

SYNTHESE UND STRUKTURBESTATIGUNG DES HAUPTMETABOLITEN EINES NEUEN ANTIDIABETIKUMS

H. BIERE* und R. RUSSE

Aus den Forschungslaboratorien der Schering AG Berlin/Bergkamen, 1 Berlin 65, Müllerstraße 170-172, Germany

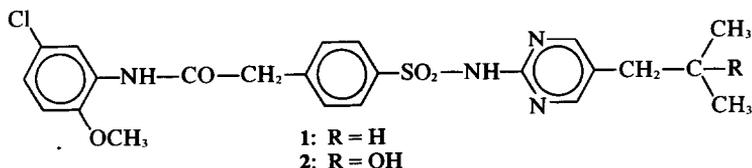
(Received in Germany 18 February 1974; Received in the UK for publication 13 May 1974)

Abstract—The total synthesis of the main human metabolite of a new antidiabetic drug is described along with some chemistry of 2-amino-pyrimidine derivatives. Structural confirmation of the products was obtained by spectroscopic examination.

Das Sulfonylaminopyrimidin **1** ist eine der besten blutzuckersenkenden Substanzen der sog. "zweiten Generation" dieser Verbindungsklasse mit einer am Menschen wirksamen Dosis von 0.1 mg/kg.¹ Es befindet sich in fortgeschrittener klinischer Prüfung.† Als Hauptmetabolit beim Menschen wurde das Hydroxylierungsprodukt **2** isoliert.²

N-geschützten 2-Amino-5-isobutyl-pyrimidins (**4**) mit nachfolgender HBr-Eliminierung zu dem Olefin **6** gelangen zu können, aus dem durch regiospezifische Wasseraddition bzw. durch Epoxidierung und Hydrogenolyse **7** erhalten werden sollte.

Über Bromsuccinimid-Rreaktionen an geschützten 2-Amino-5-alkylpyrimidinen ist uns



Zur Strukturbestätigung und weiteren pharmakologischen Charakterisierung war die Synthese von **2** erforderlich.³ Verschiedene, von den nachfolgend geschilderten Synthesewegen abweichende Versuche zur Darstellung von **2** führten nicht zum Ziel. Ein erfolgreicher Synthesepfad ist im Schema 1 dargestellt: Die Umsetzung des leicht zugänglichen Sulfochlorids **3** mit dem unbekanntem 1-(2-Amino-5-pyrimidinyl)-2-methyl-2-propanol **7a** sollte unter geeigneten Bedingungen zu **2** führen, wenn Dehydratisierung während der Kopplung verhindert werden kann.

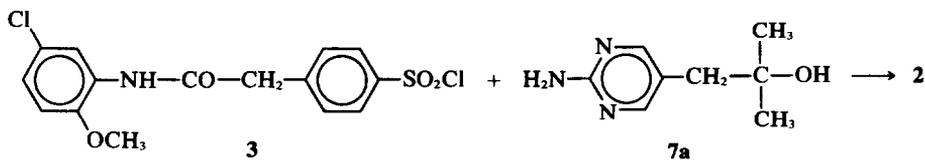
Kernstück der Metabolitsynthese ist daher das Synthon **7a** mit seiner tertiären Hydroxygruppe (Schema 1/2).

