

51. Reduktive N-Alkylierung von Nortropan-Derivaten (Über Synthesen von 6-Alkoxy-tropan-Derivaten)

10. Mitteilung über Alkaloidsynthesen¹⁾

von **A. Lindenmann**

(22. I. 59)

In früheren Mitteilungen²⁾ dieser Reihe beschrieben wir die Herstellung von 6-Alkoxy-tropinen und ihrer Derivate, wobei wir, der ROBINSON'schen Tropinon-Synthese folgend, die durch SCHÖPF & LEHMANN³⁾ modifiziert wurde, Alkoxysuccindialdehyde mit Acetondicarbonsäure und primären Alkyl- oder Aralkylaminen unter zellmöglichen Bedingungen kondensierten. Hydrierung der erhaltenen 6-Alkoxy-tropinone führte je nach Wahl des Reduktionsmittels zu den entsprechenden 3 α - oder 3 β -6-Alkoxy-tropinen, die anschliessend verestert und mit Alkylhalogeniden quartärisiert wurden. In einer weiteren Arbeit⁴⁾ setzten wir die 6-Alkoxy-tropinone mit Hydroxylamin um und reduzierten die erhaltenen Oxime zu den 3 α - oder 3 β -6-Alkoxytropanylaminen, die anschliessend mit Säuren umgesetzt wurden und neue säureamidartige Tropan-Derivate ergaben.

Die erhaltenen 6-Alkoxytropanylamide und quartären 6-Alkoxytropanylester zeichneten sich zum Teil durch pharmakodynamische Eigenschaften⁵⁾ aus, die es wünschenswert erscheinen liessen, sich weiterhin mit diesen Verbindungen zu beschäftigen und nach einfachen Synthesemöglichkeiten zu suchen. In diesem Zusammenhang interessierte uns besonders das Problem der N-Alkylierung, und wir versuchten deshalb diese Methode zum Aufbau der Tropane aus den entsprechenden Nortropanen anzuwenden. Dies würde zugleich eine wesentliche Vereinfachung der Herstellung unserer Tropan-Derivate bedeuten, da von wenigen Grundverbindungen ausgehend, z. B. Nortropinon, 6-Methoxynortropinon und 6-Äthoxynortropinon, praktisch jedes N-Alkylnortropin-Derivat aufgebaut werden könnte.

Alkylierungen von Nortropinon und Nortropin mit Methyljodid sind aus der Literatur bekannt, doch verliefen sie unbefriedigend. So konnte MERLING⁶⁾ Tropin aus Nortropin nur in schlechter Ausbeute erhalten. In einer Patentschrift der Firma MERCK⁷⁾ findet sich eine Angabe, wonach bei der Umsetzung von Nortropinon-2-carbonsäure-äthylester mit Methyljodid direkt die quartäre Verbindung erhalten wurde.

Durch Kondensation von Succindialdehyd bzw. von Alkoxysuccindialdehyden mit Acetondicarbonsäure und Ammoniumchlorid oder Ammoniak erhielten wir Nortropinon⁸⁾ und die entsprechenden 6-Alkoxyntropinone. Diese Ketone wurden zu

¹⁾ 9. Mitteilung, *Helv.* **41**, 386 (1958).

²⁾ *Helv.* **37**, 495, 649 (1954); **38**, 571 (1955).

³⁾ C. SCHÖPF & G. LEHMANN, *Liebigs Ann. Chem.* **518**, 1 (1935).

⁴⁾ *Helv.* **38**, 559 (1955).

