

## Die Reaktion von 7,14-Cyclo-7,8-dihydrocodeinon mit Diazomethan

Wilhelm Fleischhacker\* und Erich Leitner\*\*

Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Wien,  
A-1090 Wien, Österreich

(Eingegangen 18. März 1980, Angenommen 11. April 1980)

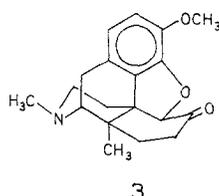
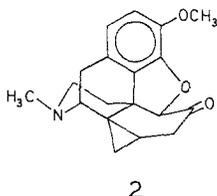
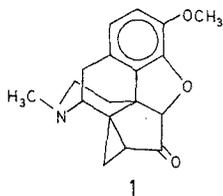
*Reaction of 7,14-cyclo-7,8-dihydrocodeinone with diazomethane*

Reaction of 7,14-cyclo-7,8-dihydrocodeinone (**1**) with diazomethane gives a mixture, from which nine compounds were isolated; the structures of seven (**4a—c**, **5**, **6**, **7a** and **8**) could be determined. Insertion of a methylene group between carbon atoms 5 and 6 of **1** leads with opening of the ether bridge to **7a** as the major product.

(*Keywords: Codeine; Cyclopropane derivatives; Oxiranes; Stereochemistry*)

### Einleitung

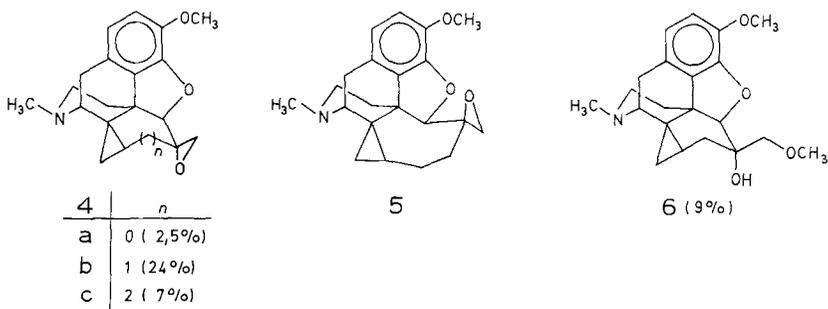
Mit der erstmaligen Herstellung von 14-Methyl-Derivaten des Morphins<sup>1,2</sup> konnte gezeigt werden, daß Substitution am C-14 durch Methyl die analgetische Wirkung um das Hundertfache steigert. In weiterer Verfolgung dieses Befundes planten wir, ausgehend vom 7,14-Cyclo-dihydrocodeinon (**1**), das noch nicht bekannte 8,14-Methano-dihydrocodeinon (**2**) für die pharmakologische Prüfung zu synthetisieren. Außerdem bestand die Aussicht, durch hydrogenolytische Öffnung des Cyclopropanringes in **2** eine Alternativmethode zur Gewinnung von 14-Methyl-dihydrocodeinon (**3**) zu erschließen.



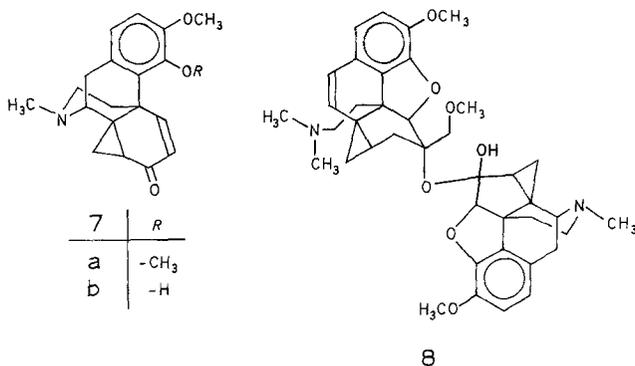
\*\* Herrn Univ.-Prof. Dr. G. Zigeuner mit den besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet.

### Ergebnisse und Diskussion

Bei der Umsetzung von **1** mit Diazomethan in Methanol/Ether entstand ein Produktgemisch, aus dem durch präparative Schichtchromatographie (SC) die Verbindungen **4 a–c**, **5**, **6**, **7 a** sowie das Dimere **8** isoliert werden konnten. Dabei wurde die Diazomethan-Zugabe solange fortgesetzt, bis der Anteil des Eduktes unter 1% gesunken war, was im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Reaktionsansatzes am Verschwinden des H-5-Singulets von **1** bei  $\delta = 4,50$  zu erkennen war.

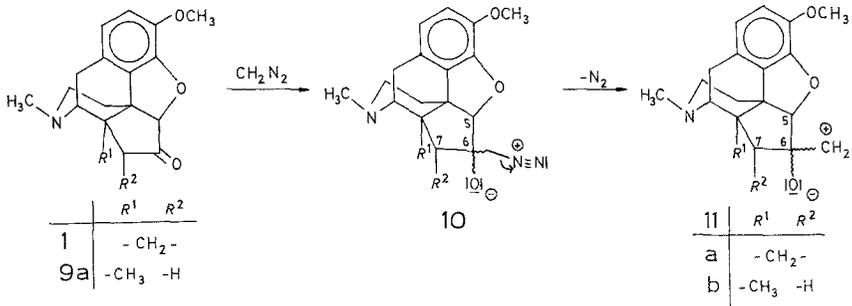


Interessant ist ein qualitativer und quantitativer Vergleich der  $\text{CH}_2\text{N}_2$ -Umsetzungsprodukte von **1** mit denen von **9 a**: Wie früher berichtet wurde<sup>1</sup>, liefert das 14-Methyl-Derivat **9 a** fast ausschließlich (99%) Produkte, die durch nucleophilen Angriff von C-7 am Methylen-

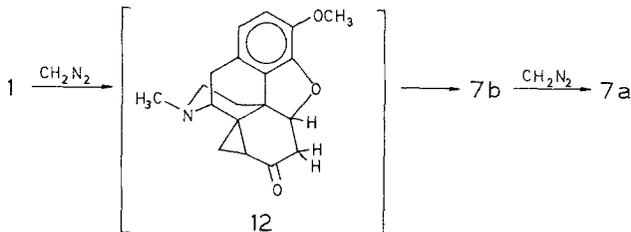


kation in **11** entstehen, also vor allem das Sechsringketon **3** sowie dessen Folgeprodukte. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß bei der analogen Reaktion am Cyclopropanderivat **1** sowohl der nucleophile Angriff von C-5, der **7 a** (32%) ergibt, als auch der des Oxidions, der zu **4 a** führt,

bedeutende Konkurrenzreaktionen zum Angriff des C-7 am Carbeniumion darstellen; im letzteren Fall werden über das nicht faßbare Keton **2** dessen Folgeprodukte **4b**, **4c**, **5**, **6** und **8** gebildet. Bemerkenswert ist auch die Bildung des Oxirans **4a**, da das analoge 14-Methylderivat mit fünfgliedrigem Ring C bei der Umsetzung von **9a** mit  $\text{CH}_2\text{N}_2$  nicht erhalten werden konnte<sup>1</sup>.



