 121; 115; 105; 91; 83; 79; 77; 59; 41 (identisch mit **9a**).

(20S)-20-Cyan-3-methoxy-17,20-methylen-19-nor-1,3,5(10)-pregnatrien-21-säure (**9b**)

a) *Durch Verseifung von 9a*: 800 mg **9a** (2.1 mmol) in 65 ml Methanol und 40 ml Methylenchlorid werden 1 h bei Raumtemp. mit einer Lösung von 400 mg Kaliumhydroxid (7.1 mmol) in 2 ml

³⁰⁾ Vgl. S. G. Davies und G. H. Whitham, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1976, 2280.

Wasser gerührt. Danach wird auf Wasser gegeben und mit Methylenchlorid gewaschen. Die wäßr. Phase wird mit konz. Salzsäure angesäuert und mehrfach mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Extrakte werden mit Wasser gewaschen und wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 603 mg (78%) **9b**.

b) *Durch Verseifung von 15*: Eine Suspension von 2.0 g **15** (5.8 mmol) in 80 ml Ethylenglycol und 80 ml 40proz. Kalilauge wird 16 h bei 110°C gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt analog a). Ausb. 1.4 g (66%) **9b**, Schmp. 174°C (aus Aceton/Hexan), $[\alpha]_D^{25} = +101^\circ$. – IR: 3250 (CO₂H), 2250 (C≡N), 1750 (O–C=O), 1610/1505 cm⁻¹ (Aromat). – ¹H-NMR: δ = 1.13 (s, 3H, CH₃-18), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 6.64 (m, 1H, 4-H), 6.70 (dd, J = 8 und 2.5 Hz, 1H, 2-H), 7.18 (d, J = 8 Hz, 1H, 1-H). – MS: m/e = 365 (M⁺, 44%), 321 (22); 293 (9); 268 (78); 225 (14); 186 (19); 174 (81); 171 (49); 166 (41); 147 (100). – UV: λ = 219 (ε = 8630), 229 (7160), 273 (1530), 278 (2030), 287 nm (1900).

C₂₃H₂₇NO₃ (365.5) Ber. C 75.59 H 7.45 N 3.85 O 13.13
Gef. C 75.30 H 7.53 N 3.51 O 13.48

(20S)-20-(Hydroxymethyl)-3-methoxy-17,20-methylen-19-nor-1,3,5(10)-pregnatrien-21-nitril (**12**): 500 mg Natriumborhydrid (13.2 mmol) in 10 ml wasserfreiem Diethylenglycol-dimethylether werden mit 1.1 g Lithiumbromid (13 mmol) 30 min bei Raumtemp. und nach Zugabe von 1.0 g **9a** (2.6 mmol) 1 h bei 100°C gerührt. Man arbeitet wie üblich auf und chromatographiert das Rohprodukt mit 0–25% Aceton/Hexan. Ausb. 655 mg (71%), Schmp. 196°C (aus Aceton/Hexan), $[\alpha]_D^{25} = +42^\circ$. – IR: 3450 (OH), 2230 (C≡N), 1610/1500 cm⁻¹ (Aromat). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.74 d und 1.60 d (J_{AB} = 5 Hz, 2H, 17,20-CH₂), 1.08 (s, 3H, CH₃-18), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 3.85 d und 3.50 d (J_{AB} = 12 Hz, 2H, CH₂O), 6.64 (m, 1H, 4-H), 6.69 (dd, J = 8 und 2.5 Hz, 1H, 2-H), 7.20 (d, J = 8 Hz, 1H, 1-H); ([D₅]Pyridin): δ = 0.76 d und 1.54 d (J_{AB} = 5 Hz, 2H, 17,20-CH₂), 1.14 (s, 3H, CH₃-18), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 3.67 d und 4.04 d (J_{AB} = 12 Hz, 2H, CH₂O), 6.78 (m, 1H, 4-H), 6.84 (dd, J = 8 und 2.5 Hz, 1H, 2-H), 7.24 (d, J = 8 Hz, 1H, 1-H). – MS: m/e = 351 (M⁺, 28%); 293 (6); 268 (100); 225 (9); 221 (6); 174 (53); 173 (25); 160 (18); 159 (13); 147 (89).

