

91. 9, 10-Secocholesta-(5Z)-5, 8(14), 10(19)-trien-3 β -ol und 18-Nor-14 β -methyl-9, 10-secocholesta-(5E)-5, 10(19), 13(17)-trien-3 β -ol, zwei neue Doppelbindungsisomere des Vitamins D₃

Strukturelle Abwandlungen am Vitamin D₃: 5. Mitteilung [1]

von **Wolfgang Reischl** und **Erich Zbiral**¹⁾

Institut für Organische Chemie der Universität Wien, Währinger Strasse 38, A-1090 Wien

(13. II. 80)

9, 10-Secocholesta-(5Z)-5, 8(14), 10(19)-triene-3 β -ol and 18-Nor-14 β -methyl-9, 10-secocholesta-(5E)-5, 10(19), 13(17)-trien-3 β -ol, two new double bond isomers of vitamin D₃

Structural modifications of vitamin D₃: 5. Communication [1]

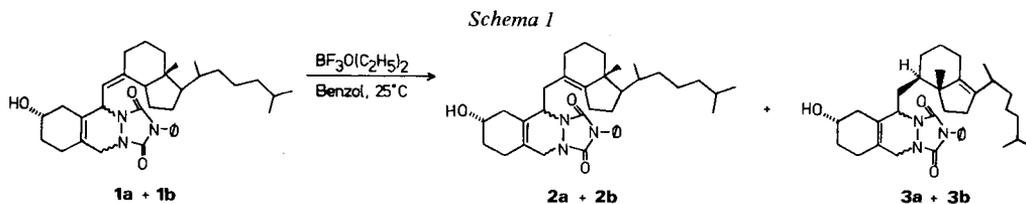
Summary

The present paper reports the synthesis and structure elucidation of the two title compounds. Treatment of the 4-phenyl-1,2,4-triazolin-3,5-dione adducts of vitamin D₃ with BF₃O(C₂H₅)₂ and KOH/butanol yields these two new vitamin D₃ double bond isomers.

Die Erkenntnis, dass nicht Vitamin D₃ selbst, sondern mehrfach hydroxylierte Metaboliten im Säugetierorganismus ihre hormonelle Wirkung [2] entfalten, ist als Ursache für die in den letzten Jahren sprunghaft angestiegene Zahl verschiedenster synthetischer Arbeiten auf diesem Gebiet anzusehen. Es ist daher auch nicht überraschend, dass sich die Mehrzahl dieser Arbeiten mit der Einführung einer weiteren Hydroxylfunktion entweder im Ring A oder in der Seitenkette (bzw. in der verkürzten Seitenkette) beschäftigen [3]. Gezielte Abwandlungen von Vitamin D₃ betreffend den Bereich der Doppelbindungen sind jedoch in der jüngsten Literatur selten zu finden.

Die älteren Arbeiten zu diesem Problem beschreiben letztlich nur Isomerisierungen von Vitamin D [4], bei welchen wiederum ein konjugiertes Triensystem hervorgeht. In einer vor kurzem erschienenen Mitteilung wird über die thermisch erlaubte Wasserstoffwanderung von 5,6(Z)-Isotachysterin zu einem neuen konjugierten Trien, dem (3S, 10R)- bzw. (3S, 10S)-(Z, Z)-9, 10-Secocholesta-5, 14, 17-trien-3 β -ol, berichtet [5]. *Okamura et al.* [6] klärten die Konfiguration der durch chemische Reduktion gewonnenen Dihydotachysterine anhand der Analyse der Kernresonanzspektren auf. Aus den «Überstrahlungsprodukten» des Vitamins D₃ [7] gelang es auch, eine Verbindung mit in den Ring C abgewanderter Δ^7 -Doppelbindung zu isolieren.