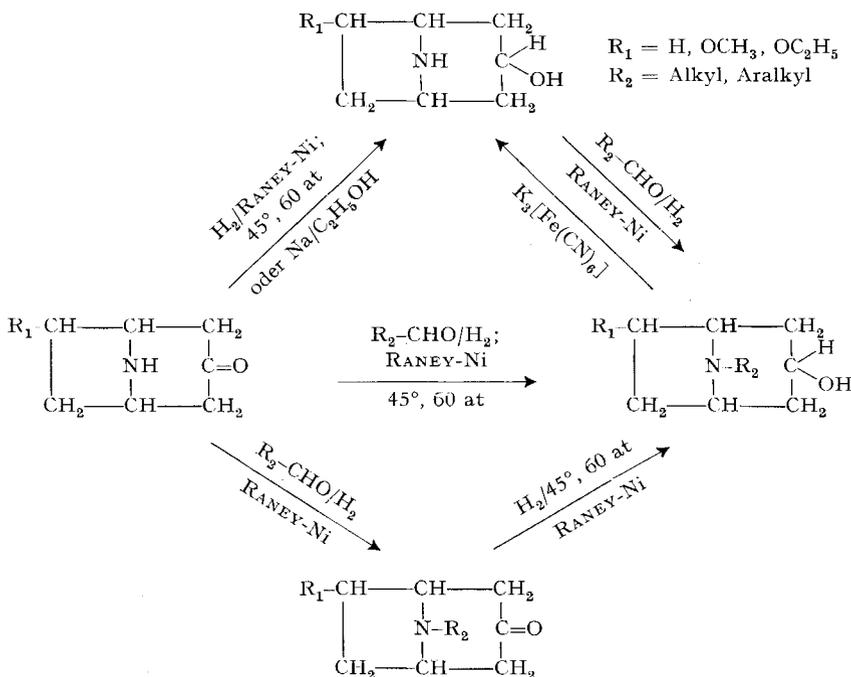
⁵⁾ E. ROTHLIN, M. TAESCHLER, H. KONZETT & A. CERLETTI, *Exper.* **10**, 143 (1954).

⁶⁾ G. MERLING, *Liebigs Ann. Chem.* **216**, 340 (1883).

⁷⁾ E. MERCK, Darmstadt, *Brit. Pat. Nr.* 177.807.

⁸⁾ W. ARNOLD, *Diss. Techn. Hochschule Darmstadt*, 1939.

den Aminoalkoholen reduziert und anschliessend mit Aldehyden in Gegenwart von RANEY-Nickel und Wasserstoff reaktiv alkyliert oder direkt mit Aldehyden, Wasserstoff und RANEY-Nickel unter Druck und erhöhter Temperatur alkylierend hydriert. Im Falle des Nortropinons wurde noch eine dritte Variante, nämlich N-Alkylierung des Ketons ohne gleichzeitige Hydrierung der Ketogruppe, durchgeführt. Im folgenden Reaktionsschema sind die drei Synthesewege illustriert.



Die erhaltenen Tropin-Derivate waren alle mit den früher durch direkte Kondensation hergestellten Verbindungen identisch. Die Ausbeuten bei der reduktiven N-Alkylierung betragen mit Formaldehyd zwischen 63–77%, mit n-Butyraldehyd 55% und mit Benzaldehyd 37%; sie nahmen also mit zunehmender Grösse des einzuführenden Substituenten ab.

Da quartäre Tropan-Derivate, die am Stickstoff asymmetrisch substituiert sind, Stereoisomere bilden können⁹⁾, stellte sich ebenfalls die Frage, ob wir bei asymmetrischer Quartärisierung die entsprechenden Nortropine erhalten würden, wie bei der Quartärisierung der durch direkte Kondensation hergestellten Tropine. Auch hier wieder liess sich, wie aus der folgenden Tabelle hervorgeht, kein Unterschied feststellen, so dass man in Übereinstimmung mit FODOR¹⁰⁾ annehmen kann, dass die zuerst eingebauten Substituenten am Stickstoff mit weit grösserer Häufigkeit die

⁹⁾ ST. P. FINDLAY, J. Amer. chem. Soc. **75**, 3204 (1953); A. STOLL & E. JUCKER, Angew. Chem. **66**, 376 (1954); K. ZEILE & W. SCHULZ, Chem. Ber. **88**, 1078 (1955); G. FODOR, J. TOH & I. VINCZE, J. chem. Soc. **1955**, 3504.

¹⁰⁾ G. FODOR, Festschrift A. Stoll, p. 682, Basel 1957; Acta chim. Acad. Sci. hung. **5**, 379 (1955); O. KOVACS, G. FODOR & M. HALMOS, J. chem. Soc. **1956**, 873.