Es erschien möglich, durch Bromierung eines

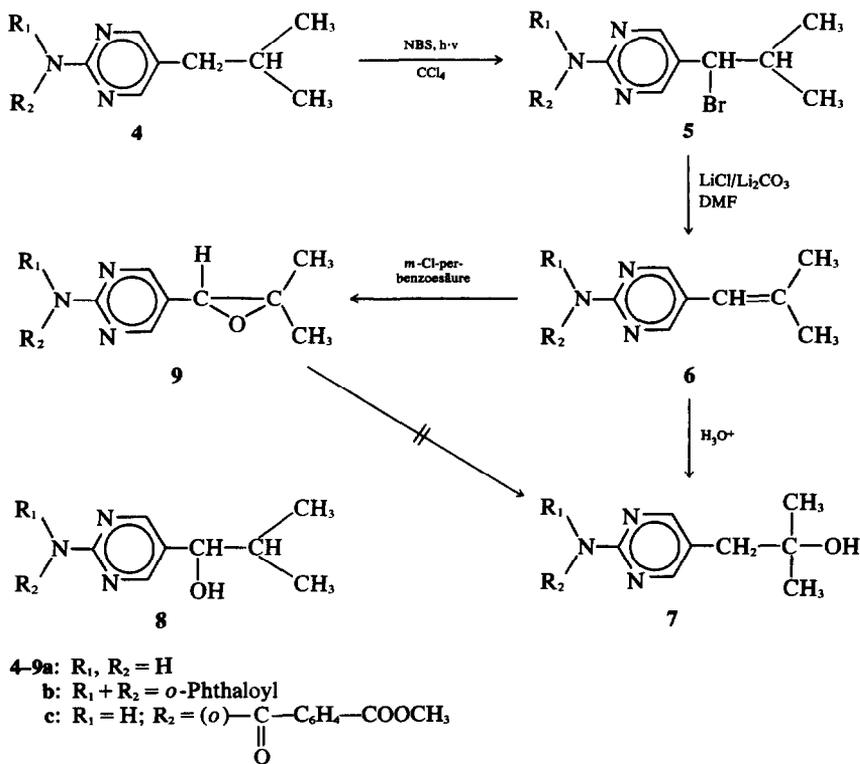
aus der Literatur nichts bekannt. B. J. Whitlock et al.⁴ haben erfolglos versucht, 2-Diacetyl-amino-4-methyl-pyrimidin durch NBS-Reaktion in das 4-Monobrommethylderivat zu überführen. Sie isolierten in geringer Menge das entsprechende 2-Diacetylamino-4-dibrommethyl-pyrimidin. Theoretisch sollten sich 5-Alkylpyrimidine mit NBS besser umsetzen lassen,⁵ da die 5-Position elektronenreicher als die 4- bzw. 6-Position ist. Diese Erwartung wurde durch die Modellreaktion von 5-Methyl-2-phthalimido-pyrimidin mit NBS bestätigt, wobei in guter Ausbeute das 5-Brommethyl-2-phthalimidopyrimidin erhalten wurde. Wenn dieses Produkt wegen seiner Zersetzlichkeit auch nicht analysenrein erhalten werden konnte, so wurde seine Struktur doch eindeutig durch sein PMR-Spektrum belegt [δ 4.52 (s, 2 H)].

In gleicher Weise ergab die Reaktion von **4b** mit

†Glidanil-Natrium, Natriumsalz von **1** (BS 1051).



SCHEMA 1

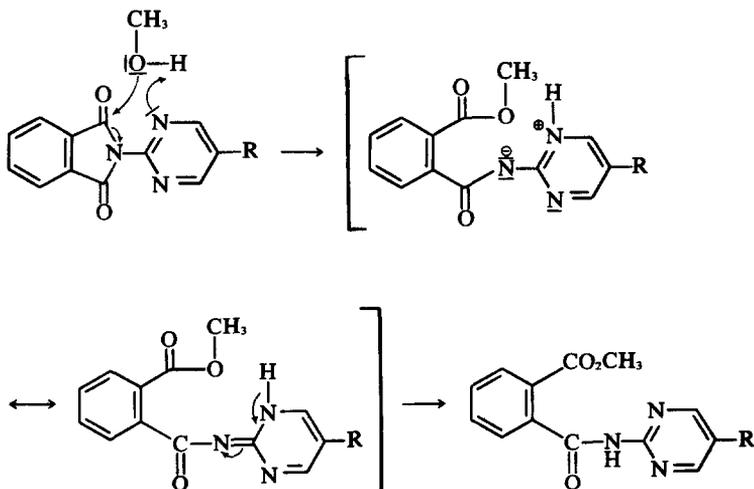


SCHEMA 2

NBS in siedendem CCl_4 unter Bestrahlung mit einer 150 Watt-Lampe in Gegenwart katalytischer Mengen Azobisisobutyronitril Verbindung **5b** (in 53% Ausbeute). Die HBr-Eliminierung gelang am besten mit $\text{LiCl/Li}_2\text{CO}_3$ in DMF bei 120°C und führte in 55% Ausbeute zu **6b** neben geringen Mengen an **6a**.