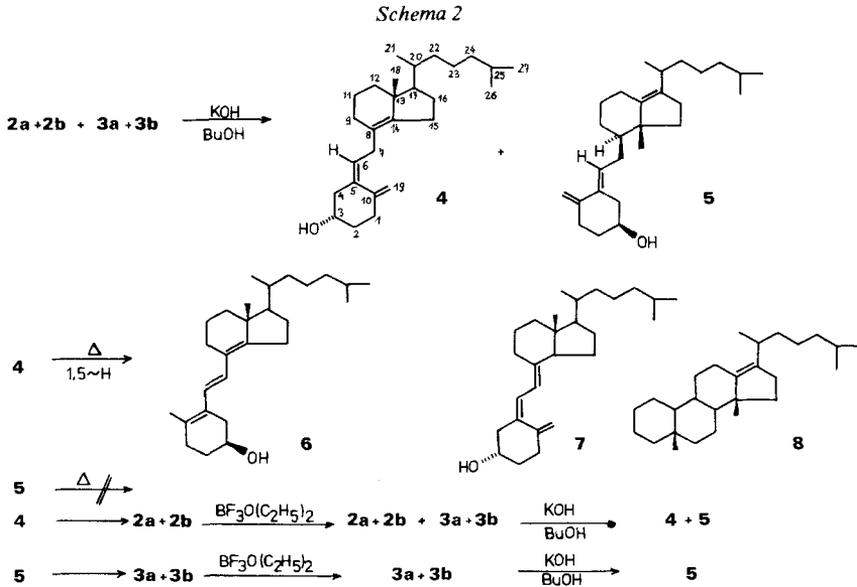
¹⁾ Korrespondenz-Autor.



Während unserer systematischen Untersuchungen zur Herstellung konformationell besser determinierter Strukturen von Vitamin D₃ [8] zeigte sich nun, dass die 4-Phenyl-1,2,4-triazolin-3,5-dion-Addukte auch zur gezielten Verschiebung der Δ^7 -Doppelbindung herangezogen werden können. Bei der Behandlung einer benzolischen Lösung der Addukte **1a + 1b** mit $\text{BF}_3\text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ isolierten wir ein chromatographisch nicht weiter auftrennbares Produktgemisch **2a, 2b + 3a, 3b**, dessen ¹H-NMR.-Spektrum das Signal bei $\delta = 2,85$ ppm (H-C(14)) und das AB-System bei $\delta = 4,80$ ppm (H-C(6), H-C(7)) nicht mehr aufweist (*Schema 1*). (Vgl. exper. Teil von [8].) Hinzugekommen ist jedoch ein neues Signal ($w_{1/2} = 12$ Hz) bei $\delta = 4,33$ ppm (1 H). Ansonsten zeigt das Spektrum abgesehen von dem Signal des $\text{CH}_3\text{-C}(18)$, welches zu tieferem Feld gewandert ist, keinen wesentlichen Unterschied zu dem des Ausgangsmaterials. Dieser Befund spricht für eine Verschiebung der Δ^7 -Doppelbindung in den Ring C und/oder Ring D. Auch das Massenspektrum dieses Verbindungsgemisches mit seinem dominierenden Massenfragment 298 ($M^+ - \text{C}_{19}\text{H}_{33}$) steht mit diesen Strukturen im Einklang. Im Gegensatz dazu kommt es bei der Behandlung des Adduktes aus 7-Dehydrocholesterin und 4-Phenyl-1,2,4-triazolin-3,5-dion mit $\text{BF}_3\text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ [9] zu einem Redoxprozess, bei welchem als Oxydationsprodukt über Carbeniumion-Umlagerungen einerseits ein Phenanthrosteroid und andererseits als Reduktionsprodukt das 4-Phenylurazol gebildet wird.

Bei der Abspaltung des Triazolindion-Anteiles aus **2a, 2b + 3a, 3b** gemäss den schon früher beschriebenen Bedingungen [8] erhielten wir in guten Ausbeuten die beiden Verbindungen **4 + 5** in etwa gleichen Mengen.