C₂₃H₂₉NO₂ (351.5) Ber. C 78.60 H 8.32 N 3.99 Gef. C 78.36 H 8.54 N 4.33

(20S)-20-(Aminomethyl)-3-methoxy-17,20-methylen-19-nor-1,3,5(10)-pregnatrien-21-ol (**11**): 500 mg **12** (1.4 mmol) in 15 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden bei 0°C portionsweise mit 500 mg Lithiumaluminiumhydrid (37.9 mmol) versetzt und 4.5 h bei Raumtemp. gerührt. Unter Eiskühlung wird eine gesättigte Ammoniumsulfat-Lösung³¹⁾ hinzugefügt. Das ausgefallene Ammoniumaluminiumsulfat wird abfiltriert und mit Methylenchlorid ausgewaschen. Die vereinigten organischen Lösungen werden über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt. Ausb. 420 mg (83%), Schmp. 180°C (aus Methanol/Hexan), $[\alpha]_D^{25} = +40.5^\circ$ (Pyridin). – IR: 3360/3300 (OH/NH₂), 1615/1510 (Aromat), 1245/1040 cm⁻¹ (C–O–C). – ¹H-NMR ([D₅]Pyridin): δ = 0.90 (s, 3H, CH₃-18), 2.98 d und 3.40 d (J_{AB} = 14 Hz, 2H, CH₂NH₂), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 3.68 d und 4.16 d (J_{AB} = 12 Hz, 2H, CH₂O), 6.68 (m, 1H, 4-H), 6.86 (dd, J = 8 und 2.5 Hz, 1H, 2-H), 7.26 (d, J = 8 Hz, 1H, 1-H). – MS: m/e = 355 (M⁺, 6%); 338 (18); 268 (98); 227 (9); 174 (45); 173 (30); 171 (28); 160 (19); 159 (11); 147 (100). – UV: λ = 218 (ε = 8720), 229 (6920), 273 (1580), 278 (2010), 287 nm (1870).

C₂₃H₃₃NO₂ (355.5) Ber. C 77.70 H 9.36 N 3.94 Gef. C 77.43 H 9.60 N 4.23

(20S)-20-(Chlormethyl)-3-methoxy-17,20-methylen-19-nor-1,3,5(10)-pregnatrien-21-nitril (**13a**): 20 ml auf 10°C abgekühltes Hexamethylphosphorsäuretriamid werden nach Zugabe von 2.6 ml Thionylchlorid (35.5 mmol) 30 min gerührt. Man fügt 800 mg **12** (2.3 mmol) hinzu und rührt

³¹⁾ R. B. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, K. Heusler und W. M. McLamore, J. Am. Chem. Soc. **74**, 4223 (1952).

2 h bei 10°C weiter. Nach Eiswasserfällung und üblicher Aufarbeitung engt man i. Vak. ein und erhält 860 mg Rohprodukt. Präp. Schichtchromatographie (Hexan/Essigester 7 : 3) ergibt 623 mg (73%) **13a**, Schmp. 217°C (aus Aceton/Hexan), $[\alpha]_D^{25} = +45.5^\circ$. – IR: 2220 (C≡N), 1610/1505 (Aromat), 1245 cm^{-1} (C–O–C). – ¹H-NMR: $\delta = 1.08$ (s, 3H, CH₃-18), 0.81 d und 1.73 d ($J_{AB} = 6$ Hz, 2H, 17,20-CH₂), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 3.34 d und 3.80 d ($J_{AB} = 12$ Hz, 2H, CH₂Cl), 6.64 (m, 1H, 4-H), 6.69 (dd, $J = 8$ und 2.5 Hz, 1H, 2-H), 7.18 (d, $J = 8$ Hz, 1H, 1-H). – MS: $m/e = 369/371$ (M⁺, 1Cl, 25/9%); 334 (60); 268 (53); 240 (4); 225 (6); 174 (37); 173 (66); 160 (16); 147 (100). – UV: $\lambda = 218$ ($\epsilon = 8600$), 228 (7060), 273 (1500), 278 (2000), 287 nm (1900).