N_a -Stellung, und die bei Quartärisierung dieser Tropeine zuletzt eingetretenen Substituenten die N_b -Lage einnehmen¹¹⁾).

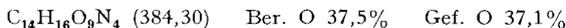
Quartäre Verbindungen	Herstellungsmethode	
	direkte Kond.	N-Alkylierung
Tropin-brombutylat	227–228°	225–228°
N-Butyl-nortropin-brommethylat	215–217°	215–217°
6-Methoxytropin-brombutylat	135–137°	134–135°
N-Butyl-6-methoxy-nortropin-brommethylat	179–181°	177–178°

Experimenteller Teil

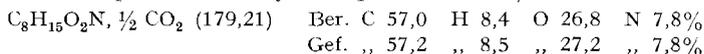
I. Herstellung von Nortropinon-Derivaten und N-Alkylierung nach erfolgter Hydrierung zum Nortropin-Derivat

A. *6-Methoxy-tropin*. – 1. *6-Methoxy-nortropinon*. Die salzsaure Lösung des Methoxy-succindialdehyds (hergestellt durch Erhitzen von 40,5 g 2,3,5-Trimethoxy-tetrahydro-furan in 1000 ml 0,1-n. Salzsäure auf 70–75° während 30 Min.) wurde zu einer Lösung von 73 g Acetondicarbonsäure, 27 g Ammoniumchlorid und 170 g krist. Natriumacetat in 5000 ml Wasser gegeben und das pH mit konz. Salzsäure auf 4,0 eingestellt. Man liess drei Tage bei 20–25° stehen, wobei das pH auf 4,7 stieg und die CO₂-Entwicklung aufhörte. Die Reaktionslösung wurde darauf mit Pottasche alkalisch gestellt (Lackmus), mit Kochsalz gesättigt und mit total 3000 ml Chloroform im Extraktor (Vibromischer) extrahiert. Nach dem Trocknen des Chloroformextraktes über Natriumsulfat und Abdestillieren des Extraktionsmittels wurde der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Das 6-Methoxy-nortropinon destillierte bei 0,02 Torr zwischen 102–104° als gelbes Öl über.

Pikrat: Smp. 200–201° (Zers.) aus Methanol, wurde bei 190° dunkel.



2. *6-Methoxy-nortropin*. a) 3,1 g 6-Methoxy-nortropinon wurden in 20 ml abs. Methanol im Autoklaven mit RANEV-Nickel 5 Std. bei 40–45° und einem Anfangsdruck von 60 at hydriert. Darauf filtrierte man vom Katalysator ab, verdampfte das Methanol im Vakuum und stellte durch Einleiten von trockenem CO₂-Gas in die methanol-ätherische Lösung des 6-Methoxy-nortropins das Carbamat her. Rohschmelzpunkt: 117–119°. Nach zweimaliger Wiederholung dieser Ausfällung war der Smp. des 6-Methoxy-nortropin-carbamats¹²⁾ 119–121°.



b) Zu einer Lösung von 8 g 6-Methoxy-tropin in 60 ml 25-proz. Natronlauge wurde unter Rühren im Verlauf von 35 Min. eine Lösung von 90 g Kaliumferricyanid¹³⁾ in 200 ml Wasser getropft, wobei die Temperatur ständig zwischen 10–15° gehalten wurde. Die anfangs dunkelrote Lösung hellte sich langsam auf, war nach 2½ Std. bereits gelbrot und zeigte nach 24stündigem Rühren bei Zimmertemperatur eine hellgelbe Farbe. Das Reaktionsgemisch wurde darauf mit Kochsalz gesättigt und mit total 500 ml Chloroform extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde das Chloroform im Vakuum entfernt, der Rückstand in 20 ml 2-n. Salzsäure aufgenommen und 10 Min. in einem Wasserbad auf 70° erwärmt. Darauf wurde die wässrige, saure Lösung bis zur Sättigung mit Ätznatron versetzt, mit Äther (200 ml) extrahiert und die ätherische Lösung über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Äthers wurde der Rückstand in ca. 2 ml abs. Methanol aufgenommen, 40 ml Äther zugegeben und trockenes CO₂-Gas einge-

¹¹⁾ G. FODOR, J. TOTH & I. VINCZE, J. chem. Soc. **1955**, 3504. Substituenten am Stickstoff, welche gegen den Piperidin-Ring gerichtet sind, erhalten das Zeichen N_a , solche, die gegen den Pyrrolidin-Ring gerichtet sind, das Zeichen N_b .

