

# REAKTIONEN MIT PHOSPHORORGANISCHEN VERBINDUNGEN—XXXIX<sup>1</sup>

## ZUR DARSTELLUNG VON OXAZOLOSTEROIDEN

A. WOLLOCH und E. ZBIRAL\*

Organisch-Chemisches Institut der Universität Wien, Österreich

(Received in Germany 13 June 1975; Received in the UK for publication 16 December 1975)

**Zusammenfassung**—Die leicht zugänglichen  $\alpha$ -Azidosteroidketone, in denen die Azidgruppe äquatoriale Position einnimmt, lassen sich mit Triphenylphosphin und jedem beliebigem Säurehalogenid R-COX in übersichtlicher Weise in Oxazolosteroide umwandeln. Aus 2  $\alpha$ -Azidocholestanon-3 entstehen so mittels CH<sub>3</sub>COBr und ØCOCl die [2,3-d]-Oxazolosteroide **1a** und **1b**. Aus 3 $\beta$ -Acetoxy-7 $\beta$ -azidocholestanon-6 und den Säurehalogeniden Acetyl bromid, Benzoylchlorid, Phenyllessigsäurechlorid und Chlorcarbonyl-carbonsäureäthylester wurden die entsprechenden [7,6-d]-Oxazolosteroide **2a–2d** gebildet.

**Abstract**—The easily obtainable  $\alpha$ -azidosteroidketones with an equatorial azide group can be transformed with triphenylphosphine and several acylhalides in a well understandable way. 2 $\alpha$ -Azidocholestanone-3 and acetyl bromide respectively benzoylchloride lead to the [2,3-d]oxazolosteroides **1a** and **1b**. By treating 3 $\beta$ -acetoxy-7 $\beta$ -azidocholestanone-6 with acylhalides acetyl bromide, benzoylchloride, phenylacetylchloride and äthoxycarbonylacidchloride the corresponding [7,6-d] oxazolosteroides **2a–2d** are formed.

Unter den verschiedenartigsten strukturellen Abwandlungen an Steroiden wurde vor allem auch dem Aspekt der Synthese von Steroidheterocyclen grössere Beachtung geschenkt.<sup>2</sup> Sehr oft wurden heterocyclische Ringe an die Ringe A oder D des jeweiligen Steroidgerüsts angegliedert. Dabei entstehen bisweilen interessante Verbindungen, was das Verhältnis von anaboler und androgener Wirkung anlangt. Als Beispiele hierfür kann man Stanozolol (17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methylandrostan-[3,2-c]pyrazol),<sup>3</sup> Furazabol (17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methylandrostan-[2,3-d]furan)<sup>4</sup> und das 17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -methylandrostan-[2,3-d]isoxazol<sup>5</sup> ansehen.

Vor diesem Hintergrund erschien es uns angezeigt, eine früher berichtete Methode<sup>6</sup> zur Präparation von Oxazolen, ausgehend von  $\alpha$ -Azidoketonen, Säurehalogeniden und Triphenylphosphin, auf dem Gebiet der Steroide, wo neuerlich auch  $\alpha$ -Azidosteroidketone leicht zugänglich geworden sind,<sup>7</sup> auf ihre Anwendbarkeit zu studieren.

Über die Darstellung von Oxazolosteroiden wurde übrigens erst einmal von Julia und Mitarbeitern berichtet.<sup>8</sup>