Die Bildung von **7a** erklärt sich aus dem Einschub von  $\text{CH}_2$  zwischen C-5 und C-6, wobei intermediär das Sechsringketon **12** entsteht. Wir konnten schon in anderem Zusammenhang<sup>3</sup> zeigen, daß 7-Oxo-morphin-Derivate mit abspaltbarem Wasserstoff an C-6 nicht existenzfähig sind und spontan unter Öffnung der Etherbrücke in Salutaridin-Derivate übergehen. In Überein-

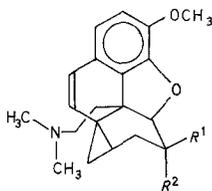


stimmung damit lagert sich auch das nicht faßbare **12** in **7b** um, welches von dem im Überschuß vorhandenen Diazomethan zu **7a** verethert wird. Über das reaktive Verhalten von **7a** wird an anderer Stelle berichtet werden<sup>4</sup>.

Das ursprünglich angestrebte und in größerer Ausbeute erwartete Cyclopropyl-Sechsringketon **2** kann bei normaler Aufarbeitung des Reaktionsansatzes nicht isoliert werden, da es mit überschüssigem Diazomethan sofort zum Oxiran **4b** weiterreagiert. Der Nachweis für das tatsächliche Auftreten von **2** als Zwischenprodukt konnte jedoch durch Zugabe von *Girard*-Reagens *T*<sup>5</sup> zur Reaktionsmischung aus **1**

und  $\text{CH}_2\text{N}_2$  erbracht werden; dabei gelang es gebildetes **2** durch Hydrazon-Bildung abzufangen und nach Hydrolyse und DC-Aufarbeitung zu isolieren.

Wie schon erwähnt, stellen die Verbindungen **4 b**, **4 c**, **5**, **6** und **8** Produkte der weiteren Reaktion von **2** mit Diazomethan dar. Mengemäßig überwiegt dabei eindeutig das Sechsringoxiran **4 b**. Es ließ sich mit  $\text{CH}_3\text{I}$  zum quartären **4 b**· $\text{CH}_3\text{I}$  methylieren, welches beim kurzen Erhitzen mit 4 *N*-Lauge ein Gemisch der beiden Methine **13 a** und **13 b** lieferte, das sich durch SC trennen ließ. **13 a** konnte durch Erhitzen mit Lauge quantitativ in **13 b** übergeführt werden.



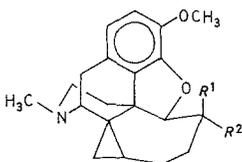
| 13 | $R^1$                      | $R^2$        |
|----|----------------------------|--------------|
| a  | $-\text{CH}_2-$            | $-\text{O}-$ |
| b  | $-\text{CH}_2\text{OH}$    | $-\text{OH}$ |
| c  | $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ | $-\text{OH}$ |

Diese leichte Hydrolysierbarkeit der Methylenoxygruppierung findet ihre Analogie in der Methanolyse von **4 b**, welche offenbar beim Auftragen der methanolischen Reaktionslösung auf die Aluminiumoxid-Schicht erfolgt und zur Bildung von 9% **6** führt. Die Öffnung von Epoxiden durch Alkohole an Aluminiumoxid-Oberflächen wurde schon von *Posner* und *Rogers*<sup>6</sup> beobachtet.

Ein geringer Teil des Sechsringketons **2** reagiert offensichtlich mit Diazomethan zum entsprechenden Siebenringketon weiter, das jedoch nicht gefaßt werden konnte, da es zu den beiden am C-6 epimeren Oxirananen **4 c** (7%) und **5** (2%) weiterreagiert. Diese beiden Stereoisomeren konnten selbst durch DC nicht getrennt werden. Die Reduktion des Siebenringoxirangemisches mit  $\text{LiAlH}_4$  ergab jedoch die beiden entsprechenden tertiären Carbinole **14 a** und **14 b**, die isoliert werden konnten.

Die Umsetzung von **1** mit  $\text{CH}_2\text{N}_2$  lieferte neben den genannten noch weitere Verbindungen, von denen zwei Vertreter dadurch charakterisiert sind, daß — wie das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum deutlich erkennen läßt — anstelle der beiden

aromatischen Protonen zwei olefinische auftreten. Diese Beobachtung kann durch Methylierung des aromatischen Ringes A erklärt werden — umso mehr, als die Addition von  $\text{CH}_2\text{N}_2$  an Aromaten bereits bekannt ist<sup>7,8</sup>. Die genaue Strukturzuordnung war jedoch auf Grund der geringen Substanzmengen (Anteil unter 0,3%) nicht möglich, zumal auch die Spektren zeigten, daß bei den isolierten Produkten neben der Methylierung des Ringes A und der Erweiterung des Ringes C noch zusätzliche Additionsreaktionen stattgefunden hatten.



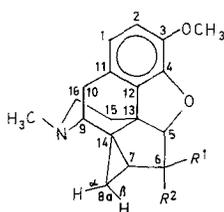
| 14 | R <sup>1</sup>   | R <sup>2</sup>   |
|----|------------------|------------------|
| a  | -CH <sub>3</sub> | -OH              |
| b  | -OH              | -CH <sub>3</sub> |

Bemerkenswert ist die Bildung eines dimeren Produktes, dem auf Grund spektroskopischer Befunde die Struktur **8** zugeschrieben werden kann. Es handelt sich dabei um ein Halbacetal des Methins von **6** (nämlich **13c**) mit der Ausgangsverbindung **1**. Für die vorgeschlagene Struktur spricht die Tatsache, daß die charakteristischen Signale im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **8** mit denen der beiden Komponenten **1** und **13c** übereinstimmen. Zweifellos ungewöhnlich erscheint die Bildung der Methinteilstruktur von **8**, welche jedoch in der Entstehung eines Methins aus dem nichtquartären Teil des (+)-Tubocurarinchlorids unter Einwirkung von Diazomethan<sup>9</sup> ihre Analogie findet. **13c** wurde zu Vergleichszwecken durch Methanolyse von **13a** dargestellt.

#### *Bestimmung der Konfiguration am C-6 der Oxirane 4a—c und 5*

Die Konfiguration des Oxirans **4a** am C-6 sollte durch  $\text{LiAlH}_4$ -Reduktion zum entsprechenden tertiären Carbinol und dessen Vergleich mit den beiden durch Umsetzung des Ketons **1** mit  $\text{CH}_3\text{MgI}$  entstehenden C-6-Epimeren **15a** und **15b** ermittelt werden; die relative Stellung von Methyl und Hydroxyl am C-6 dieser Verbindungen konnte aus den <sup>1</sup>H-NMR-Daten — insbesondere der chemischen Verschiebung der C-6-Methylgruppe sowie von H-5, H-8 und der Methylgruppe am C-14 — erschlossen werden.