C₂₃H₂₈ClNO (369.9) Ber. C 74.68 H 7.63 Cl 9.58 N 3.79

Gef. C 74.39 H 7.83 Cl 9.47 N 3.60

(20S)-20-(Formyloxymethyl)-3-methoxy-17,20-methylen-19-nor-1,3,5(10)-pregnatrien-21-nitril (**13b**): Eine Suspension von 500 mg **12** (1.4 mmol) in 50 ml konz. Ameisensäure wird 3 h bei 110°C gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung engt man i. Vak. ein. Ausb. 523 mg (96%), Schmp. 170°C (aus Aceton/Hexan), $[\alpha]_D^{25} = +47^\circ$. – IR: 2230 (C≡N), 1725 (O–C=O), 1610/1495 (Aromat), 1260 cm^{-1} (O–C=O). – ¹H-NMR: $\delta = 0.86$ d und 1.70 d ($J_{AB} = 6$ Hz, 2H, 17,20-CH₂), 1.08 (s, 3H, CH₃-18), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 4.02 d und 4.44 d ($J_{AB} = 12$ Hz, 2H, 20-CH₂O), 6.65 (m, 1H, 4-H), 6.71 (dd, $J = 8$ und 2.5 Hz, 1H, 2-H), 7.20 (d, $J = 8$ Hz, 1H, 1-H), 8.12 (s, 1H, CHO). – UV: $\lambda = 219$ (8490), 229 (6840), 273 (1520), 279 (2010), 287 nm (1910).

C₂₄H₂₉NO₃ (379.5) Ber. C 75.96 H 7.70 N 3.69 Gef. C 75.85 H 7.97 N 3.56

(3-Methoxy-1,3,5(10)-östratrien-17-yliden)malononitril (**14**): Eine Lösung von 12.0 g **5** (42.2 mmol) in 150 ml Benzol und 40 ml Eisessig werden mit 15.0 g Malononitril (227 mmol) und 4.5 g β-Alanin (50 mmol) 17 h am Wasserabscheider erhitzt. Nach der Eiswasserfällung wird analog **8** aufgearbeitet und das Rohprodukt mit 0–15% Aceton/Hexan chromatographiert. Ausb. 13.16 g (93%), Schmp. 190°C (aus Aceton/Hexan), $[\alpha]_D^{25} = +50^\circ$. – IR: 2240 (C≡N), 1605/1495 (Aromat), 1255 cm^{-1} (C–O–C). – ¹H-NMR: $\delta = 1.06$ (s, 3H, CH₃-18), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 6.61 (m, 1H, 4-H), 6.67 (dd, $J = 8$ und 2.5 Hz, 1H, 2-H), 7.17 (d, $J = 8$ Hz, 1H, 1-H). – MS: $m/e = 332$ (M⁺, 100%); 304 (11); 227 (13); 199 (10); 186 (18); 173 (26); 171 (15); 160 (87); 147 (17); 145 (20). – UV: $\lambda = 232$ ($\epsilon = 19300$), 242 (15800), 278 (2260), 281 (2100), 287 nm (1950).

C₂₂H₂₄N₂O (332.4) Ber. C 79.49 H 7.28 N 8.43 Gef. C 79.70 H 7.32 N 8.26

20-Cyan-3-methoxy-17,20-methylen-19-nor-1,3,5(10)-pregnatrien-21-nitril (**15**)

a) *Allgemeine Vorschrift, Methode B*: Eine Suspension von 2.0 g **14** (16 mmol) in 140 ml *tert*-Butylalkohol und 15.2 ml Nitromethan (283.7 mmol) werden unter Stickstoff mit 3.2 g Kalium-*tert*-butylat (28.5 mmol) 1.5 h bei 100°C gekocht. Nach Einengen arbeitet man wie üblich auf und chromatographiert das Rohprodukt mit 0–15% Aceton/Hexan. Ausb. 1.61 g (77%) **15**, Schmp. 233–235°C (aus Aceton/Hexan).