Überraschenderweise wiesen die so erhaltenen Phthalimide **4b**, **5b**, **6b** nur geringe Solvolysebeständigkeit auf. Die Lösungen der Verbindun-

gen **4b** oder **6b** in Methanol/Methylenchlorid zeigten schon nach kurzem Stehen bei Raumtemperatur ein neues polares Produkt, während die Umwandlung von **5b** etwas langsamer erfolgte. Die PMR-Spektren deuteten auf die Methanolyse des Phthalimids zu den Phthalamsäuremethylestern hin, da ein 3-Protonen-Singlett bei ca. 3.8 ppm neu auftrat [z.B. **4c** δ 3.74 (s, 3H); **6c** δ 3.85 (s, 3H)]. Diese leichte Methanolyse könnte durch einen



Nachbargruppeneffekt durch die Pyrimidin-N-Atome erklärt werden (s. a. Lit. 6).

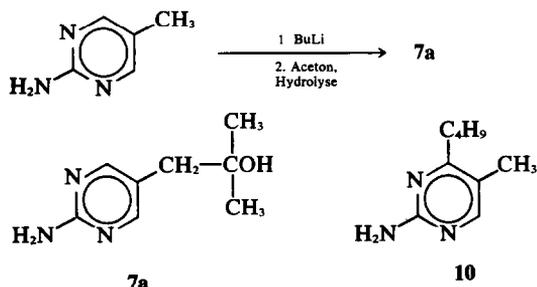
Reaktion von **6b** mit *m*-Chlorperbenzoesäure in Methylenchlorid bei 0°C führte zum Epoxid **9b**, wie das PMR-Spektrum bewies. Versuche zu hydrogenolytischen Öffnung des Epoxidringes an Pd-C mislanglen; unter milden Bedingungen (20–50°C, Dioxan-CH₃OH) erfolgte kein Umsatz, während in essigsäurer Lösung bei 40°C mehrere polare Produkte auftraten, deren Struktur nicht aufgeklärt werden konnte.

Ebenfalls ohne eindeutigen Erfolg verliefen alle Versuche zur säurekatalysierten Wasseraddition an **6a**, das durch Hydrolyse mit Alkali aus **6b** erhalten worden war.

So wurden weitere Versuche mit dem Phthalimid **6b** unternommen. Anwendung der Methode von Brown⁷ auf **6b** [Hg(OAc)₂/NaBH₄/NaOH] führte nicht zum Ziel, da N-Heterocyclen Nebenreaktionen mit Hg-Salzen erwarten lassen. Im vorliegenden Beispiel wurde der Reaktionsverlauf zusätzlich kompliziert durch partielle Reduktion des Phthalimidteils.

Hingegen gelang die säurekatalysierte Wasseraddition an **6b** unter gleichzeitiger Hydrolyse des Phthalimids und führte damit direkt zu **7a** neben mehr oder weniger grossen Mengen an **6a** (s. Tabelle 1, Experimenteller Teil). Das Regioisomere **8a** konnte nicht nachgewiesen werden. Als beste Hydratisierungsbedingungen erwiesen sich 3-stündiges Erwärmen von **6b**, gelöst in wenig Äthanol, mit 50% H₂SO₄ auf 80°C, anschliessende alkalische Aufarbeitung und chromatographische Trennung an Kieselgel. Die Struktur von **7a** wurde durch PMR und Massenspektrum eindeutig bewiesen.

Ein anderer einfacherer Weg zu **7a** könnte in der nachstehend skizzierten Reaktionsfolge erwartet werden:



J. F. Wolfe et al.⁸ haben Dianionen von 2-Hydroxy-4-methyl-pyrimidinen mit BuLi erzeugt. Unsere Versuche, mit 2 oder 3 Mol Butyllithium unter verschiedenen Bedingungen und anschliessender Acetonbehandlung **7a** zu erhalten, ergaben zum grossen Teil nicht umgesetztes Ausgangsmaterial neben einer geringen Menge an 2-Amino-4-butyl-5-methyl-pyrimidin **10** (PMR-Spektrum).

Analog Schema 1 wurde **7a** mit dem Sulfochlorid **3** in Pyridin bei 60°C umgesetzt, wobei in einer Ausbeute von ca. 20% die Verbindung **2** entstand, die spektroskopisch sowie dünnschichtchromatographisch identisch war mit dem aus Menschenharn isolierten Metaboliten² bzw. der mikrobiologisch³ aus **1** gewonnenen Substanz.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmelzpunkte wurden in offenen Kapillaren an einem Schmelzpunktsbestimmungsapparat nach Dr. Totoli (Büchi) gemessen und sind nicht korrigiert.