¹²⁾ Benennung nach R. WILLSTÄTTER.

¹³⁾ Vgl. T. D. PERRINE, J. org. Chemistry **16**, 1303 (1951).

leitet, wobei das 6-Methoxy-nortropin-carbamat ausfiel. Smp. 118–121° (Zers.) aus Methanol/Äther.

$C_8H_{16}O_2N$, $\frac{1}{2} CO_2$ (179,21) Ber. C 57,0 H 8,4 O 26,8 N 7,8%
Gef. „ 56,8 „ 8,4 „ 27,2 „ 7,9%

3. *6-Methoxy-tropin*. In einem Hydrierkölbchen wurden 2 g Ni-Al-Legierung mit 40 ml 40-proz. Kalilauge 30 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Darauf wurde die überstehende alkalische wässrige Lösung abdekantiert und der RANEY-Nickel-Katalysator wiederholt mit dest. Wasser, dest. Methanol und abs. Methanol gewaschen und jeweils dekantiert. Nach Zugabe einer Lösung von 500 mg 6-Methoxy-nortropin in 25 ml Methanol wurde mit Hilfe eines Stickstoffstroms Formaldehyd (aus 6 g Paraformaldehyd) in das mit Trockeneis gekühlte Hydrierkölbchen eingeleitet und darauf während 24 Std. bei Zimmertemperatur und Normaldruck hydriert, wobei ca. 450 ml Wasserstoff aufgenommen wurden. Nach Abfiltrieren vom Katalysator wurde das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft und aus dem öligen Rückstand mit methanolischer Salzsäure das Hydrochlorid hergestellt. Smp. 188–196°. Ausbeute 480 mg (73%). Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol/Äther war der Smp. des 6-Methoxy-tropin-hydrochlorids 204–206° (Zers.). Misch-Smp. mit 6-Methoxy-tropin-hydrochlorid, Smp. 205–206°, hergestellt durch Reduktion von 6-Methoxy-tropinon-hydrochlorid, ohne Depression.

$C_9H_{18}O_2NCl$ (207,70) Ber. C 52,0 H 8,8 O 15,4 N 6,7%
Gef. „ 52,3 „ 8,5 „ 15,6 „ 7,0%

B. *6-Äthoxy-tropin*. – 1. *6-Äthoxy-nortropin* wurde auf analoge Weise wie 6-Methoxy-nortropin aus Äthoxy-succindialdehyd, Acetondicarbonsäure und Ammoniumchlorid erhalten. Sdp. 95–105° bei 0,01 Torr. Gelbes Öl, das beim Stehen dunkel wird.

Pikrat: Smp. 174–175° (Zers.) aus Methanol, wird bei 165° dunkel.

$C_{15}H_{18}O_9N_4$ (398,32) Ber. O 36,2 N 14,1% Gef. O 35,9 N 14,0%

2. *6-Äthoxy-nortropin*. a) Hydrierung von 6-Äthoxy-nortropin mit RANEY-Nickel in Methanol bei 45° und einem Anfangsdruck von 60 at ergab 6-Äthoxy-nortropin. Sdp. 100–120°/0,02 Torr (im Kugelrohr).

b) Entalkylierung von 6-Äthoxy-tropin mit Kaliumferricyanid, ausgeführt wie oben für die Herstellung von 6-Methoxy-nortropin beschrieben, ergab 6-Äthoxy-nortropin. Sdp. 98–115°/0,02 Torr im Kugelrohr. Gelbes Öl.