Die ¹H-NMR.-Spektren dieser beiden Verbindungen zeigen die typischen Signale der Methylidengruppe des Vitamin D₃ bei $\delta = 4,84$ und $\delta = 4,60$ ppm und das aus sieben Linien bestehende Signal des H-C(3). Anstelle des AB-Systems bei $\delta = 6,15$ ppm präsentiert sich jedoch bei Verbindung **5** ein Triplett bei $\delta = 5,60$ ppm ($J = 7$ Hz) und bei **4** ein Triplett bei $\delta = 5,49$ ppm ($J = 8$ Hz). Der jeweils dazugehörige Kopplungspartner tritt für **4** bei $\delta = 2,65$ ppm und für **5** bei $\delta = 1,97$ ppm auf. Das UV.-Spektrum dieser Verbindungen zeigt nicht mehr die charakteristische Absorption konjugierter Triene, sondern weist sich jeweils nur mehr durch eine Endabsorption ab 220 nm aus. Dies entspricht dem Vorliegen konjugierter Diene. In Zusammenschau mit den oben erwähnten ¹H-NMR.-Daten lässt sich schliessen, dass die Vitamin-D₃-Teilstruktur mit der Methylidengruppe im Ring A und der Δ^5 -Doppelbindung in **4** und **5** vorhanden ist. Die Lage der $\text{CH}_3\text{-C}(18)$ im ¹H-NMR.-Spektrum ist in beiden Fällen deutlich gegenüber derjenigen des Vitamins D₃ zu tieferem Feld verschoben. Da kein weiteres olefinisches Proton in den Spektren zu beobachten ist, jedoch wie aus den Massenspektren und auch aus den



^{13}C -NMR.-Spektren ersichtlich, drei Doppelbindungen in der Molekel vorliegen, muss diese dritte Doppelbindung entweder in Stellung 8 (14) vorliegen, oder sich in Stellung 13 (17) unter gleichzeitiger Wanderung des $\text{CH}_3\text{-C}$ (18) ausgebildet haben. Stellung 17 (20) kann infolge des Fehlens eines vinylichen Methylgruppensignals ausgeschlossen werden. Das Auftreten eines Dubletts bei $\delta = 2,65$ ppm im Protonenspektrum von **4**, typisch für diallylische Protonen, macht die Lage der dritten Doppelbindung in Stellung 8 (14) sehr wahrscheinlich. Bei kurzzeitigem Erhitzen von **4** entsteht unter Rückgewinnung eines intakten Trienchromophors das bekannte Isotachysterin₃ (**6**).

Damit ist die Lage der dritten Doppelbindung und die Konfiguration an der Δ^5 -Doppelbindung eindeutig abgeklärt. Nur im Falle der (5*Z*)-Verbindung ist eine thermisch erlaubte suprafaciale 1,5-Wasserstoffwanderung vom C(7) nach C(19) möglich. Das ^{13}C -NMR.-Spektrum der Verbindung **4** kann man aus den ^{13}C -NMR.-Spektren von (5*Z*)-Vitamin D₃ (**7**) (C(1) bis C(3)) und Isotachysterin₃ (**6**) (C(12) bis C(17)) leicht zusammensetzen (vgl. *Tab. 1*). Verbindung **4** stellt daher das 9,10-Secocholesta-(5*Z*)-5,8(14),10(19)-trien-3 β -ol dar.

Sowohl deutlich verschiedene ^{13}C -NMR.-Spektren von **4** und **5** als auch der Unterschied in der Lage der Methylenprotonen an C(7) schliessen für Verbindung **5** eine an der Δ^5 -Doppelbindung isomere Struktur aus. Neben dem Fehlen eines zusätzlichen olefinischen Protons im ^1H -NMR.-Spektrum liefert die ^{13}C -NMR.-Spektroskopie den eindeutigen Beweis für die Lage der Doppelbindung zwischen C(13) und C(17). Ein nach [11] aus Δ^4 -Cholesten hergestelltes $\Delta^{13,17}$ «back-bone»-umgelagertes Steroid **8** zeigte im ^{13}C -NMR.-Spektrum für die C-Atome 11–27 mit Ausnahme von C(12) nahezu identische Signallagen wie die korrespondierenden C-Atome in Verbindung **5** (vgl. *Tab. 1*). Die Aufklärung der Konfiguration an der Δ^5 -Doppelbindung gelang in übersichtlicher Weise durch einfache Lanthani-

Tabelle 1. $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten von **4**, **5**, **6**, **7** und **8** in ppm (TMS)^{a)}