Die PMR-Daten wurden an einem Varian A-60 Spektrometer in CDCl₃—wenn nicht anders vermerkt—unter Verwendung von TMS als internem Standard aufgenommen und in δ -Werten angegeben. Die angegebenen Werte beziehen sich auf die wichtigsten Protonensignale. Die nicht wiedergegebenen Signale befinden sich in Übereinstimmung mit der angegebenen Struktur.

Die massenspektroskopischen Daten wurden mit dem Gerät CH 4 (Varian-MAT) gemessen.

Die Versuche wurden routinemässig dünnschichtchromatographisch verfolgt bzw. die Endprodukte auf Reinheit überprüft. Benutzt wurden dazu die im Handel erhältlichen Glasplatten mit Kieselgel, 60-F 254 (Merck). Als Laufmittel wurden entweder Benzol/Methanol (95/5) oder Benzol/Chloroform (1/1) verwendet.

5-Methyl-2-phthalimido-pyrimidin

21.8 g 2-Amino-5-methylpyrimidin wurden mit 30 g Phthalsäureanhydrid gut vermischt und fein gepulvert, anschliessend in einem auf 180–200°C erhitzten Ölbad geschmolzen und 2 Stdn. bei dieser Temperatur gehalten. Nach dem Abkühlen und Erstarren der Schmelze wurde diese gepulvert und aus Toluol umkristallisiert. Ausbeute 26.7 g (56%); Fp. 194–5°C. Anal. Gef. C, 65.48; H, 4.21; N, 17.73; Ber. f. C₁₃H₈N₃O₂: C, 65.26; H, 3.79; N, 17.57.

5-Brommethyl-2-phthalimido-pyrimidin (Modellversuch)

4.8 g 5-Methyl-2-phthalimido-pyrimidin wurden in 100 ml CCl₄ gelöst und mit 4.3 g N-Bromsuccinimid sowie 70 mg Azobisisobutyronitril versetzt. Die Lösung wurde durch Bestrahlung mit einer 150 W Lampe (Philips Attralux Spot, 220 V) 2.5 Stunden unter Rückfluss gekocht, dann filtriert und mit Wasser gewaschen. Nach Einengen der organischen Phase und Umkristallisieren aus Benzol wurden 3.8 g Rohprodukt erhalten, das durch weiteres Umkristallisieren nicht analysenrein erhalten werden konnte. Anal. Gef. C, 50.27; H, 2.97; Br, 23.57; N, 12.90; Ber. f. C₁₄H₈BrN₃O₂: C, 49.08; H, 2.54; Br, 25.12; N, 13.20. Die gelungene Bromierung wurde jedoch durch das PMR-Spektrum bewiesen: δ 4.52 (s, 2 H); 8.92 (s, 2 H).

5-Isobutyl-2-phthalimido-pyrimidin **4b**

60 g 2-Amino-5-isobutylpyrimidin und 80 g feingepulvertes Phthalsäureanhydrid sowie 2 g *p*-Toluolsulfonsäure wurden in 400 ml Diglym 6 Stdn. unter Rückfluss gekocht, wobei das rückfliessende Lösungsmittel einen Wasserabscheider, der mit Molekularsieb gefüllt war, passierte. Nach Abdestillieren des Diglym wurde der Rückstand mit Cyclohexan/Essigester (9:1) ausgekocht und nach dem Einengen der organischen Phase das extrahierte Material aus Cyclohexan umkristal-

liert. Ausbeute 60 g (54%); Fp. 132°C. Anal. Gef. C, 68·0; H, 5·53; N, 14·89; Ber. f. C₁₆H₁₃N₃O₂: C, 68·31; H, 5·38; N, 14·94. δ 2·56 (d, 2 H; J = 7 Hz); 8·72 (s, 2 H).

5 - (1 - Brom - 2 - methyl - propyl) - 2 - phthalimido - pyrimidin **5b**

40 g **4b** wurden in 500 ml CCl₄ gelöst und mit 30 g NBS sowie 0·5 g Azobis isobutyronitril versetzt. Die Mischung wurde mit einer 150 Watt-Lampe zum Sieden gebracht und ca. 3 Stdn. unter Rückfluss gehalten. Nach Abfiltrieren des Niederschlags wurde die Lösung mit H₂O gewaschen, über Aktivkohle filtriert, über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel evaporiert. Der Rückstand wurde aus Benzol umkristallisiert. Ausbeute 28·6 g (53%); Fp. 114°, Anal. Gef. C, 53·06, H, 4·07; Br, 22·61; N, 11·60; Ber. f. C₁₆H₁₄BrN₃O₂: C, 53·33; H, 3·93; Br, 22·19; N, 11·67. δ 4·8 (d, 1 H, J = 8 Hz), 8·92 (s, 2 H).