3. *6-Äthoxy-tropin*. Die Alkylierung von 6-Äthoxy-nortropin mit Formaldehyd in Gegenwart von RANEY-Nickel und Wasserstoff wurde, wie oben am Beispiel des 6-Methoxy-tropins beschrieben, ausgeführt. Die erhaltene Base wurde zur Identifizierung direkt in das gut kristallisierende Brommethylat übergeführt. Smp. 226–227° (Zers.) aus Äthanol.

$C_{11}H_{22}O_2NBr$ (280,22) Ber. C 47,2 H 7,9 O 11,4 N 5,0%
Gef. „ 47,3 „ 7,6 „ 11,7 „ 5,0%

C. *N-Butyl-6-methoxy-nortropin*. 500 mg 6-Methoxy-nortropin in 25 ml abs. Methanol und 5 g n-Butyraldehyd wurden mit RANEY-Nickel (hergestellt aus 2 g Ni-Al-Legierung (50-proz.)) 24 Std. bei Zimmertemperatur und Atmosphärendruck hydriert. Nach Abfiltrieren vom Katalysator wurde das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft und der Rückstand im Kugelrohr destilliert. Sdp. 110–115° bei 0,25 Torr. Als kristallisiertes Derivat wurde das N-Butyl-6-methoxy-nortropin-brommethylat hergestellt. Smp. 177–178° (Zers.), aus Methanol/Äther.

$C_{13}H_{26}O_2NBr$ (308,27) Ber. C 50,7 H 8,5 O 10,4 N 4,5%
Gef. „ 50,8 „ 8,4 „ 10,5 „ 4,6%

D. *N-Benzyl-6-methoxy-nortropin*. 500 mg 6-Methoxy-nortropin in 25 ml abs. Methanol und 5 ml frisch dest. Benzaldehyd wurden mit RANEY-Nickel (hergestellt aus 2 g 50-proz. Ni-Al-Legierung) 20 Std. bei Zimmertemperatur und Atmosphärendruck hydriert. Nach Abfiltrieren vom Katalysator wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand im Kugelrohr destilliert. Sdp. 118–133°/0,02 Torr. Gelbliches Öl.

Pikrat: Smp. 192–193° (Zers.) aus verd. Äthanol. Misch-Smp. mit N-Benzyl-6-methoxy-nortropin-pikrat, hergestellt durch Reduktion von N-Benzyl-6-methoxy-nortropinon, ohne Depression (191–193°).

$C_{21}H_{24}O_9N_4$ (476,43) Ber. O 30,2 N 11,8% Gef. O 29,9 N 11,8%

E. *6-Methoxy-pseudotropin*. Zu einer siedenden Lösung von 4,1 g 6-Methoxy-nortropin in 60 ml abs. Äthanol wurden unter Rühren portionenweise 4 g Natrium eingetragen. Das Reaktionsgemisch wurde hierauf mit Wasserdampf destilliert, der Destillationsrückstand mit Kochsalz gesättigt und mit total 400 ml Chloroform extrahiert. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde das Chloroform im Vakuum abgedampft und der Rückstand im Kugelrohr im Hochvakuum destilliert. Sdp. 110–120°/0,4 Torr. 700 mg des erhaltenen 6-Methoxy-pseudo-nortropins wurden mit Formaldehyd in Gegenwart von RANEY-Nickel und Wasserstoff, wie oben am Beispiel des 6-Methoxy-tropins beschrieben, alkyliert. Nach üblicher Aufarbeitung des Reaktionsgemisches wurde der Rückstand destilliert, wobei das 6-Methoxy-pseudotropin zwischen 118–121°/0,7 Torr überdestillierte.

$C_9H_{17}O_2N$ (171,23)	Ber. C 63,1	H 10,0	O 18,7	N 8,2%
	Gef. „ 63,1	„ 10,0	„ 20,2	„ 8,3%

Zur weiteren Identifizierung wurde mit Methylbromid das kristalline 6-Methoxy-pseudotropin-brommethylat hergestellt. Smp. 271–274° (Zers.), aus Methanol/Äther. Misch-Smp. mit einem Präparat, hergestellt aus 6-Methoxy-tropin durch Reduktion mit Natrium und Äthanol und anschließende Quartärisierung mit Methylbromid, ohne Depression.