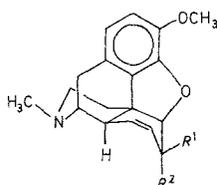
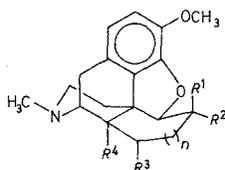
Reaktion von **1** mit  $\text{CH}_3\text{MgI}$  führte in stereospezifischer Reaktion nur zu *einem* Carbinol, das jedoch mit dem Reduktionsprodukt von **4a** *nicht* identisch war. Der Vergleich der  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der beiden Epimeren ermöglichte auf Grund der wesentlich höherfeldigen Lage des Singulett der C-6-Methylgruppe sowie der paramagnetischen Verschiebung der Signale von H-5 bzw. H-8a $\beta$  des Reduktionsproduktes von **4a**, diesem eindeutig die Struktur des Isocodeinderivates **15a** zuzuordnen, womit auch die Konfiguration am C-6 von **4a** festgelegt ist. Es kommt also dem Produkt der Reaktion von **1** mit  $\text{CH}_3\text{MgI}$  die Codeinstruktur **15b** zu.



| 15 | R <sup>1</sup>   | R <sup>2</sup>   |
|----|------------------|------------------|
| a  | -CH <sub>3</sub> | -OH              |
| b  | -OH              | -CH <sub>3</sub> |
| c  | -H               | -OH              |
| d  | -OH              | -H               |

Beim Oxiran **4b** ergab sich im Vergleich zu **4a** eine grundsätzliche Schwierigkeit dadurch, daß das entsprechende Keton **2** nur in analytisch verwertbaren Mengen erhalten wurde und daher für die Reaktion mit  $\text{CH}_3\text{MgI}$  nicht zur Verfügung stand. Daher wurde versucht, den Konfigurationsbeweis ausgehend vom 14-Methylketon **3** zu führen, bei dessen Umsetzung mit  $\text{CH}_3\text{MgI}$  ebenfalls nur eines der beiden C-6-epimeren Carbinole entstand. Allerdings konnte das zweite C-6-Epimere durch Reduktion eines schon früher in anderem Zusammenhang isolierten Oxirans<sup>1</sup> (**16a**) mit bislang unbekannter Konfiguration am C-6 gewonnen werden, so daß nunmehr bei Vorliegen der  $^1\text{H-NMR}$ -Daten beider Epimerer die Konfiguration in Analogie zu **15a** und **15b** festgelegt werden konnte: Dabei folgte aus analogen  $^1\text{H-NMR}$ -Daten die Struktur **16b** für das  $\text{LiAlH}_4$ -Reduktionsprodukt von **16a** sowie die Struktur **16c** für das *Grignard*-Produkt von **3**. Wie also die Bildung von **15b** und **16c** zeigt, erfolgt bei der *Grignard*-Reaktion der Angriff des Alkylsubstituenten ausschließlich von der sterisch weniger gehinderten „ $\beta$ -Seite“<sup>10</sup>, während sich bei den Fünf- und Sechsringoxiranen — die bei der Einwirkung von Diazomethan auf **1** bzw. **9a** entstehen — die Methylengruppe in der „ $\alpha$ -Position“ befindet.

Daraus könnte man den Schluß ziehen, daß beim Angriff von  $\text{CH}_2\text{N}_2$  am C-6 von **1** bzw. **9a** (oder der als Zwischenprodukte auftretenden homologen Ketone) zwei verschiedene, am C-6 epimere Additionsprodukte **10** entstehen, wobei das Epimere mit dem  $\beta$ -ständigen Methylen ausschließlich Ringerweiterung erfährt, während am Epimeren mit  $\alpha$ -ständigem Methylen ausschließlich Oxiranbildung eintritt. Ab einer bestimmten Gliederzahl des Ringes C, bei der die Insertion wegen der steigenden Ringspannung schon erschwert ist (Siebenring), scheint auch wieder die Bildung des Oxirans durch das  $\beta$ -ständige Methylen möglich, was aus dem Auftreten von **5** (2%) unter den Reaktionsprodukten hervorgeht.



| 16 | R <sup>1</sup>     | R <sup>2</sup>   | R <sup>3</sup>     | R <sup>4</sup>   | n |
|----|--------------------|------------------|--------------------|------------------|---|
| a  | -CH <sub>2</sub> - | -O-              | -H                 | -CH <sub>3</sub> | 1 |
| b  | -CH <sub>3</sub>   | -OH              | -H                 | -CH <sub>3</sub> | 1 |
| c  | -OH                | -CH <sub>3</sub> | -H                 | -CH <sub>3</sub> | 1 |
| d  | -CH <sub>3</sub>   | -OH              | -CH <sub>2</sub> - |                  | 1 |
| e  | -H                 | -OH              | -H                 | -CH <sub>3</sub> | 0 |
| f  | -OH                | -H               | -H                 | -CH <sub>3</sub> | 0 |
| g  | -CH <sub>3</sub>   | -OH              | -H                 | -CH <sub>3</sub> | 0 |
| h  | -OH                | -CH <sub>3</sub> | -H                 | -CH <sub>3</sub> | 0 |

| 17 | R <sup>1</sup>   | R <sup>2</sup>   |
|----|------------------|------------------|
| a  | -OH              | -H               |
| b  | -H               | -OH              |
| c  | -CH <sub>3</sub> | -OH              |
| d  | -OH              | -CH <sub>3</sub> |

Bei der  $\text{LiAlH}_4$ -Reduktion von **4b** wurde das tertiäre Carbinol **16d** erhalten, das — bei entsprechender Konfiguration am C-6 — durch reduktive Öffnung des Cyclopropanringes in **16b** überführbar sein sollte. Die katalytische Hydrierung führte jedoch (unter Anwendung der verschiedensten Katalysatoren und Lösungsmittel) zu keiner Veränderung. Dadurch initiierte Modellversuche an Cyclopropanderivaten dieser Reihe zeigten, daß die hydrogenolytische Öffnung des Cyclopropanringes nur dann möglich ist, wenn in  $\alpha$ -Position zum Dreiring eine Carbonylgruppe steht<sup>11</sup>.