5-Isobutenyl-2-phthalimido-pyrimidin **6b**

18 g **5b** wurden in 75 ml DMF gelöst und mit 3 g LiCl sowie 3 g Li₂CO₃ versetzt. Die Mischung wurde 4 Stdn. bei 120°C gerührt, anschliessend wurde das DMF im Vakuum weitgehend abdestilliert. Der Rückstand wurde mit heissem Benzol extrahiert und das Filtrat mit Wasser gewaschen. Nach dem Konzentrieren der Lösung wurde aus Acetonitril umkristallisiert. Ausbeute 7·7 g (55%); Fp. 168°C. Anal. Gef. C, 68·45; H, 4·91; N, 15·27; Ber. f. C₁₆H₁₃N₃O₂: C, 68·80; H, 4·69; N, 15·05. δ 1·95 (s, 3 H); 2·0 (s, 3 H); 6·16 (s, 1 H); 8·75 (s, 2 H). Der ölige Rückstand der Mutterlauge wurde in CHCl₃ gelöst und mit 2 N HCl extrahiert. Nach Zugabe von 2 N NaOH und Extraktion mit Essigester wurden 560 mg einer Substanz erhalten, die identisch war mit **6a** (weiter unten).

N-(5-Isobutyl-2-pyrimidinyl)-phthalamsäuremethylester **4c**

30 mg Phthalimid **4b** wurden unter Erwärmen in 10 ml Methanol gelöst und die Lösung 2 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde der Rückstand aus Benzol umkristallisiert. Ausbeute 20 mg (60%); Fp. 152°C (Benzol). Anal. Gef.

C, 65·26; H, 6·23; N, 13·40; Ber. f. C₁₇H₁₉N₃O₃: C, 65·16; H, 6·11; N, 13·41. δ 3·74 (s, 3 H); 7·92 (s, 2 H).

5 - (1,2 - Epoxy - 2 - methylpropyl) - 2 - phthalimido - pyrimidin **9b**

560 mg **6b** wurden in 10 ml CH₂Cl₂ gelöst und bei 0°C mit 380 mg *m*-Chlorperbenzoesäure in 10 ml CH₂Cl₂ versetzt. Die Lösung wurde zunächst 2 Stdn. bei 0°C, dann 4 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt, wonach dünnschichtchromatographisch der grösste Teil des Ausgangsmaterials verschwunden war. Die Lösung wurde mit NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen und anschliessend eingeeengt. Ausbeute 300 mg (51%). δ 1·20 (s, 3 H); 1·56 (s, 3 H); 3·90 (s, 1 H); 8·83 (s, 2 H).

Hydrierung von **9b**: (a) 243 mg **9b**, gelöst in 10 ml Dioxan + 10 ml CH₃OH, wurden mit 80 mg Pd/C versetzt und unter Schütteln bei Raumtemperatur hydriert. Nach 5 Stdn. war dünnschichtchromatographisch kein Umsatz zu erkennen. (b) Nach Zusatz von 0·5 ml Eisessig zur Lösung a wurde erneut bei 40°C hydriert. Nach 3 Stdn. war kein Ausgangsmaterial mehr vorhanden, stattdessen zeigte das Dünnschichtchromatogramm mehrere neue polare Produkte, die nicht genauer untersucht wurden.

Versuche zur Wasseraddition und Hydrolyse an **6b**

(a) Brown-Methode: 638 mg Hg(OAc)₂ wurden in 2 ml H₂O gelöst und mit 2 ml THF versetzt. Die anfangs farblose Lösung wurde allmählich intensiv gelb. Nach Zusatz von 560 mg **6b** in 1 ml THF wurde die Suspension bei Raumtemperatur gerührt, wobei nach 90 min. die Gelbfärbung fast verschwunden war. Die Mischung wurde weitere 5 Stdn. bei Raumtemperatur gerührt, dann mit 2 ml 3 N NaOH und 2 ml alkal. NaBH₄-Lösung (Lösung aus 3 N NaOH/0·5 N NaBH₄ in Wasser) versetzt, wobei sich Hg abschied. Nach Sättigen der Lösung mit NaCl sowie K₂CO₃ wurde die THF-Phase abgetrennt, die wässrige Phase mehrfach mit Essigester nachextrahiert und die vereinigte organische Lösung im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in CH₂Cl₂ aufgenommen, mit Wasser gewaschen und filtriert. Nach Abdestillation des CH₂Cl₂ blieben 30 mg Substanz zurück, die aus Ausgangsmaterial und einem neuen Produkt bestanden.