$C_{10}H_{20}O_2NBr$ (266,19)	Ber. C 45,1	H 7,6	O 12,0	N 5,3%
	Gef. „ 45,0	„ 7,6	„ 12,3	„ 5,0%

F. *Tropin*. 500 mg Nortropin¹⁴) in 25 ml abs. Methanol wurden mit Formaldehyd in Gegenwart von Wasserstoff und RANEY-Nickel (wie im Beispiel des 6-Methoxy-tropins beschrieben) 19 Std. bei Zimmertemperatur und Atmosphärendruck hydriert. Nach Abfiltrieren vom Katalysator wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und aus dem Rückstand direkt das Hydrochlorid hergestellt. Smp. 280° (Zers.), aus Äthanol/Äther. Misch-Smp. mit Tropin-hydrochlorid, hergestellt durch Reduktion von Tropinon-hydrochlorid, ohne Depression.

$C_8H_{16}ONCl$ (177,68)	Ber. C 54,1	H 9,1	O 9,0	N 7,9%
	Gef. „ 54,4	„ 9,1	„ 9,3	„ 8,2%

II. N-Alkylierung bei gleichzeitiger Hydrierung der Ketogruppe

A. *N-Butyl-nortropin*. 1,1 g Nortropin¹³) und 10 ml n-Butyraldehyd wurden in 25 ml abs. Methanol mit RANEY-Nickel (hergestellt aus 4 g 50-proz. Ni-Al-Legierung) im Autoklaven 7 Std. bei 45° und einem Anfangsdruck von 60 at hydriert. Darauf wurde vom Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Aus der Fraktion mit dem Sdp. 96–99°/0,6 Torr wurde das Hydrochlorid hergestellt. Smp. 193–195° (Zers.). Durch fraktionierte Kristallisation wurde neben N-Butyl-nortropin-hydrochlorid noch ca. 40% N-Butyl-nortropinon-hydrochlorid erhalten, das nachhydriert wurde und ebenfalls N-Butyl-nortropin-hydrochlorid ergab. Smp. 201–203° (Zers.) aus Methanol/Äther.

$C_{11}H_{22}ONCl$ (219,76)	Ber. C 60,1	H 10,1	O 7,3%	Gef. C 59,8	H 9,9	O 7,6%
-----------------------------	-------------	--------	--------	-------------	-------	--------

B. *N-Benzyl-nortropin*. 1,1 g Nortropin¹⁵) und 10 ml Benzaldehyd wurden in 25 ml abs. Methanol mit RANEY-Nickel (hergestellt aus 4 g 50-proz. Ni-Al-Legierung) im Autoklaven 7 Std. bei 45° und einem Anfangsdruck von 60 at hydriert. Darauf wurde vom Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Die Fraktion vom Sdp. 140–145°/0,02 Torr ergab N-Benzyl-nortropin, verunreinigt mit etwas N-Benzyl-nortropinon, das anschliessend ebenfalls zum Aminoalkohol nachhydriert wurde.

$C_{14}H_{19}ON$ (217,30)	Ber. C 77,4	H 8,8	O 7,4	N 6,5%
	Gef. „ 77,3	„ 8,4	„ 7,7	„ 6,9%

III. N-Alkylierung von Nortropinon zu Tropinon

In eine mit Trockeneis/Aceton gekühlte Lösung von 2,0 g Nortropinon in 100 ml abs. Methanol wurde mit Hilfe eines trockenen Stickstoffstroms Formaldehyd (aus 24 g Paraformaldehyd) eingeleitet. Nach Zugabe von RANEY-Nickel (hergestellt aus 8 g Ni-Al-Legierung) wurde das Gemisch bei Zimmertemperatur unter Atmosphärendruck 18 Std. mit Wasserstoff geschüttelt.

¹⁴) R. WILLSTÄTTER, Ber. deutsch. chem. Ges. **29**, 1575 (1896). Das als Ausgangsmaterial benötigte Nortropinon wurde hergestellt nach W. ARNOLD, Diss. Techn. Hochschule Darmstadt, 1939.