Daher mußte die Konfiguration am C-6 von **16d** NMR-spektroskopisch ermittelt werden, wobei die besonderen räumlichen Verhältnisse zu berücksichtigen waren: insbesondere verursacht die am *Dreiding*-Modell zu beobachtende starre Wannenkongformation des Ringes C, die durch die Fusion mit dem Cyclopropanring erzwungen wird, im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum chemische Verschiebungen, die von jenen vergleichbarer 14-Methylverbindungen abweichen. Davon ist beson-

ders das Singulett der Methylgruppe am C-6 betroffen; diese steht in **16 d** equatorial und befindet sich daher nicht im Anisotropiebereich des aromatischen Ringes, so daß die bei Derivaten mit  $\alpha$ -ständigem Methyl ansonsten übliche Hochfeldverschiebung, welche eine axiale Methyl-

Tabelle 1.  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von Codein- und Isocodeinderivaten ( $\delta$ -Werte in ppm, 60 MHz)<sup>a</sup>

|             | 14-CH <sub>3</sub> | H-8 $\alpha\beta$ | H-6  | H-5  | 6-CH <sub>3</sub> | Stellung von OH-6 |
|-------------|--------------------|-------------------|------|------|-------------------|-------------------|
| <b>15 a</b> |                    | 0,65              |      | 4,34 | 0,85              | $\beta$           |
| <b>15 b</b> |                    | 0,39              |      | 4,08 | 1,30              | $\alpha$          |
| <b>15 c</b> |                    | 0,70              | 4,16 | 4,14 |                   | $\beta$           |
| <b>15 d</b> |                    | 0,39              | 4,16 | 4,48 |                   | $\alpha$          |
| <b>16 e</b> | 1,53               |                   | 4,38 | 4,63 |                   | $\beta$           |
| <b>16 f</b> | 1,32               |                   | 4,38 | 4,66 |                   | $\alpha$          |
| <b>16 g</b> | 1,67               |                   |      | 4,59 | 1,06              | $\beta$           |
| <b>16 h</b> | 1,47               |                   |      | 4,32 | 1,52              | $\alpha$          |
| <b>16 d</b> |                    | 0,65              |      | 4,27 | 1,25              | $\beta$           |
| <b>16 b</b> | 1,52               |                   |      | 4,43 | 0,92              | $\beta$           |
| <b>16 c</b> | 1,41               |                   |      | 4,21 | 1,22              | $\alpha$          |
| <b>14 a</b> |                    | 0,85              |      | 4,27 | 0,73              | $\beta$           |
| <b>14 b</b> |                    | 0,40              |      | 4,08 | 1,30              | $\alpha$          |
| <b>17 a</b> |                    |                   | 4,14 | 4,85 |                   | $\alpha$          |
| <b>17 b</b> |                    |                   | 4,21 | 4,77 |                   | $\beta$           |
| <b>17 c</b> |                    |                   |      | 4,56 | 1,38              | $\beta$           |
| <b>17 d</b> |                    |                   |      | 4,45 | 1,25              | $\alpha$          |

<sup>a</sup> Die Werte für **16 e—h** gemäß Lit.<sup>1</sup>; die Werte für **17 a, b** gemäß Lit.<sup>12</sup>; die Werte für **17 c, d** gemäß Lit.<sup>13</sup>.

Wie aus Tab. 1 ersichtlich ist, wird die chemische Verschiebung des Signals von H-5 ebenfalls von einer Methylgruppe am C-6 in  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Stellung deutlich beeinflusst. Während bei den sekundären Carbinolen mit  $\beta$ -ständigem Hydroxyl (also bei den Isocodein-Derivaten) H-5 bei höherem Feld absorbiert als bei den entsprechenden Codeinderivaten, erscheinen bei den tertiären Carbinolen der Isocodeinreihe, bei denen das H-6 durch Methyl ersetzt ist, die Singulett des H-5 im Vergleich zu den 6-Methyl-codeinderivaten diamagnetisch verschoben.

gruppe zur Voraussetzung hat, hier nicht eintritt. Andererseits ergibt sich durch die  $\beta$ -axiale Position der OH-Gruppe am C-6 eine besondere Annäherung an H-8 $\alpha\beta$  und eine dadurch verursachte charakteristische Verschiebung nach tieferem Feld, die auch bei dem in diesem Zusammenhang erstmals hergestellten Alkohol **15 c** beobachtet werden konnte. Aus der Konfiguration von C-6 in **16 d** folgt die Struktur des Oxirans **4 b**.

Zur Ermittlung der Konfiguration am C-6 der C-Homo-Derivate **4c** und **5** wurden ebenfalls die  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der  $\text{LiAlH}_4$ -Reduktionsprodukte herangezogen. Zum besseren Vergleich der Parameter mit jenen von Modellsubstanzen wurden sie in der Tab. 1 zusammengestellt.

### Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden mittels eines *Kofler*-Heiztischmikroskopes bestimmt und sind nicht korrigiert. IR-Spektren (in KBr): Perkin-Elmer 237.  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: Varian T 60,  $^{13}\text{C}$ -Resonanz: Varian XL-100 ( $\text{CDCl}_3$ ; *TMS*). Massenspektren: Varian Mat 111. Alle sterischen Betrachtungen erfolgten an *Dreidung*-Modellen.

#### *Umsetzung des 7,14-Cyclo-7,8-dihydrocodeinons (1) mit Diazomethan*

2,97 g **1** werden in 30 ml Methanol/Wasser (5 + 1) gelöst und mit 100 ml etherischer Diazomethanlösung<sup>14</sup> versetzt. Nach 2 h hat die Gelbfärbung an Intensität verloren und es werden weitere 50 ml Reagens zugefügt, nach 24 h abermals 50 ml. 48 h nach erstmaliger Zugabe wird  $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch auf Nichterkennbarkeit des Ausgangskörpers geprüft. Ist der Umsatz unvollständig, wird auf etwa 50 ml eingengt und erneut mit 50 ml etherischer Diazomethanlösung 24 h stehengelassen. Nach Verschwinden der Ausgangssubstanz wird zur Trockne gebracht und aus konzentriert methanolischer Lösung präparativ mit Benzol/Triethylamin (95 + 5) an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  chromatographiert. Nach Zweifachentwicklung werden die gewonnenen Zonen mit Methanol/Dichlormethan eluiert. Die Trockenrückstände der Fraktionen nimmt man in Benzol auf, trocknet mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtriert und zieht das Lösungsmittel im Vak. ab. Die gewonnenen Öle werden wie folgt weiterbehandelt:

**Z1:** 112 mg. Das rotbraune Öl wird an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  mit Benzol/Methanol (9 + 1) mehrfach entwickelt, die gewonnenen 58 mg müssen neuerlich getrennt werden: 8 mg am Ring A methylenierte Substanz, 0,3%. Vorstellbare Struktur: 5,6,8,14-Tetrahydro-5-hydroxy-4-O-methyl-8,14; 11,12-dimethano-salutaridin.

MS:  $M^-$  357 = MG; 312 (100), 152 (52), 343 (48), 342 (35), 205 (35), 318 (30), 238 (30), 242 (27).

$^1\text{H-NMR}$ : H-1,2: AB-qu,  $\delta = 5,83$  (2); 3-OCH<sub>3</sub>: s,  $\delta = 3,55$  (3); 4-OCH<sub>3</sub>: s,  $\delta = 3,32$  (3); NCH<sub>3</sub>: s,  $\delta = 2,44$  (3); H-8 $\alpha,\beta$ : m,  $\delta = 1,0-0,7$  (2).