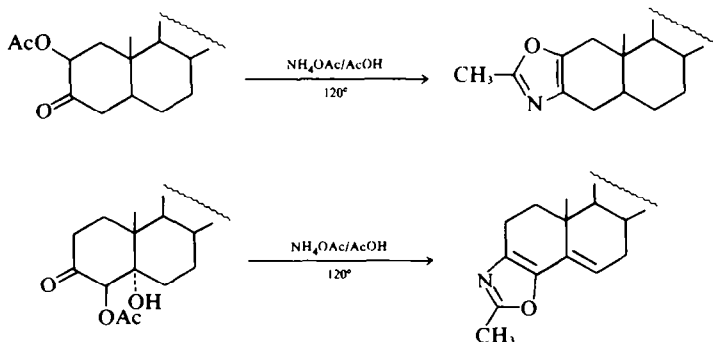
Im Vergleich dazu zeichnet sich die in Lit.<sup>6</sup> referierte Methode durch den Vorteil aus, dass die drei Komponenten  $\alpha$ -Azidoketon, Triphenylphosphin und Säurehalogenid bereits bei Raumtemperatur miteinander reagieren. Das dabei in der Staudingerreaktion gebildete P-N-Ylid—in statu nascendi durch das Säurehalogenid

acyliert—besitzt die ideale Anordnung zum Oxazolringschluss.

Durch Variation der Reste R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> lassen sich Oxazole mit verschiedenartigsten Substituenten herstellen. Die Ergebnisse der Tabelle 1 zeigen die Realisation des Konzeptes auf dem Steroid-sektor auf.

Die Tatsache, dass sowohl 2 $\alpha$ -Azidocholestanon-3 als auch das 7 $\beta$ -Azidocholestanon-6 dieser Reaktion zugänglich sind, weist auf eine grössere Anwendungsbreite derselben hin. Wesentlich erscheint jedoch die äquatoriale Position der Azidgruppe zu sein. Nur dann erfolgt der Oxazolringschluss. Im Falle einer axialen Anordnung derselben isoliert man, wie das Beispiel des 7 $\alpha$ -Azidocholestanons-6<sup>9</sup> zeigt, nur das entsprechende 7 $\alpha$ -Acylaminocholestanon-6. Hier gibt sich hiemit ein stereoelektronisch leicht interpretierbarer Parameter der Reaktion zu erkennen, der bei den in Lit.<sup>6</sup> referierten Oxazolringschlussreaktionen infolge der Flexibilität der dort zum Einsatz gelangten  $\alpha$ -Azidoketone nicht evident wurde. Die Strukturzuordnung der in der Tabelle 1 angeführten Verbindungen ergibt sich eindeutig aus Analysen, NMR- und Massenspektren (vgl. exp. Teil).

Unter den Nebenprodukten der Reaktion scheinen beim Einsatz von 3 $\beta$ -Acetoxy-7 $\beta$ -azidocholestanon-6 das 3 $\beta$ -Acetoxy-cholestanon-6 und—ausgehend vom 2 $\alpha$ -Azidocholestanon-3—das Cholestanon-3 auf. In letzterem



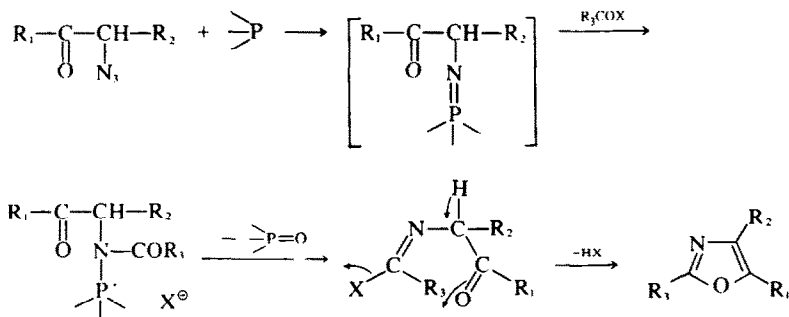


Tabelle 1.