b) *Cyclopropanierung mit Trimethylsulfoxonium-iodid*: 1.0 g Trimethylsulfoxonium-iodid (4.5 mmol) und 120 mg 80proz. Natriumhydrid werden als Suspension 2 h und nach Zugabe von 1.2 g **14** (3.6 mmol) 54 h bei Raumtemp. gerührt. Nach der üblichen Aufarbeitung und präp. Schichtchromatographie (Chloroform/Aceton 8 : 2) erhält man 865 mg (69%) **15**, Schmp. 229 bis 233°C (aus Aceton/Hexan). – IR: 2250 (C≡N), 1605/1495 (Aromat), 1280/1255 cm^{-1} (C–O–C). – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 1.12$ (s, 3H, CH₃-18), 1.58 d und 2.08 d ($J_{AB} = 6$ Hz, 2H, 17,20-CH₂), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 6.65 (m, 1H, 4-H), 6.71 (dd, $J = 8$ und 2.5 Hz, 1H, 2-H), 7.19 (d, $J = 8$ Hz, 1H, 1-H); ([D₅]Pyridin): $\delta = 1.00$ (s, 3H, CH₃-18), 1.72 d und 2.12 d ($J_{AB} = 6$ Hz, 2H, 17,20-CH₂), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 6.78 (m, 1H, 4-H), 6.85 (dd, $J = 8$ und 2.5 Hz, 1H, 2-H), 7.22 (d, $J = 8$ Hz, 1H, 1-H). – MS: $m/e = 346$ (M⁺, 64%), 268 (58); 240 (14); 225 (15); 211 (12); 186 (11);

174 (100); 173 (33); 160 (20); 147 (60). — UV: $\lambda = 220$ ($\epsilon = 7790$), 229 (6420), 279 (1820), 287 nm (1720).

$C_{23}H_{26}N_2O$ (346.5) Ber. C 79.73 H 7.56 N 8.09 Gef. C 79.54 H 7.82 N 7.97

20-Cyan-17,20-ethyliden-3-methoxy-19-nor-1,3,5(10)-pregnatrien-21-nitril (**16**): Eine Suspension von 1.0 g **14** (3 mmol) in 70 ml *tert*-Butylalkohol und 8 ml Nitroethan (112 mmol) wird mit 1.6 g Kalium-*tert*-butylat (14.2 mmol) 5.5 h bei 100°C gerührt. Nach der essigsäuren Eiswasserfällung wird wie üblich aufgearbeitet. Kristallisation des Rohproduktes liefert 372 mg (34%) **16**, Schmp. 150–152°C (aus Methanol/Wasser), $[\alpha]_D^{25} = +95^\circ$. — IR: 2140 (C \equiv N), 1605/1500 (Aromat), 1240/1040 cm^{-1} (C–O–C). — ¹H-NMR: $\delta = 1.14$ (s, 3H, CH₃-18), 1.33 (d, $J = 6$ Hz, 3H, CH₃), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 6.65 (m, 1H, 4-H), 6.70 (dd, $J = 8$ und 2.5 Hz, 1H, 2-H), 7.18 (d, $J = 8$ Hz, 1H, 1-H). — MS: $m/e = 360$ (M⁺, 9%); 284 (100); 268 (15); 227 (10); 199 (56); 186 (30); 174 (31); 173 (20); 160 (37); 147 (26). — UV: $\lambda = 219$ ($\epsilon = 8670$), 229 (7260), 278 (2220), 287 nm (2080).