IR:  $\alpha,\beta$ -ungesättigtes Keton 1640  $\text{cm}^{-1}$ , OH 3400  $\text{cm}^{-1}$ .

**Z2:** Das dunkelgelbe Öl wird an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  mit Benzol/Methanol (9 + 1) neuerlich entwickelt und ergibt 18 mg 7,8-Dihydro-6-methoxymethyl-8,14-methano-isocodein-methin-(7',14'-cyclo-7',8'-dihydro-isocodein-6'-yl)-ether (**8**); 0,6%.

MS:  $M^+$  668 = MG; 370 (100), 371 (30), 300 (27), 239 (13), 225 (13), 255 (12), 211 (12), 165 (12).

$^1\text{H-NMR}$ : H-1',2': AB-qu,  $\delta = 6,69$  (2); H-1,2: AB-qu,  $\delta = 6,65$  (2); H-10: d,  $\delta = 6,30$  ( $J_9 = 10$  Hz) (1); H-9: d,  $\delta = 4,93$  ( $J_{10} = 10$  Hz) (1); H-5: s,  $\delta = 4,32$  (1); H-5': s,  $\delta = 4,20$  (1); ArOCH<sub>3</sub>: s,  $\delta = 3,88$  (6); 6a-OCH<sub>3</sub>: s,  $\delta = 3,05$  (3); NCH<sub>3</sub>: s,  $\delta = 2,44$  (6) s,  $\delta = 2,08$  (3); Cycloprop. H: m,  $\delta = 1,2-0,66$  (6).

IR: OH 3420  $\text{cm}^{-1}$ , C=C 1630  $\text{cm}^{-1}$ ; 1500, 1440, 1270, 1100, 750.

**Z3:** Das zähe, gelbe Öl wird an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  mit Benzol/Methanol (9 + 1) neuerlich entwickelt und liefert 261 mg 7,8-Dihydro-6-methoxymethyl-8,14-methano-isocodein (**6**); 8,8%; aus Aceton weiße Prismen, Schmp. = 116—118 °C.

MS: 357 (100,  $M^+$ ), 255 (87), 262 (65), 250 (65), 192 (61), 214 (57), 227 (39), 356 (37).

$^1\text{H-NMR}$ : H-1,2: AB-qu,  $\delta = 6,67$  (2); H-5: d,  $\delta = 4,35$  ( $J_{7\beta} = 2$  Hz) (1);  $\text{ArOCH}_3$ : s,  $\delta = 3,88$  (3); 6a- $\text{OCH}_3$ : s,  $\delta = 3,41$  (3);  $\text{NCH}_3$ : s,  $\delta = 2,42$  (3); H-8,  $8\alpha, \beta$ : m,  $\delta = 1,22-0,66$  (3).

$^{13}\text{C-NMR}$ : TMS = O; *m*: Multiplizität

|          |       |       |                  |                |                   |       |      |      |
|----------|-------|-------|------------------|----------------|-------------------|-------|------|------|
| C        | 1     | 2     | 3                | 4              | 5                 | 6     | 6a   | 7    |
| $\delta$ | 113,7 | 119,1 | 141,5            | 144,2          | 93,9              | 72,6  | 77,8 | 35,5 |
| <i>m</i> | d     | d     | s                | s              | d                 | s     | tr   | tr   |
| C        | 8     | 8a    | 9                | 10             | 11                | 12    | 13   | 14   |
| $\delta$ | 13,6  | 13,8  | 65,2             | 22,9           | 132,3             | 128,5 | 42,6 | 25,2 |
| <i>m</i> | d     | tr    | d                | tr             | s                 | s     | s    | s    |
| C        | 15    | 16    | 3 $\text{OCH}_3$ | $\text{NCH}_3$ | 6a $\text{OCH}_3$ |       |      |      |
| $\delta$ | 29,8  | 47,4  | 59,2             | 43,1           | 56,7              |       |      |      |
| <i>m</i> | tr    | tr    | qu               | qu             | qu                |       |      |      |

IR: OH  $3420\text{ cm}^{-1}$ ; 1640, 1605, 1500, 1445, 1275, 1100, 930.

Z4: Nach Erhitzen des gelben Öles mit Ethylacetat kristallisiert 7,8-Dihydro-6-desmethoxy-4-O-methyl-8,14-methano-salutaridin (**7a**) aus. 936 mg, 31,5% durchscheinende Plättchen, Schmp. = 205–207 °C.

MS: 325 (100,  $M^+$ ), 296 (92), 191 (48), 297 (37), 310 (31), 281 (30), 326 (28), 280 (22).

$^1\text{H-NMR}$ : H-5: d,  $\delta = 7,09$  ( $J_6 = 11$  Hz) (1); H-1,2: s,  $\delta = 6,68$  (2); H-6: dd,  $\delta = 5,65$  ( $J_5 = 11$  Hz,  $J_8 = 1,5$  Hz) (1); 3- $\text{OCH}_3$ : s,  $\delta = 3,72$  (3); 4- $\text{OCH}_3$ : s,  $\delta = 3,69$  (3);  $\text{NCH}_3$ : s,  $\delta = 2,32$  (3); H-8;  $8\alpha, \beta$ : m,  $\delta = 1,4-1,13$  (3).

IR: C=C—C=O  $1670\text{ cm}^{-1}$ ; 1485, 1270, 1160, 1050, 935.

Z5: Das Produkt wird erneut mit dem ursprünglichen Laufmittel entwickelt, um die letzten Anteile von Z4 und Z6 zu entfernen. Gelbes Öl; 7,14-Cyclo-7,8-dihydro-spiro[isocodein-6,2'-oxiran] (**4a**); 71 mg, 2,4%.

MS: 310 (100), 311 (88,  $M^+$ ), 282 (61), 296 (38), 280 (34), 294 (30), 178 (30), 115 (30).

$^1\text{H-NMR}$ : H-1,2: s,  $\delta = 6,72$  (2); H-5: s,  $\delta = 4,35$  (1);  $\text{OCH}_3$ : s,  $\delta = 3,87$  (3);  $\text{NCH}_3$ : s,  $\delta = 2,50$  (3); H-8;  $8\alpha, \beta$ : m,  $\delta = 1,3-0,65$  (3).

IR: Aromat  $1500\text{ cm}^{-1}$ ; 1435, 1280, 1055, 930, 820.

Z6: Das gelbstichige Öl kristallisiert nach Erwärmen mit Methanol. 7,8-Dihydro-8,14-methano-spiro[isocodein-6,2'-oxiran] (**4b**) mit Anteilen von Z7, die erst nach mehrmaligem Umkristallisieren mit zwischengeschalteten chromatographischen Schritten eliminierbar sind. 778 mg, 26,2%. Weiße Quader, Schmp. = 181–183 °C.

MS: 325 (100,  $M^+$ ), 268 (71), 324 (54), 239 (37), 296 (30), 237 (30), 326 (29), 294 (23).