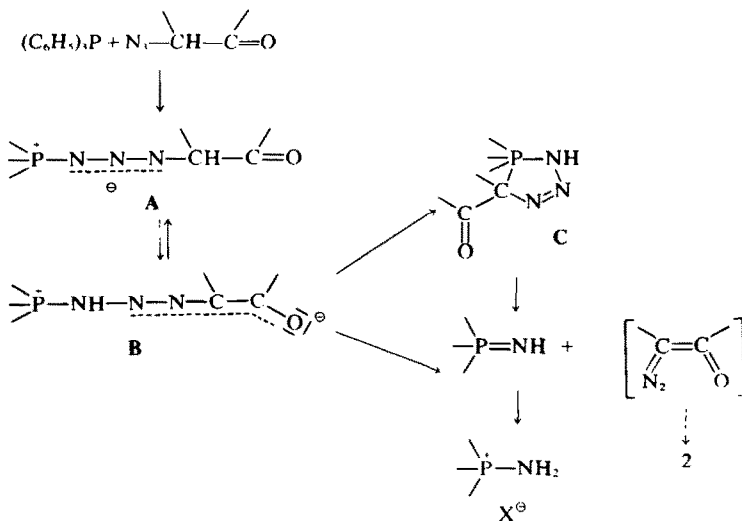
	RCOX CH <sub>3</sub> COBr φCOCl	 <b>1a</b> 29% <b>1b</b> 45%
	CH <sub>3</sub> COBr φCOCl φCH <sub>2</sub> COCl COCl COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	 <b>2a</b> 29% <b>2b</b> 21% <b>2c</b> 36% <b>2d</b> 42%

Fall wurde auch noch beim Einsatz von Acetylbromid als Säurehalogenidkomponente eine Verbindung **4** der Summenformel C<sub>28</sub>H<sub>46</sub>J registriert, welche auf eine zur Zeit noch nicht interpretierbare Inkorporation von CH<sub>3</sub>J hinweist, welches im Zuge der Aufarbeitung (vgl. exp. Teil) zum Einsatz gelangt. Die Tatsache, dass ein nur einer Methylgruppe zuordenbares Signal als Singlett bei 2.13 ppm aufscheint, weist darauf hin, dass sowohl Jod als auch die Methylgruppe am gleichen C-Atom gebunden sind. Offen bleibt allerdings die Frage, Ob diese beiden eingebrachten Funktionen sich am C-3 oder C-2 befinden.

Die zuletzt angeführten Befunde lassen jedenfalls deutlich erkennen, dass neben dem oben aufgezeigten— für die Oxazolbildung verantwortlich zeichnenden—

Reaktionsklicsee auch durchaus andere Reaktionspfade beschrieben werden. Es wurde schon darauf hingewiesen,<sup>6</sup> dass von einer dem oben erwähnten P-N-Ylid vorgelagerten Triazenvorstufe (vgl. Schema) aus eine plausible Erklärung für das Auftreten von Aminotriphenylphosphoniumbromid gefunden werden kann. Auch bei der Präparation der hier präsentierten Oxazosteroide scheint dieses Aminophosphoniumsalz wieder auf. Dasselbe kann entweder direkt aus der Zwischenstufe B durch Fragmentierung entstehen, oder nach vorangegangener Cyclisierung zu einem Phosphatriazolinderivat C, welches in einem inversen Prozess zur Cycloaddition in die Komponenten zerfällt.<sup>10</sup>

Bemerkenswerterweise gelang es nicht, vom 16-Azido-



östronacetat aus nach der hier berichteten Dreikomponentenreaktion das entsprechende 3-Acetoxy-östra-1,3,5(10)-tetraen[16,17-d]oxazol zu präparieren. In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass auch andernorts beispielsweise nicht die Synthese von 4,5-Trimethylen-2-amino-oxazol aus 2-Bromcyclopentanon und Harnstoff gelang,<sup>11</sup> während die analoge Umsetzung mit 2-Bromcyclohexanon und 2-Bromcycloheptanon zum Erfolg führte.

#### EXPERIMENTALTEIL

Die Schmelzpunkte wurden im Kofler-Apparat Thermometerablesung) bestimmt und sind unkorrigiert. Die Aufnahmen der IR-Spektren erfolgte mit dem Perkin-Elmer Infracord 237 Spektrometer in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , die der NMR-Spektren mit einem Varian A-60 Spektrometer in  $\text{CDCl}_3$  mit TMS als innerem Standard. Die Massenspektren wurden auf dem Varian CH-7 bei 70 eV aufgenommen.