$C_{24}H_{28}N_2O$ (360.5) Ber. C 79.74 H 8.09 N 7.75 Gef. C 79.51 H 8.35 N 7.44

17 β -Acetoxy-spiro[5 α -androstan-3,1'-cyclopropan]-2',2'-dicarbonitril (**18a**): 1.5 g **17** (2.7) (3.9 mmol) werden als Suspension in 105 ml *tert*-Butylalkohol und 11.4 ml Nitromethan (212.8 mmol) mit 2.4 g Kalium-*tert*-butylat (21.4 mmol) nach Variante B der allgemeinen Cyclopropanierungsvorschrift umgesetzt und aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird mit 0–15% Aceton/Hexan chromatographiert. Ausb. 1.14 g (73%), Schmp. 256–258°C (aus Aceton/Hexan), $[\alpha]_D^{25} = -9^\circ$. — IR: 2250 (C \equiv N), 1735/1250 (O–C=O), 1030 cm^{-1} (C–O–C). — ¹H-NMR: $\delta = 0.79$ (s, 3H, CH₃-18), 0.89 (s, 3H, CH₃-19), 2.02 (s, 3H, OAc), 4.62 (m, 1H, 17 α -H). — MS: $m/e = 394$ (M⁺, 16%); 352 (25); 334 (100); 319 (24); 256 (29); 215 (12); 201 (15); 173 (32); 159 (16); 147 (27).

$C_{25}H_{34}N_2O_2$ (394.6) Ber. C 76.10 H 8.69 N 7.10 Gef. C 75.98 H 8.92 N 6.80

17 β -Acetoxy-3'-methyl-spiro[5 α -androstan-3,1'-cyclopropan]-2',2'-dicarbonitril (**18b**): Nach Variante B der allgemeinen Cyclopropanierungsvorschrift wird eine Suspension von 1.0 g **17** (2.6 mmol) in 70 ml *tert*-Butylalkohol mit 8 ml Nitroethan (112 mmol) und 1.6 g Kalium-*tert*-butylat (14.2 mmol) umgesetzt und aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird mit 0–15% Aceton/Hexan chromatographiert. Ausb. 586 mg (54%), Schmp. 300°C (aus Aceton/Hexan), $[\alpha]_D^{25} = -21^\circ$. — IR: 2240 (C \equiv N), 1740/1250 (O–C=O), 1030 cm^{-1} (C–O–C). — ¹H-NMR ([D₅]Pyridin): $\delta = 0.74$ (s, 3H, CH₃-18), 0.81 (s, 3H, CH₃-19), 2.02 (s, 3H, OAc), 4.78 (m, 1H, 17 α -H). — MS: $m/e = 408$ (M⁺, 29%); 366 (30); 348 (100); 333 (18); 274 (15); 256 (76); 241 (15); 173 (27); 161 (14); 159 (15); 147 (31).

$C_{26}H_{36}N_2O_2$ (408.6) Ber. C 76.43 H 8.88 N 6.86 Gef. C 76.30 H 8.98 N 6.95

17 β -Acetoxy-2'-cyan-spiro[5 α -androstan-3,1'-cyclopropan]-2'-carbonsäure-methylester (**20**): Eine Suspension von 1.0 g 17 β -Acetoxy-3-[cyan(methoxycarbonyl)methylen]-5 α -androstan (2.4 mmol) wird nach der allgemeinen Vorschrift, Variante A, umgesetzt. Nach Chromatographie des Rohproduktes mit 0–10% Aceton/Hexan isoliert man 551 mg (53%) **20**, Schmp. 174–176°C (aus Aceton/Hexan), $[\alpha]_D^{25} = -4^\circ$. — IR: 2240 (C \equiv N), 1740 (O–C=O), 1435 (C–H), 1260/1245 cm^{-1} (O–C=O). — ¹H-NMR: $\delta = 0.79$ (s, 3H, CH₃-18), 0.87 (s, 3H, CH₃-19), 2.02 (s, 3H, OAc), 3.80 bzw. 3.82 (s, 3H, Ester-CH₃), 4.58 (m, 1H, 17 α -H). — MS: $m/e = 427$ (M⁺, 38%), 367 (100); 352 (37); 316 (11); 274 (10); 256 (60); 241 (17); 173 (33); 159 (27); 147 (37).