	4	5	6	7	8
C(1)	32,06	31,06	31,29	32,04	33,92
C(2)	34,71	34,93	34,62	35,17	22,18
C(3)	69,06	69,02	67,60	69,00	21,70
C(4)	37,41	37,17	34,77	45,83	39,68
C(5)	149,35	149,45	149,68	144,85	37,99
C(6)	124,81	126,50	125,35	122,03	42,31
C(7)	19,53	27,63	123,55	117,42	24,51
C(8)	125,00	50,58	125,84	141,62	36,56
C(9)	31,10	29,79	31,20	28,97	56,40
C(10)	136,13	136,24	124,49	135,04	55,50
C(11)	28,04	23,38	24,30	22,21	23,08
C(12)	37,11	38,35	37,23	40,52	42,49
C(13)	43,13	140,98	44,00	45,69	141,69
C(14)	143,09	50,68	131,15	56,52	50,83
C(15)	25,35	27,98	25,92	23,51	27,87
C(16)	27,11	25,44	27,07	27,61	25,53
C(17)	56,46	135,11	56,38	56,52	134,20
C(18)	18,34	17,46	18,23	11,95	16,90
C(19)	107,87	107,76	19,07	112,15	18,28
C(20)	34,93	31,61	35,96	36,07	31,53
C(21)	18,98	20,23	18,86	18,80	20,32
C(22)	35,97	35,77	35,96	36,07	35,90
C(23)	23,80	27,03	23,83	23,82	27,39
C(24)	39,55	39,06	39,57	39,44	39,14
C(25)	28,12	28,08	28,03	27,93	28,05
C(26)	22,56	22,60	22,59	22,52	22,66
C(27)	22,80	22,71	22,80	22,77	22,78

^{a)} Die zu Vergleichszwecken hergestellte Verbindung **8** ist bekanntlich nicht satellitenfrei [11], kann aber zur Betrachtung des $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrums herangezogen werden. Desseneungeachtet ergeben sich im Bereich C(1) bis C(10) Unsicherheiten in der Signalzuordnung.

Als Grundlage der Zuordnung von **4**, **5**, **6** und **7** wurden neben den «off resonance»-Spektren auch bekannte Literaturdaten herangezogen [10].

den-induzierte Verschiebungsexperimente in der Protonenresonanz. Als Monitorproton wurde das H-C(6) gewählt. Die Distanz H-C(3), H-O, H-C(6) ist - wie aus *Dreiding*-Modellen hervorgeht - für ein (5Z)- deutlich grösser als für ein (5E)-Isomeres und bekannterweise verhält sich die isotrope Verschiebung umgekehrt proportional dem Abstand zwischen komplexbildendem Zentrum und beobachtetem Proton [12]. In *Tabelle 2* sind die für einen (1:1)-Komplex extrapolierten $\Delta_{\text{I}}^{\text{iso}}$ -Werte für **4** und **5** angegeben. Daraus resultiert zweifelsfrei für Verbindung **5** die (5E)-Konfiguration. Aufgrund der bekannten Vorstellung [11] über den Ablauf der *Lewis*säure-katalysierten «back-bone»-Umlagerung kann die Methylgruppe an C(14) als β - und das H-C(8) als α -ständig angenommen werden.

Tabelle 2

	4	5
$\Delta_{\text{I}}^{\text{iso}}$	3,32 ppm	3,72 ppm

Die Verbindungen **2a** und **2b** können als Vorstufen für die Umlagerung in **3a** und **3b** angesehen werden; dies konnte wie folgt gezeigt werden. Es wurden von den reinen Isomeren **4** und **5** ausgehend, erneut die Triazolindion-Addukte **2a+2b** einerseits und **3a+3b** andererseits hergestellt und diese einer neuerlichen $\text{BF}_3\text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ -Behandlung unterworfen. Nach basisch induzierter Ablösung des Triazolindion-Anteiles konnte aus **2a+2b** wiederum **4** und **5** isoliert werden; aus **3a** und **3b** hingegen entsteht nur **5**. Die $\Delta^{13(17)}$ -Verbindungen **3a+3b** bzw. **5** stellen somit die thermodynamisch stabilen Endprodukte dieser Isomerisierung dar. Ein vergleichbares Umlagerungsgeschehen ist aus Studien in der Steroidreihe seit längerem bekannt [11].