$^1\text{H-NMR}$ : H-1,2: s,  $\delta = 6,73$  (2); H-5: d,  $\delta = 3,97$  ( $J_{7\beta} = 2$  Hz) (1);  $\text{OCH}_3$ : s,  $\delta = 3,88$  (3);  $\text{NCH}_3$ : s,  $\delta = 2,45$  (3); H-8;  $8\alpha, \beta$ : m,  $\delta = 1,0-0,7$  (3).

IR: Aromat  $1495\text{ cm}^{-1}$ ; 1445, 1275, 1145, 915.

Z7: Das gelbe Öl scheidet aus Methanol eine kristalline Masse ohne deutlichen Schmelzpunkt ab. Isomerengemisch aus 7,8-Dihydro-8,14-methano-C-homo-spiro[isocodein-6,2'-oxiran] (**5**) und 7,8-Dihydro-8,14-methano-C-homo-spiro[isocodein-6,2'-oxiran] (**4c**). 240 mg, 8,1%.

MS: 339 (100,  $M^+$ ), 310 (68), 338 (62), 282 (42), 324 (38), 296 (37), 311 (37), 340 (33).

$^1\text{H-NMR}$ : H-1,2: AB-qu,  $\delta = 6,65$ ; H-5 (**4c**): s,  $\delta = 4,06$ ;  $\text{OCH}_3$ : s,  $\delta = 3,85$ ;  $\text{NCH}_3$ : s,  $\delta = 2,38$ ; H-8;  $8\alpha, \beta$ : m,  $\delta = 1,1-0,67$ .

IR: Doppelbanden 1740/1710 und 1635/1605  $\text{cm}^{-1}$ ; 1505, 1450, 1280, 1055.

Z8: gelbes Öl, nicht wägbar, Hinweise für Methylierung in Ring A.

*Nachweis von 2 durch Abfangreaktion mit Girard-Reagens T*

Eine Umsetzung von **1** mit Diazomethan wird nach 50 h bei noch unvollständiger Reaktion des Ausgangskörpers durch Eindampfen der Lösung auf 30 ml und Versetzen mit 6 ml Eisessig und 1,75 g *Girardreagens T* abgebrochen. Es wird 1 h bei 100 °C unter Rückfluß erhitzt, das Restmethanol abdestilliert, mit 4 *N*-NaOH alkalisiert und die **4 a—c**, **5**, **6** und **8** enthaltende Fraktion durch Ausschütteln mit Benzol abgetrennt. Die wäßrige Phase wird mit dem gleichen Volumen HCl konz. versetzt und 30 min auf 45—55 °C erwärmt. Nach vorsichtigem Alkalisieren mit 19 *N*-NaOH wird mit Benzol und Dichlormethan extrahiert, die organischen Phasen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und im Vak. eingedampft. Das zähe, dunkle Öl wird an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  mittels Benzol/Triethylamin (95 + 5) aufgetrennt.

Z1: unumgesetztes **1**.

Z2: geringe Mengen 7,8-Dihydro-8,14-methano-codeinon (**2**).

MS: 311 (100,  $M^+$ ), 254 (67), 282 (57), 312 (36), 211 (36), 212 (31), 226 (29), 310 (26).

$^1\text{H-NMR}$ : H-1,2: AB-qu,  $\delta = 6,68$  (2); H-5: s,  $\delta = 4,87$  (1);  $\text{OCH}_3$ : s,  $\delta = 3,88$  (3);  $\text{NCH}_3$ : s,  $\delta = 2,49$  (3); H-8,8 $\alpha,\beta$ : m,  $\delta = 1,7—1,3$  (3).

IR: C=O 1675  $\text{cm}^{-1}$ ; 1505, 1485, 1435, 1280, 1050.

Z3: 7,8-Dihydro-6-desmethoxy-4-O-methyl-8,14-methano-salutaridin (**7 a**).

*Hofmann-Abbau von 4 b*

110 mg **4 b** werden mit der gleichen Menge Methyljodid versetzt, zur Trockne gebracht, mit Methanol warm gelöst. Beim Abkühlen Bildung weißer Kristalle von 7,8-Dihydro-8,14-methano-spiro[isocodein-6,2'-oxiran]-methojodid (**4 b**· $\text{CH}_3\text{I}$ ). Schmp. = 245—247 °C; 95 mg, 76,6%.

$^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO): H-1,2: s,  $\delta = 6,83$  (2); H-5: breites s,  $\delta = 4,05$  (1),  $\text{OCH}_3$ : s,  $\delta = 3,81$  (3);  $\text{NCH}_3$ : s,  $\delta = 3,35$  (6); H-8 $\alpha,\beta$ : breites s,  $\delta = 1,17$  (2).

95 mg **4 b**· $\text{CH}_3\text{I}$  werden mit 5 ml 4 *N*-NaOH am Wasserbad 10 min erhitzt und anschließend kurz über freier Flamme aufsieden gelassen. Die Basen werden durch Ausschütteln mit Benzol gewonnen und das Öl (70 mg) mit Benzol/Triethylamin (95 + 5) an  $\text{Al}_2\text{O}_3$ -Schichten entwickelt:

Z1: 7,8-Dihydro-6-hydroxymethyl-8,14-methano-isocodein-methin (**13 b**); 20 mg, 27,5%; aus wenig Chloroform weiße Nadeln, Schmp. = 87—88 °C.

MS:  $M^+$  357 = MG; 286 (100), 255 (73), 185 (34), 214 (32), 227 (25), 287 (25), 256 (23), 186 (23).

$^1\text{H-NMR}$ : H-1,2: s,  $\delta = 6,67$  (2); H-10: d,  $\delta = 6,32$  ( $J_9 = 9$  Hz) (1); H-9: d,  $\delta = 5,02$  ( $J_{10} = 9$  Hz) (1); H-5: s,  $\delta = 4,40$  (1);  $\text{OCH}_3$ : s,  $\delta = 3,90$  (3); H-6a: s,  $\delta = 3,09$  (2); OH: breites s,  $\delta = 2,46$  (2, gegen D austauschbar);  $\text{NCH}_3$ : s,  $\delta = 2,15$  (6); H-8 $\alpha,\beta$ : breites s,  $\delta = 1,13$  (2).

IR: OH 3415  $\text{cm}^{-1}$ ; C=C 1635  $\text{cm}^{-1}$ ; 1505, 1450, 1280, 1095, 1025, 930, 805.

Z2: nicht identifiziert.

Z3: 7,8-Dihydro-8,14-methano-spiro[isocodein-6,2'-oxiran]-methin (**13 a**); 38 mg, 55,1%; aus Methanol Nadeln, Schmp. = 173—175 °C.

MS: 268 (100), 267 (43), 239 (41), 237 (31), 325 (35), 311 (28), 185 (28), 339 (26,  $M^-$ ).