#### 2 $\alpha$ -Azidocholestanon-3

1 g (= 2.2 mMol) 2 $\alpha$ -Bromcholestanon-3<sup>12</sup> und 0.75 g (= 12 mMol) Natriumazid werden in 20 ml N-Methylpyrrolidon unter Zusatz von 1 ml Eisessig 8 h bei Raumtemp. gerührt. Das entstehende Reaktionsprodukt wird durch Zusatz von Wasser ausgefällt. Umkristallisieren aus Äther/Methanol ergibt 0.6 g (65%) 2 $\alpha$ -Azidocholestanon. Schmp. 147–150° [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -80°.

#### 3 $\beta$ -Acetoxy-7 $\alpha$ -azidocholestanon-6

1 g (= 1.9 mMol) 7 $\alpha$ -Bromcholestanon-6<sup>13</sup> wird in 30 ml Dimethylsulfoxid mit 2 g (= 30 mMol) Natriumazid und 3 Tropfen konz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  2 h bei 60° gerührt und dann mit Wasser verdünnt. Das ausgefallene Produkt wird in Äther aufgenommen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Es bleibt ein gelbes Öl zurück, das in abs. Benzol über 20 g Aluminiumoxyd (neutral III) schnell filtriert wird. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man 560 mg farbloses Öl (Ausbeute 70%).

**Allgemeine Arbeitsvorschrift.** 1.5 mMol Azidoketon werden in 30 ml abs. Benzol gelöst und mit 2.2 mMol  $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}$  in 20 ml abs. Benzol und 1.5 mMol Säurehalogenid versetzt und 12 h bei Raumtemp. stehen gelassen. Dabei kann gelegentlich Stickstoffentwicklung beobachtet werden. Nachdem man von ausgefallenen Phosphoniumsalzen abfiltriert hat, werden 0.5 g Methyljodid dazugegeben, 1 h am Rückfluss gehalten und dann filtriert. Das Filtrat wird mit Wasser und gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird mehrmals mit Äther digeriert und vom  $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}=\text{O}$ , das meist auskristallisiert, abfiltriert. Der Äther wird i. Vak. abgedampft und das Rohgemisch auf einer Stufensäule (1. Stufe 28 × 160 mm, 2. Stufe 23 × 165 mm, 3. Stufe 18 × 165 mm, 4. Stufe 13 × 165 mm) gefüllt mit Kieselgel (Merck 0.05–0.2 mm, 100 g Gel/1 g Substanz) mit dem jeweils angegebenen Elutionsmittel chromatographiert. Es wurden Fraktionen zu je 20 ml aufgefangen. Der Fortgang wurde mittels Dünnschichtchromatographie (Kieselgel  $\text{HF}_{254}$  nach Stahl, Merck) überprüft. Sichtbar gemacht wurden die Substanzen durch Besprühen mit einer 2% igen Lösung von  $\text{Ce}_2(\text{SO}_4)_3$  in 2 n  $\text{H}_2\text{SO}_4$  und Erwärmen auf einer Heizplatte.