Verbindung **5** stellt unseres Wissens den ersten Vitamin-D₃-Strukturtyp mit von C(18) abgewandter Methylgruppe dar. Es zeigte bei einem qualitativen Test geringe Vitamin-D-Aktivität; Verbindung **4** hingegen erwies sich als völlig unwirksam.

Im übrigen sei darauf hingewiesen, dass auch im Protosterol [13], einem Vorläufer der biologischen Lanosterinsynthese, ein analoges Strukturelement mit 14β -Methylgruppe vorliegt. Ferner zeichnen sich einige strukturell vergleichbare und biologisch aktive Steroidnaturstoffe [14], wie zum Beispiel Fusidinsäure [15], durch eine in 14β -Stellung befindliche Methylgruppe aus.

Der Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung, Garnisongasse 7/20, A-1090 Wien, ermöglichte diese Arbeit im Rahmen des Projektes 2966. Die XL-100-NMR.-Spektren wurden mit einem vom genannten Fonds zur Verfügung gestellten Gerät aufgenommen. Für die Bereitstellung von Förderungsmitteln danken wir der Hochschuljubiläumstiftung der Stadt Wien. Die 60-MHz-¹H-NMR.-Spektren wurden mit einem aus Mitteln des Jubiläumsfonds der Österreichischen Nationalbank (Projekt 996) angeschafften Varian EM 360-Kernresonanzgerät aufgenommen. Die Hoffmann-La Roche & Co AG stellte in dankenswerter Weise Vitamin D₃ zur Verfügung. Für die physiologischen Untersuchungen danken wir Herrn Doz. DDr. M. Peterlik vom Institut für experimentelle Pathologie der Universität Wien bestens.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. S. [16].

Bortri/fluoridäther-Isomerisierung der 4-Phenyl-1,2,4-triazolin-3,5-dion-Addukte des Vitamins D₃. Die Lösung von 1,400 g Triazolindion-Adduktgemisch in 100 ml abs. Benzol wurde mit 3 ml $\text{BF}_3\text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ versetzt und 55 Std. bei 25° belassen. Das Ende der Reaktion kann man mit Hilfe von ¹H-NMR.-Spektroskopie feststellen. Es ist darauf zu achten, dass kein Ausgangsmaterial (charakteristisches Signal: AB-System bei $\delta=4,8$, 2 H, H-C(7) und H-C(8) [8]) vorliegt, da sonst das daraus entstehende (5E)-Vitamin-D₃ [8] von **5** nicht abgetrennt werden kann. Die Reaktionslösung wird mit ges. NaHCO_3 -Lösung und anschliessend mit H_2O neutral gewaschen und die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet. Chromatographie des Rohproduktes über 100 g Kieselgel mit Benzol/Aceton 8:2 ergab 1,120 g **2a,2b+3a,3b** (80%) mit folgenden Daten: Weisser Schaum, Rf 0,37 (Benzol/Aceton 8:2). - IR.: 3610, 3480, 3060, 3040, 2960, 2940, 2880, 1775, 1710, 1605, 1520, 1460, 1420, 1370, 1300, 1130, 1080, 1075, 1040, 910, 855, 645. - ¹H-NMR. (60 MHz): 0,80, 0,86 und 0,93 (12 H, Methylgruppensignale); 3,87 und 4,13 (AB-System, $J=16$, 2 H, 2 H-C(19)); 4,00 (br. m, 1 H, H-C(3)); 4,35 (br. m, 1 H, H-C(6)); 7,46 (s, 5 H, aromatisch). - MS. (70 eV, 150°): 599 (5, M⁺), 298 (100).

$\text{C}_{35}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_3$ (559,8) Ber. C 75,10 H 8,82 N 7,50% Gef. C 75,12 H 8,77 N 7,43%

Basisch induzierte Freisetzung von 4 und 5. Die Lösung von 1,00 g (1,79 mmol) **2a,2b+3a,3b** in 50 ml 10proz. KOH-Lösung in Butanol wurde unter Lichtausschluss und unter Argon 7 Std. unter Rückfluss erwärmt. Anschliessend wird mit Äther versetzt, mit ges. wässriger NaCl-Lösung neutral gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird über 150 g Kieselgel in Petroläther/Essigester 8:2 chromatographiert.