$^1\text{H-NMR}$ : H-1,2: s,  $\delta = 6,66$  (2); H-10: d,  $\delta = 6,40$  ( $J_9 = 9$  Hz) (1); H-9: d,  $\delta = 5,30$  ( $J_{10} = 9$  Hz) (1); H-5: s,  $\delta = 4,19$  (1);  $\text{OCH}_3$ : s,  $\delta = 3,83$  (3);  $\text{NCH}_3$ : s,  $\delta = 2,13$  (6); H-8;  $8\alpha,\beta$ : m,  $\delta = 1,3-1,1$  (3).

### 13 b aus 13 a

66 mg **13 a** werden in Ethanol gelöst und mit 3 ml 4 *N*-NaOH 30 min am Wasserbad erhitzt. Ausschütteln mit Benzol, trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , Lösungsmittel im Vak. abziehen: 56 mg **13 b**; 80,5%.

### Methanololyse von 13 a

20 mg **13 a** werden in Methanol gelöst und 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach schichtchromatographischer Reinigung (Bedingungen siehe oben) erhält man 7,8-Dihydro-6-methoxymethyl-8,14-methano-isocodein-methin (**13 c**) 8 mg, 40%.

$^1\text{H-NMR}$ : H-1,2: AB-qu,  $\delta = 6,65$  (2); H-10: d,  $\delta = 6,35$  ( $J_9 = 10$  Hz) (1); H-9: d,  $\delta = 4,93$  ( $J_{10} = 10$  Hz); H-5: s,  $\delta = 4,30$  (1); *Ar* $\text{OCH}_3$ : s,  $\delta = 3,88$  (3); 6a- $\text{OCH}_3$ : s,  $\delta = 3,08$  (3);  $\text{NCH}_3$ : s,  $\delta = 2,08$  (6).

### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Öffnung von Oxiranen mit $\text{LiAlH}_4$

1 mmol Substanz wird in 25 ml wasserfreiem Diethylether aufgeschlämmt, mit 35 mg  $\text{LiAlH}_4$  versetzt und 2 h in einem Bad von 30 °C belassen. Nach tropfenweisem Zusatz von Wasser und Einrieseln von 30 mg  $\text{K}_2\text{CO}_3$  wird filtriert, der Rückstand mit Chloroform nachgewaschen und das Filtrat mit Chloroform ausgeschüttelt, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert, das Lösungsmittel im Vak. abgezogen.

Aus 55 mg **4 a** nach chromatographischer Reinigung mittels Benzol/Triethylamin (95 + 5) an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  20 mg 7,14-Cyclo-7,8-dihydro-6-methylisocodein (**15 a**), 36%.

MS: 242 (100), 313 (47,  $M^+$ ), 214 (42), 296 (37), 226 (36), 199 (36), 240 (34), 255 (33).

$^1\text{H-NMR}$ : H-1,2: s,  $\delta = 6,73$  (2); H-5: s,  $\delta = 4,34$  (1);  $\text{OCH}_3$ : s,  $\delta = 3,90$  (3);  $\text{NCH}_3$ : s,  $\delta = 3,50$  (3); 6- $\text{CH}_3$ : s,  $\delta = 0,85$  (3); H-8;  $8\alpha,\beta$ : m,  $\delta = 1,1-0,65$  (3).

Aus 325 mg **4 b** nach Kristallisation aus Methanol durchscheinende Plättchen von 7,8-Dihydro-6-methyl-8,14-methano-isocodein (**16 d**), Schmp. = 160–162 °C. 210 mg, 65%.

MS: 327 (100,  $M^+$ ), 270 (80), 227 (49), 242 (43), 326 (41), 228 (29), 328 (27), 214 (27).

$^1\text{H-NMR}$ : H-1,2: s,  $\delta = 6,68$  (2); H-5: d,  $\delta = 4,27$  ( $J_{7\beta} = 1,5$  Hz) (1);  $\text{OCH}_3$ : s,  $\delta = 3,86$  (3);  $\text{CH}_3\text{OH}$ : s,  $\delta = 3,47$  (1);  $\text{NCH}_3$ : s,  $\delta = 2,40$  (3); 6- $\text{CH}_3$ : s,  $\delta = 1,25$  (3); H-8;  $8\alpha,\beta$ : m,  $\delta = 0,65$  (3); durch das Signal bei  $\delta = 3,47$  wird kenntlich, daß die Kristalle aus **16 d** · 1/3  $\text{CH}_3\text{OH}$  bestehen.

IR: OH 3385  $\text{cm}^{-1}$ ; 1500, 1445, 1275, 930.

Aus 50 mg der Isomerenmischung **4 c** + **5** durch Entwicklung mit Benzol/Triethylamin (95 + 5) an  $\text{Al}_2\text{O}_3$ :

Z 1: 25 mg 7,8-Dihydro-6-methyl-8,14-methano-C-homo-isocodein (**14 a**), 49,2%.

MS: 341 (100,  $M^+$ ), 242 (63), 285 (46), 185 (46), 340 (35), 342 (35), 226 (30), 326 (29).

$^1\text{H-NMR}$ : H-1,2: s,  $\delta = 6,68$  (2); H-5: s,  $\delta = 4,27$  (1);  $\text{OCH}_3$ : s,  $\delta = 3,85$  (3);  $\text{NCH}_3$ : s,  $\delta = 2,30$  (3); H-8;  $8\alpha,\beta$ : m,  $\delta = 1,1-0,85$  (3); 6- $\text{CH}_3$ : s,  $\delta = 0,73$  (3).

Z2: 7 mg 7,8-Dihydro-6-methyl-8,14-methano-C-homo-codein (**14b**), 13,9%.  
MS: 341 (100,  $M^+$ ), 242 (66), 285 (65), 185 (65), 327 (59), 227 (56), 270 (54),  
226 (54).

$^1\text{H-NMR}$ : H-1,2: s,  $\delta = 6,68$  (2); H-5: s,  $\delta = 4,08$  (1);  $\text{OCH}_3$ : s,  $\delta = 3,87$  (3);  
 $\text{NCH}_3$ : s,  $\delta = 2,33$  (3); 6- $\text{CH}_3$ : s,  $\delta = 1,33$  (3); H-8; 8 $\alpha\alpha,\beta$ : m,  $\delta = 0,75\text{--}0,40$  (3).

Aus 253 mg **16a** nach Kristallisation aus Diethylether feine Nadeln von  
7,8-Dihydro-6,14-dimethyl-isocodein (**16b**), 48,3%. Schmp. = 175—177 °C.

MS: 329 (100,  $M^-$ ), 230 (94), 272 (76), 254 (61), 168 (59), 199 (59), 243 (55),  
257 (54).

$^1\text{H-NMR}$ : H-1,2: s,  $\delta = 6,56$  (2); H-5: s,  $\delta = 4,43$  (1);  $\text{OCH}_3$ : s,  $\delta = 3,83$  (3);  
 $\text{NCH}_3$ : s,  $\delta = 2,31$  (3); 14- $\text{CH}_3$ : s,  $\delta = 1,52$  (3); 6- $\text{CH}_3$ : s,  $\delta = 0,92$  (3).