#### Cholest-2-eno[2,3-d]2'-methylloxazol(1a)

0.5 g (= 1.2 mMol) 2 $\alpha$ -Azidocholestanon-3 wurden mit 0.5 g (= 1.9 mMol)  $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}$  und 0.15 g (= 1.2 mMol) Acetylbromid vereinigt. Das Rohgemisch von 0.8 g wurde mit dem Lösungsmittelsystem Petroläther-Aceton = 9:1 chromatographiert. Ausbeute: 150 mg (= 29%); Schmp.: 135–136° (Äthanol); NMR: H-2'-Methyl:  $\delta$  = 2.38 ppm (s, 3 H); weitere Methylsignale bei  $\delta$  = 0.92, 0.85, 0.79 und 0.69 ppm; MS: m/e = 425 (100%, M<sup>+</sup>), m/e = 410 (7%, M-CH<sub>3</sub>), m/e = 285 (11%, M-140), m/e = 270 (8%, M-155); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -57.2 (CHCl<sub>3</sub>), c = 1.24; C<sub>25</sub>H<sub>44</sub>NO (425.7) Ber. C, 81.82; H, 11.12; N, 3.29; O, 3.76; Gef. C, 82.00; H, 10.52; N, 3.28; O, 3.88. Das Dünnschichtchromatogramm zeigt neben 25 bei Rf = 0.45 Cholestanon-3 (Ausbeute 26%) bei 0.5 und 4 bei Rf = 0.6.

#### X-Jod-X-methylcholestan-4

Ausbeute: 60 mg (= 10%); Schmp.: 133–135° (Äthanol); NMR: H-Methyl:  $\delta$  = 2.13 ppm (s, 3 H); weitere Methylsignale bei  $\delta$  = 0.87, 0.81 und 0.63 ppm; MS: m/e = 385 (100%, M-J), m/e = 245 (4%, M-J-140), m/e = 230 (18%, M-J-155); C<sub>28</sub>H<sub>49</sub>J (512.61) Ber. C, 65.61, H, 9.64; Gef. C, 65.50; H, 8.89.

#### Cholest-2-eno-[2,3-d]2'-phenylloxazol(1b)

0.4 g (= 0.9 mMol) 2 $\alpha$ -Azidocholestanon-3 (mit 0.4 g (= 1.5 mMol)  $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}$  und 0.13 g (= 0.9 mMol) Benzoylchlorid) ergaben 770 mg Rohgemisch, das mit Petroläther-Aceton = 9:1 chromatographiert wurde. Neben Substanz 1b bei Rf = 0.63 zeigte das Dünnschichtchromatogramm noch Cholestanon bei Rf = 0.4 und Säureamid bei 0.13. Ausb.: 200 mg (= 46%); Schmp.: 139–142° (Äthanol-Äther); IR: 1650  $\text{cm}^{-1}$  (Phenyl); NMR: die Phenylprotonen zeigen sich als zwei Multipletts bei  $\delta$  = 8.00 ppm (m, W<sub>1:2</sub> = 15 Hz, 2 H) und  $\delta$  = 7.43 ppm (m, W<sub>1:2</sub> = 11 Hz, 3 H). Methylsignale finden sich bei  $\delta$  = 0.95, 0.82 und 0.68 ppm; MS: m/e = 487 (100%, M<sup>+</sup>); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -63° (CHCl<sub>3</sub>), c = 1.12; C<sub>34</sub>H<sub>50</sub>NO (487.77) Ber. C, 83.72; H, 10.13; N, 2.87; Gef. C, 84.00; H, 10.16; N, 2.68.