Daten von 4. Weisser Schaum (0,206 g, 30%), Rf 0,38 (Petroläther/Essigester 8:2), $[\alpha]_D^{20} = +86^\circ$ ($c=1,19$, CHCl_3). - IR.: 3600, 3390, 3090, 2960, 2930, 2870, 1670, 1630, 1470, 1445, 1385, 1370, 1210.

1175, 1050, 960, 895. - $^1\text{H-NMR}$. (100 MHz): 0,84 (*s*, 3 H, 3 H-C(18)); 0,88 (*d*, $J=7$, 6 H, 3 H-C(26) und 3 H-C(27)); 2,65 (*d*, $J=7$, 2 H, 2 H-C(7)); 3,83 (7-Liniensignal, $J=4$ und 8, $w_{1/2}=10$ Hz, 1 H, H-C(3)); 4,60 (*br. s*, 1 H, H-C(19E)); 4,84 (*br. s*, 1 H, H-C(19Z)); 5,49 (*t*, $J=7$, 1 H, H-C(6)). - MS. (70 eV, 90°): 384 (15, M^+), 271 (15), 247 (100), 135 (50), 57 (45), 43 (51).

Daten von 5. Weisser Schaum (0,199 g, 29%), $[\alpha]_D^{25} = +29^\circ$ ($c=0,88$, CHCl_3), Rf 0,42 (Petrol-äther/Essigester 8:2). - IR.: 3605, 3410, 3030, 2970, 2930, 2860, 1680, 1635, 1470, 1445, 1390, 1375, 1175, 1080, 965, 950, 890. - $^1\text{H-NMR}$. (100 MHz): 0,84 (*d*, $J=7$, 6 H, 3 H-C(26) und 3 H-C(27)); 0,89 (*s*, 3 H, 3 H-C(18)); 0,96 (*d*, $J=7$, 3 H, 3 H-C(21)); 1,98 (*d*, $J=8$, 2 H, 2 H-C(7)); 3,86 (7-Liniensignal, $J=4$ und 8, $w_{1/2}=16$, 1 H, H-C(3)); 4,61 (*br. s*, 1 H, H-C(19E)); 4,84 (*br. s*, 1 H, H-C(19Z)); 5,60 (*t*, $J=7$, 1 H, H-C(6)). - MS. (70 eV, 90°): 384 (10, M^+), 271 (43), 247 (100), 135 (47), 119 (66), 57 (69), 43 (73).

$\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}$ (384,7) Ber. C 84,31 H 11,53% Gef. C 84,28 H 11,47%

3,5-Dinitrobenzoat von **4** (**4a**) aus **4** mit 3,5-Dinitrobenzoylchlorid/Pyridin bei RT. nach üblicher Aufarbeitung: $[\alpha]_D^{25} = +72^\circ$ ($c=0,515$, CHCl_3). - IR.: 3090, 2970, 2940, 2890, 1740, 1610, 1555, 1470, 1375, 1355, 1335, 1285, 1185, 1085, 975, 930, 830.

$\text{C}_{34}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_6$ (566,7) Ber. C 72,06 H 8,18% Gef. C 72,10 H 8,11%

Ein kristallines 3,5-Dinitrobenzoat von **5** (**5a**): in analoger Weise aus **5** erhalten wie **4a** aus **4**: Smp. 89-90° (Methanol/Aceton), $[\alpha]_D^{25} = +47^\circ$ ($c=1,035$, CHCl_3). - IR.: 3120, 2970, 2940, 2880, 2860, 1735, 1640, 1610, 1555, 1470, 1450, 1375, 1355, 1335, 1285, 1275, 1240, 1180, 1085, 985, 955, 926, 905, 825.