Tabelle 1

Reagenz (%)	Reaktionszeit (in Stunden)	6a mg (%) R _t ~ 0·35	7a mg (%) R _t ~ 0·1
HCl 30%	3	15(9·4)	25(13·9)
HClO ₄ 10%	5	100(62·6)	3(1·7)
30%	3	22(13·7)	40(22·2)
H ₂ SO ₄ 50%	3	10(6·3)	50(27·8)
70%	2	—	45(25·0)
H ₂ SO ₄ 50%	3	10(6·3)	24(13·3)
+ Hg(OAc) ₂ (30 mg)			
H ₃ PO ₄ 30%	5	33(20·6)	—
CF ₃ -COOH 50%	3	110(68·8)	—
CF ₃ -SO ₃ H 50%	3	50(31·2)	—
ZnCl ₂ /H ₂ O 30%	5	50(31·2)	—
NaOH 30%	3	110(68·8)	—
Triton B (40% in CH ₃ OH)	3	100(62·6)	—
+ H ₂ O (1:1)			

(b) Ein zweiter Versuch wurde nur in der Aufarbeitung modifiziert: Nach Zusatz der alkalischen NaBH_4 -Lösung wurde mit überschüssiger 3 N NaOH 1·5 Stdn. auf 80°C erhitzt. Nach der oben geschilderten Aufarbeitung wurden 60 mg **6a** erhalten, jedoch kein Additionsprodukt.

(c) Je 300 mg **6b** wurden mit 2·5 ml Reagenzlösung (s. Tabelle 1) 2–5 Stdn. bei 80°C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde mit 5 ml 40% NaOH versetzt und dreimal mit je 25 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Das erhaltene Rohprodukt wurde durch präparative Schichtchromatographie (Merck, Kieselgel 60 F 254; Laufmittel: Benzol/Methanol 10:1) aufgetrennt. Folgende Ergebnisse wurden erhalten: Tab. 1.

1 - (2 - Amino - 5 - pyrimidinyl) - 2 - methyl - 2 - propanol **7a**

4·2 g **6b** wurden mit 5 ml Äthanol und 120 ml H_2SO_4 (50%) 3 Stdn. auf 80°C erhitzt. Nach Abkühlen wurde die Lösung mit NaOH alkalisch gemacht und mehrfach mit Methylenchlorid extrahiert. Das nach Waschen mit Wasser erhaltene Rohprodukt (1 g) wurde durch präparative Schichtchromatographie (wie oben beschrieben) getrennt und umkristallisiert. Ausbeute 750 mg **7a** (30%); Fp. 131° (CH_3OH). Anal. Gef. C, 57·61; H, 8·00; N, 25·13; Ber. f. $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$: C, 57·46; H, 7·84; N, 25·13. m/e 167 (M^+); δ (d-DMSO) 1·06 (s, 6 H); 2·44 (s, 2 H); 6·3 [s (breit), 2H]; 8·1 (s, 2 H).

2-Amino-5-isobutenyl-pyrimidin **6a**

2·1 g **6b** wurden mit 5 ml $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ und 30 ml NaOH (30%) 3 Stdn. auf 80°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde nach Abkühlen mit Wasser verdünnt und mit Essigester mehrfach extrahiert. Nach Waschen mit Wasser wurde das erhaltene Rohprodukt aus Benzol umkristallisiert. Ausbeute 670 mg (60%); Fp. 110° (Benzol). Anal. Gef. C, 63·91; H, 7·51; N, 27·98; Ber. f. $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3$: C, 64·40; H, 7·43; N, 28·17. δ 5·95 (s, 1 H); 5·46 [s (breit) 2 H]; 8·17 (s, 2 H).