#### 3 $\beta$ -Acetoxy-cholest-6-eno-[7,6-d]2'-methoxyloxazol(2a)

880 mg (= 1.83 mMol) 3 $\beta$ -Acetoxy-7 $\beta$ -azido-cholestanon-6, vereinigt mit 1 g (= 3.8 mMol)  $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}$  und 225 mg (= 1.83 mMol) Acetylbromid, lieferten 1.04 g Rohgemisch, das mit Petroläther-Aceton = 9:1 getrennt wurde. 2a hatte Rf = 0.7, ausserdem waren noch Substanzen bei Rf = 0.9, 0.5 (3 $\beta$ -Acetoxycholestanon-6) und 0.4. Ausb.: 260 mg (= 29%); Schmp.: 150–155° (Petroläther); IR: 1730  $\text{cm}^{-1}$  (Ester); NMR: H-3 $\alpha$ :  $\delta$  = 4.73 ppm (m, W<sub>1:2</sub> = 17 Hz, 1 H), H-2'-Methyl:  $\delta$  = 2.27 ppm (s, 3 H), H-Acetat:  $\delta$  = 2.04 ppm (s, 3 H), Methylsignale bei  $\delta$  = 0.89, 0.8 und 0.75 ppm; MS: m/e = 423 (100%, M<sup>+</sup>), m/e = 468 (14%, M-CH<sub>3</sub>), m/e = 423 (8%, M-CH<sub>2</sub>COOH), m/e = 443 (6%, M-140), m/e = 327 (34%, M-155); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -17.81 (CHCl<sub>3</sub>), c = 2.10; C<sub>31</sub>H<sub>50</sub>NO<sub>3</sub> (483.74) Ber. C, 76.97; H, 10.21; N, 2.90; Gef. C, 76.73; H, 10.50; N, 2.65.

#### 3 $\beta$ -Acetoxy-cholest-6-eno-[7,6-d]2'-phenylloxazol(2b)

1 g (= 2.1 mMol) 3 $\beta$ -Acetoxy-7 $\beta$ -azidocholestanon-6 wurden zu 1 g (= 3.8 mMol)  $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}$  und 0.290 g (= 2.1 mMol) Benzoylchlorid gegeben. Nach dem Aufarbeiten wurden 1.25 g Rohgemisch isoliert, das mit Petroläther-Aceton = 9:1 chromatographiert wurde. 2b hat einen Rf-Wert von 0.41. Ausb.: 240 mg (= 21%); Schmp.: 158–160° (Äthanol-Äther); IR: 1735  $\text{cm}^{-1}$  (Ester), 1630  $\text{cm}^{-1}$  (Phenyl); NMR: Aromaten-Protonen bei  $\delta$  = 7.95 ppm (m, W<sub>1:2</sub> = 14 Hz, 2 H) und  $\delta$  = 7.37 ppm (m, W<sub>1:2</sub> = 12 Hz, 3 H), H-3 $\alpha$ :  $\delta$  = 4.70 ppm (m, W<sub>1:2</sub> = 18 Hz, 1 H), H-Acetat:  $\delta$  = 2.05 ppm (s, 3 H), Methylsignale bei 0.90 und 0.80 ppm; MS: m/e = 545 (100%, M<sup>+</sup>), m/e = 503 (2%, M-CH<sub>2</sub>CO), m/e = 485 (4%, M-CH<sub>2</sub>COOH); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -11.75 (CHCl<sub>3</sub>), c = 1.53; C<sub>36</sub>H<sub>54</sub>NO<sub>3</sub> (545.82) Ber. C, 79.22; H, 9.42; N, 2.57; Gef. C, 79.88; H, 9.70; N, 2.23.

#### 3 $\beta$ -Acetoxy-cholest-6-eno-[7,6-d]2'-phenylmethyl-oxazol(2c)

700 mg (= 1.5 mMol) Azidoketon, umgesetzt mit 800 mg  $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}$  (= 3.0 mMol) und 240 mg (= 1.5 mMol) Phenyllessigsäurechlorid, ergaben eine Rohmenge von 1.17 g. Chromatographiert wurde mit Petroläther-Benzol-Aceton = 8:1:1. Das Oxazol hatte Rf = 0.4. Ausb.: 300 mg (= 35%); Schmp.: 120–121° (Äthanol); IR: 1730  $\text{cm}^{-1}$  (Ester), 1560  $\text{cm}^{-1}$  (Aromat); NMR: H-Phenyl:  $\delta$  = 7.30 ppm (s, 5 H), H-3 $\alpha$ :  $\delta$  = 4.73 ppm (m, W<sub>1:2</sub> = 16 Hz, 1 H), H-C (2'):  $\delta$  = 4.05 ppm (s, W<sub>1:2</sub> = 3 Hz, 2H), H-Acetat:  $\delta$  = 2.02 ppm (s, 3 H). Methylsignale bei  $\delta$  = 0.9, 0.81 und 0.75 ppm; MS: m/e = 559 (100%, M<sup>+</sup>), m/e = 544 (7%, M-CH<sub>3</sub>), m/e = 517 (3%, M-CH<sub>2</sub>CO), m/e = 500 (8%, M-CH<sub>2</sub>COO), m/e = 468 (4%, M-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), m/e = 409 (59%, M-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>COO); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -8.54 (CHCl<sub>3</sub>), c = 0.48; C<sub>36</sub>H<sub>54</sub>NO<sub>3</sub> (559.84) Ber. C, 79.38; H, 9.54; N, 2.50; Gef. C, 79.04; H, 9.65; N, 2.69.