$\text{C}_{34}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_6$ (566,7) Ber. C 72,06 H 8,18% Gef. C 72,10 H 8,18%

Herstellung von «reinem» 2a+2b und «reinem» 3a+3b. Die Lösung von 0,065 g **4** (0,17 mmol) in 10 ml CH_2Cl_2 wird mit 0,03 g (0,17 mmol) 4-Phenyl-1,2,4-triazolin-3,5-dion versetzt und eingedampft: 0,095 g «reines» **2a+2b**. - $^1\text{H-NMR}$. (60 MHz): 0,83 (*s*, 3 H, 3 H-C(18)); 0,87 (*d*, 9 H, 3 H-C(26), 3 H-C(27) und 3 H-C(21)); 3,87 und 4,13 (*d*, $J=16$, 2 H, *AB*-System, 2 H-C(19)); 4,00 (*br. m*, 1 H, H-C(3)); 4,43 (*br. m*, $w_{1/2}=16$, 1 H, H-C(6)); 7,46 (*s*, 5 H, arom.).

Durch analoge Behandlung lieferten 0,05 g **5** (0,13 mmol) 0,072 g «reines» **3a+3b**. - $^1\text{H-NMR}$. (60 MHz): 0,86 (*s*, 3 H, 3 H-C(18)); 0,88 (*d*, $J=7$, 6 H, 3 H-C(26) und 3 H-C(27)); 0,93 (*d*, $J=6$, 3 H, 3 H-C(21)); 3,86 und 4,12 (*AB*-System, $J=16$, 2 H, 2 H-C(19)); 4,00 (*br. m*, 1 H, H-C(3)); 4,40 (*br. m*, $w_{1/2}=14$, 1 H, H-C(6)); 7,45 (*s*, 5 H, arom.).

Thermische Isomerisierung von 4 zu Isotachysterin₃ (6). Durch 20 Min. Erhitzen von 0,020 g **4** i. V. auf 150°. - UV. (Cyclohexan): 303, 290 und 279. - Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigte neben Spuren von **4** die charakteristischen Signale von Isotachysterin₃ (**6**) [16].

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] 4. Mitt.: *W. Reischl & E. Zbiral*, Mh. f. Chem. 110, 1463 (1979).
- [2] *L. Träger*, «Steroidhormone», Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1977.
- [3] *A. Mourino, P. Blair, W. Wecksler, R. Lorne Johnson, A. W. Norman & W. H. Okamura*, J. med. Chemistry 21, 1025 (1978).
- [4] *H. H. Inhoffen, G. Quinkert, H.-J. Hess & H.-M. Erdmann*, Chem. Ber. 89, 2273 (1956).
- [5] *B. L. Onisko, H. K. Schnoes & H. F. De Luca*, J. org. Chemistry 43, 3441 (1978).
- [6] *A. Mourino & W. H. Okamura*, J. org. Chemistry 43, 1653 (1978).
- [7] *F. Boomsma, H. J. C. Jacobs, E. Havinga & A. van der Gen*, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 96, 104 (1977).
- [8] *W. Reischl & E. Zbiral*, Liebigs Ann. Chem. 1978, 745.
- [9] *N. Bosworth, A. Emke, J. M. Midgley, C. J. Moore, W. B. Whalley, G. Ferguson & W. C. Marsh*, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 805 (1977).
- [10] *E. Bermann, Z. Luz, Y. Mazur & M. Sheves*, J. org. Chemistry 42, 3325 (1977); *K. Tsukida, K. Akutsu & K. Saiki*, J. Nutr. Sci. Vitaminol. 21, 411 (1975); *H. O. Reich, M. Jautelat, M. T. Messe, F. J. Weigert & J. D. Roberts*, J. Amer. chem. Soc. 91, 7445 (1969).
- [11] *J. W. Blunt, M. P. Hartshorn & D. N. Kirk*, Tetrahedron 25, 149 (1969).
- [12] *R. von Ammon & R. D. Fischer*, Angew. Chemie 84, 737 (1972).
- [13] *T. Hattori, H. Igarashi, S. Iwasaki & S. Okuda*, Tetrahedron Letters 1023 (1969).
- [14] *K. Nakanishi, T. Goto, S. Ito, S. Natori & S. Nozoe*, Natural Products Chemistry Vol. 1, S. 341f. Academic Press, Inc. New York und London 1974.
- [15] *P. A. Diassi, I. Basco, G. W. Krakower & H. A. Van Dine*, Tetrahedron 1966, 3459.
- [16] *W. Reischl & E. Zbiral*, Helv. 62, 1763 (1979).