Weitere Versuche zur Darstellung von **7a**:

(a) 2-Amino-4-butyl-5-methyl-pyrimidin **10**. 2·2 g 2-Amino-5-methylpyrimidin wurden in 30 ml THF gelöst und unter Stickstoff mit 12·5 ml Butyllithium (20% in Hexan) bei 0°C versetzt. Nach 2 Stdn. wurde die Lösung in 100 ml Aceton eingegossen. Nach längerem Stehen kristallisierte eine Verbindung aus, die sich als Ausgangsmaterial (2-Amino-5-methyl-pyrimidin) erwies. Die Acetonphase wurde im Vakuum eingeeengt, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Essigester extrahiert. Der Extrakt zeigte dünnschichtchromatographisch neben Ausgangsmaterial ein neues Produkt, das durch präparative Schichtchromatographie abgetrennt und aus Benzol umkristallisiert wurde. Ausbeute 35 mg; Fp. 127 – 8°C . Das PMR-Spektrum [δ (d-DMSO) 2·04 (s, 3 H); 6·1 (s breit, 2

H); 7·92 (s, 1 H)] spricht eindeutig gegen **7a** und weist stark auf **10** hin.

(b) Ansatz wie unter a beschrieben, jedoch in Gegenwart von 5 g N, N, N'N'-Tetramethyläthylendiamin; nach der Aufarbeitung wurde überwiegend Ausgangsmaterial zurückerhalten.

(c) Ansatz analog a, aber mit 3 Mol BuLi. **7a** war nicht nachweisbar.

Metabolit 2

630 mg **7a** wurden in 5 ml abs. Pyridin gelöst und bei 0°C mit 1·5 g Sulfochlorid **3** versetzt. Die Lösung wurde zunächst 1 Stdn. bei Raumtemperatur, dann 90 Minuten bei 60°C gerührt. Nach Verdünnen mit 20 ml Eiswasser wurde mehrfach mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigte organische Phase lieferte 900 mg Rohprodukt das durch präparative Schichtchromatographie (Kieselgel 60 F 254 (Merck), Laufmittel Benzol/ CH_3OH 10:1) getrennt und anschließend aus $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CHCl}_3$ umkristallisiert wurde. Ausbeute: 400 mg (21%); Fp. 135 – 6°C ($\text{CH}_3\text{OH}/\text{CHCl}_3$). Anal. Gef. C, 54·40; H, 5·07; Cl, 6·80; N, 11·23; S, 6·73; Ber. f. $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}$: C, 54·70; H 4·99; Cl, 7·02; N, 11·09; S, 6·34. m/e 504 (M^+); 485 ($\text{M}-\text{CH}_3$). δ (d-Aceton) 1·13 (s, 6 H); 2·63 (s, 2H); 3·8 (s, 2 H); 3·9 (s, 2 H); 8·4 (s, 2 H); \sim 8·8 (is breit, 1 H). Die Spektraldaten einschließlich des Fragmentierungsmusters sowie das Dünnschichtverhalten stimmten überein mit denen des Humanmetaboliten.

Danksagung—Für präparative Mitarbeit danken wir Frl I. Spindler und Herrn J. Wähnelt. Herrn Dr. A. Seeger verdanken wir die Aufnahme und Interpretation der Massenspektren. Herrn Prof. E. Winterfeldt schliesslich sind wir zu Dank verpflichtet für hilfreiche Diskussionen sowie Dr. E. Schröder für sein stetes, ermutigendes Interesse.

LITERATUR

- ¹E. Schröder, K. Gutsche, C. Rufer und O. Loge *Arzneimittelforschung*, in Vorbereitung
- ²E. Gerhards und O. Loge, unpubliziert
- ³G. Siewert, K. Kieslich, G.-A. Hoyer und D. Rosenberg *Chem. Ber.* **106**, 1290 (1973)
- ⁴B. J. Whitlock, S. H. Lipton, and F. M. Strong, *J. Org. Chem.* **30**, 115 (1965)
- ⁵H. Gershon, K. Dittmer, and R. Braun, *Ibid.* **26**, 1874 (1961)
- ⁶S. M. Kupchan, S. P. Eriksen, and Y. T. Shen, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 350 (1963)
- ⁷H. C. Brown and P. J. Geoghegan jr., *J. Org. Chem.* **35** 1844 (1970)
- ⁸J. F. Wolfe and T. P. Murray, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 336 (1970)
- ⁹T. P. Murray et al., *J. Org. Chem.* **39**, 595 (1974)