¹⁵) Hergestellt nach W. ARNOLD, Diss. Techn. Hochschule Darmstadt, 1939.

Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung hinterliess beim Eindampfen im Vakuum einen öligen Rückstand, der im Vakuum destilliert wurde, wobei zwischen 110–115°/13 Torr Tropinon als hellgelbes, dünnflüssiges Öl überging. Zur Identifikation wurde das Hydrochlorid hergestellt. Smp. 188–190° (Zers.) aus Äthanol/Äther.

Die Substanz war identisch mit Tropinon-hydrochlorid, hergestellt aus Succindialdehyd, Methylamin und Acetondicarbonsäure; Misch-Smp. damit ohne Depression.

Zusammenfassung

Es wird die reduktive N-Alkylierung von Nortropinon- und Nortropin-Derivaten beschrieben.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium
SANDOZ, Basel

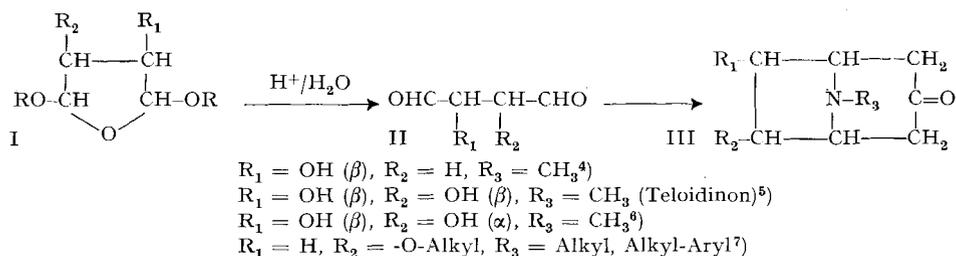
52. Synthesen in der Tropan-Reihe: Stereoisomere 6-Hydroxy-7-äthylmercapto-tropan-3-one und 6-Äthylmercapto-tropan-3-on

11. Mitteilung über Alkaloidsynthesen¹⁾

von R. Süess

(22. I. 59)

Die seit einigen Jahren zugänglichen 2,5-Dialkoxy-tetrahydro-furane²⁾ der Formel I lassen sich in die entsprechend substituierten C₄-Dialdehyde II überführen, die mit Aminen und Acetondicarbonsäure kondensiert mannigfaltig substituierte Tropan-Derivate III³⁾ liefern:



¹⁾ 10. Mitteilung, Helv. **42**, 490 (1959).

²⁾ Vgl. z. B. N. CLAUSON-KAAS, Acta chem. scand. **1**, 379 (1947); **2**, 109 (1948).

³⁾ Zusammenfassende Referate finden sich bei A. STOLL & E. JUCKER, Angew. Chem. **66**, 376 (1954); Chimia **9**, 25 (1955); G. FODOR, Acta chim. Acad. Sci. hung. **5**, 379 (1955); Experientia **11**, 129 (1955); A. HEUSNER, Arzneimittelforsch. **6**, 105 (1956).

⁴⁾ A. STOLL, B. BECKER & E. JUCKER, Helv. **35**, 1263 (1952); A. STOLL, A. LINDENMANN & E. JUCKER, *ibid.* **36**, 1506 (1953).

⁵⁾ J. C. SHEEHAN & B. BLOOM, J. Amer. chem. Soc. **74**, 3825 (1952).

⁶⁾ R. STERN & H. A. WASSERMAN, Amer. chem. Soc., Div. of Org. Chem., Abstr. of Papers presented at Miami, Florida, April 7–12, 1957, S. 1; K. ZEILE & A. HEUSNER, Chem. Ber. **90**, 1869 (1957); E. HARDEGGER & H. FURTER, Helv. **40**, 872 (1957).

⁷⁾ A. STOLL, E. JUCKER & A. LINDENMANN, Helv. **37**, 495 (1954); **37**, 649 (1954); J. KEHRLE & P. KARRER, *ibid.* **37**, 484 (1954).