$C_{26}H_{37}NO_4$ (427.6) Ber. C 73.03 H 8.72 N 3.28 Gef. C 72.84 H 8.93 N 3.56

Spiro[2.5]octan-1,1-dicarbonitril (**22**): 13.0 g Cyclohexylidenmalononitril (**21**)³²⁾ (89 mmol) werden nach der allgemeinen Cyclopropanierungsvorschrift, Methode B, umgesetzt. Das Rohpro-

³²⁾ B. B. Corson und R. W. Stroughton, J. Am. Chem. Soc. **50**, 2825 (1928); W. Parker und R. Ramage, J. Org. Chem. **28**, 1722 (1963).

dukt wird i. Wasserstrahlvak. destilliert. Ausb.²⁸⁾ 4.7 g (33%), Sdp. 135–137°C/10 Torr, Schmp. 56–58°C. – IR: 2950 (C–H), 2240 (C≡N), 1450 cm⁻¹ (C–H). – ¹H-NMR: δ = 1.66 (s, 2H, 2-H), 1.68 (s, 10H, C₃H₁₀). – MS: m/e = 160 (M⁺, 3%); 132 (6); 106 (10); 92 (18); 82 (49); 67 (100); 54 (17); 41 (23); 39 (12).

C₁₀H₁₂N₂ (160.2) Ber. C 74.97 H 7.55 N 17.48 Gef. C 75.00 H 7.89 N 17.23

2,2-Dimethyl-1,1-cyclopropanedicarbonitril (**24**): 20.0 g (1-Methylethyliden)malononitril (**23**)³³⁾ (434 mmol) werden nach der allgemeinen Cyclopropanierungsvorschrift, Methode B, umgesetzt. Das Rohprodukt wird i. Wasserstrahlvak. destilliert. Ausb.²⁸⁾ 2.4 g (10%), Sdp. 89–91°C/10 Torr, Schmp. 38–40°C (Lit.³⁴⁾ 39–39.5°C).

1-Cyan-2,2-dimethyl-1-cyclopropanecarbonsäure-methylester (**26**): 20.0 g **25**³⁵⁾ (157 mmol) werden nach der allgemeinen Cyclopropanierungsvorschrift, Variante B, umgesetzt. Das Rohprodukt wird über eine Vigreux-Kolonnen i. Hochvak. destilliert. Ausb.²⁸⁾ 4.2 g (19%), Sdp. 57–59°C/1 Torr. Die ¹H-NMR-Daten stimmen mit denen der Lit.³⁵⁾ überein.

2-Isopropyl-1,1-cyclopropanedicarbonitril (**28**): 20.0 g **27**³⁶⁾ (166.4 mmol) werden nach der allgemeinen Cyclopropanierungsvorschrift, Methode B, umgesetzt. Das Rohprodukt wird über eine Vigreux-Kolonnen destilliert. Ausb.²⁸⁾ 5.6 g (22%), Sdp. 86–88°C/14 Torr (Lit.³⁷⁾ 63 bis 65°C/0.1 Torr).

Malonsäure-diethylester aus **29**: 20.0 g **29**³⁶⁾ (93.3 mmol) werden nach der allgemeinen Cyclopropanierungsvorschrift, Methode B, umgesetzt. Das Rohprodukt wird i. Wasserstrahlvak. destilliert. Ausb. 5.8 g (40%). Malonsäure-diethylester (**30**).

³³⁾ A. C. Cope und K. E. Hoyle, J. Am. Chem. Soc. **63**, 733 (1941).

³⁴⁾ P. Boldt, L. Schulz und J. Eitzmüller, Chem. Ber. **100**, 1281 (1967); J. Bus, H. Steinberg und Th. J. de Boer, Monatsh. Chem. **98**, 1155 (1967).

³⁵⁾ D. E. Mc Greer, R. S. McDaniel und M. G. Vinje, Can. J. Chem. **43**, 1389 (1965).

³⁶⁾ Hergestellt nach A. C. Cope, C. M. Hofmann, C. Wyckoff und E. Hardenbergh, J. Am. Chem. Soc. **63**, 3452 (1941); E. Campaigne und R. L. Ellis, J. Org. Chem. **32**, 2372 (1967).

³⁷⁾ K. Tortschanoff, H. Kisch und O. E. Polansky, Liebigs Ann. Chem. **1975**, 449.