IR: OH 3460  $\text{cm}^{-1}$ ; 1600, 1500, 1445, 1260, 945.

#### Grignard-Reaktion an 6-Ketonen

110 mg Magnesiumspäne werden unter Feuchtigkeitsausschluß mit wasser-  
freiem Diethylether übergossen, Methyljodid zutropfen gelassen, bis unter  
Rühren alles Magnesium gelöst ist. Nach Ausblasen eventuell noch vor-  
handenen freien Methyljodids durch Stickstoff werden 1 mmol Substanz in  
Diethylether zugesetzt und 14 h bei einer Badtemperatur von 45 °C unter  
Rückfluß erhitzt. Nach Zersetzung mit Wasser wird mit Chloroform ausge-  
schüttelt, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vak. abge-  
zogen.

Aus 598 mg **1** entstehen 120 mg 7,14-Cyclo-7,8-dihydro-6-methyl-codein  
(**15b**), 19,4%, die mit Benzol/Methanol (95 + 5) an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  von der Ausgangs-  
substanz abgetrennt werden müssen.

$^1\text{H-NMR}$ : H-1,2: s,  $\delta = 6,66$  (2); H-5: s,  $\delta = 4,0$  (1);  $\text{OCH}_3$ : s,  $\delta = 3,80$  (3);  
H-10 $\beta$ : d,  $\delta = 3,18$  ( $J_{10\alpha} = 18$  Hz) (1); H-9: d,  $\delta = 2,82$  ( $J_{10\alpha} = 6$  Hz) (1); H-8:  
dd,  $\delta = 1,55$  ( $J_{8\alpha\beta} = 3$  Hz) (1); 6- $\text{CH}_3$ : s,  $\delta = 1,30$  (3); H-8 $\alpha\alpha$ : dd,  $\delta = 0,82$   
( $J_8 = 8$  Hz;  $J_{8\alpha\beta} = 6$  Hz) (1); H-8 $\alpha\beta$ : dd,  $\delta = 0,46$  ( $J_8 = 3$  Hz,  $J_{8\alpha\alpha} = 6$  Hz) (1).

Aus 300 mg **3** entstehen 237 mg 7,8-Dihydro-6,14-dimethyl-codein (**16c**),  
75%. Aus Ethanol durchscheinende Plättchen, Schmp. = 257—260 °C.

$^1\text{H-NMR}$ : H-1,2: s,  $\delta = 6,65$  (2); H-5: s,  $\delta = 4,21$  (1);  $\text{OCH}_3$ : s,  $\delta = 3,83$  (3);  
 $\text{NCH}_3$ : s,  $\delta = 2,35$  (3); 14- $\text{CH}_3$ : s,  $\delta = 1,41$  (3); 6- $\text{CH}_3$ : s,  $\delta = 1,22$  (3).

#### Darstellung von **15c**

147 mg **1** werden mit wenig Wasser angelöst, mit etwa der Hälfte einer  
Lösung von 160 mg NaOH in 12,5 ml Ethanol versetzt; im verbleibenden Rest  
werden 185 mg Formamidinsulfonsäure gelöst und die beiden Anteile unter  
Stickstoffspülung bei einer Badtemperatur von 90 °C vereinigt<sup>15</sup>. Nach 1,5 h  
wird erkalten gelassen, das Ethanol vorsichtig abgezogen und die alkalische  
Phase mit Benzol ausgeschüttelt. Nach  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -Trocknung und Filtration wird  
das Lösungsmittel im Vak. entfernt. Beim Erkalten einer heiß bereiteten  
benzolischen Lösung Kristallisation von 124 mg 7,14-Cyclo-7,8-dihydro-iso-  
codein (**15c**), 83,6%. In der Mutterlauge findet sich ein geringer Anteil an 7,14-  
Cyclo-7,8-dihydro-codein (**15d**)<sup>16</sup>.

**15c**: Aus Benzol weiße Quader, Schmp. = 193—196 °C.

$^1\text{H-NMR}$ : H-1,2: s,  $\delta = 6,65$  (2); H-6: s,  $\delta = 4,16$  (1); H-5: s,  $\delta = 4,14$  (1);  
 $\text{OCH}_3$ : s,  $\delta = 3,80$  (3); H-10 $\beta$ : d,  $\delta = 3,08$  ( $J_{10\alpha} = 18$  Hz) (1); H-9: d,  $\delta = 2,73$   
( $J_{10\alpha} = 6$  Hz) (1);  $\text{NCH}_3$ : s,  $\delta = 2,42$  (3); H-8: m<sub>c</sub>,  $\delta = 1,55$  (1); H-8 $\alpha\alpha,\beta$ : m<sub>c</sub>,  
 $\delta = 0,85$  (2).

### Literatur

- <sup>1</sup> W. Fleischhacker und A. Klement, Mh. Chem. **108**, 1441 (1977).
- <sup>2</sup> W. Fleischhacker und B. Richter, Chem. Ber. **112**, 2539 (1979).
- <sup>3</sup> W. Fleischhacker und E. Leitner, Mh. Chem. **110**, 97 (1979).
- <sup>4</sup> W. Fleischhacker und E. Leitner, in Vorbereitung.
- <sup>5</sup> A. Girard und G. Sandulescu, Helv. Chim. Acta **19**, 1095 (1936).
- <sup>6</sup> G. Posner und D. Z. Rogers, J. Amer. Chem. Soc. **99**, 8208 (1977).
- <sup>7</sup> K. Menke und H. Hopf, Angew. Chemie **88**, 152 (1976).
- <sup>8</sup> R. Nader und A. de Meijere, Angew. Chemie **88**, 153 (1976).
- <sup>9</sup> J. A. Naghaway und T. O. Soine, J. Pharm. Sci. **67**, 473 (1978).
- <sup>10</sup> W. Fleischhacker und A. Klement, Mh. Chem. **107**, 1029 (1976), siehe Fußnote auf S. 1030.
- <sup>11</sup> E. Leitner, Dissertation, Universität Wien, 1978.
- <sup>12</sup> S. Okuda, Y. Yamaguchi, Y. Kawazoe und K. Tsuda, Chem. Pharm. Bull. **12**, 104 (1964).
- <sup>13</sup> A. E. Jacobson, H. J. C. Yeh und L. J. Sargent, Org. Magn. Resonance **4**, 875 (1972).
- <sup>14</sup> L. F. Fieser und M. Fieser, Reagents for Organic Synthesis 1, S. 192, Lit. c, d. New York: Wiley. 1967.
- <sup>15</sup> N. Chatterjee, C. E. Inturrisi, H. B. Dayton und H. Blumberg, J. Med. Chem. **18**, 490 (1975).
- <sup>16</sup> W. Fleischhacker und A. Klement, Mh. Chem. **106**, 1513 (1975).