#### 3 $\beta$ -Acetoxy-cholest-6-eno-[7,6-d]-2'-äthoxycarbonyl-oxazol(2d)

700 mg (= 1.5 mMol) 3 $\beta$ -Acetoxy-7 $\alpha$ -azidocholestanon-6, vereinigt mit 700 mg  $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}$  und 200 mg (= 1.5 mMol) Chlorcarbonylcarbonsäureäthylester ergaben 1.1 g Rohmenge.

Die Chromatographie mit Petroläther-Aceton = 3:1 lieferte bei  $R_f = 0.4$  340 mg Oxazol (2d) (42%). Schmp.: 140–145° (Äthanol); IR: 1740  $\text{cm}^{-1}$  und 1730  $\text{cm}^{-1}$  (Ester); NMR: H-3 $\alpha$ :  $\delta = 4.8$  ppm (m,  $W_{1/2} = 15$  Hz, 1 H), H-CH<sub>2</sub> (Ester):  $\delta = 4.45$  ppm (q,  $J = 7$  Hz, 2 H), H-CH<sub>3</sub> (Ester):  $\delta = 1.40$  ppm (t,  $J = 7$  Hz), H-Acetat:  $\delta = 2.65$  ppm (s, 3 H), Methylsignale bei  $\delta = 0.90$ , 0.80 und 0.77 ppm; MS:  $m/e = 541$  (38%, M<sup>+</sup>),  $m/e = 540$  (100%, M-1),  $m/e = 401$  (10%, M-140),  $m/e = 386$  (38%, M-155);  $[\alpha]_D^{20} = +16.2$  (CHCl<sub>3</sub>),  $c = 1.12$ ; C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>5</sub> (541.78) Ber. C, 73.16; H, 9.84; N, 2.59; Gef. C, 72.92; H, 9.61; N, 2.66.

*Danksagung*—Für die Unterstützung unserer Arbeit sind wir der CIBA-GEIGY AG zu Dank verpflichtet. Der Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung, 1090 Wien, Garnisonsgasse 7, unterstützte diese Arbeit im Rahmen des Projektes Nr. 1029/1973. Die NMR-Spektren würden auf einem XL-100-Gerät aufgenommen, das vom gleichen Fonds zur Verfügung gestellt würde.

#### LITERATUR

- <sup>1</sup>XXXVIII. Mitt. Ch. Ivancsics und E. Zbiral, *Mh. Chem.* (1975).  
<sup>2</sup>H. O. Huisman, *Angew. Chem.* **14**, 511 (1971); H. O. Huisman, *MTP. Int. Rev. Sci. Org. Chem. Ser. One*, **8**, 235–67 (1973), W. F. Johns, Butterworth, London; Ichiya Ninomiya, *Yuki Gosei Kagaku Kyokai Shi*, **30** (4), 318 (1972); G. J. Zhungietu und G. N. Dorofeenko, *Russian Chem. Reviews* **36** (1), 24 (1967); Harkishan Singh, *J. Sci. Ind. Res.* **30**(4), 176 (1971).  
<sup>3</sup>R. O. Chinton, A. J. Mason, F. W. Stonner, A. L. Beyler, G. O. Potts und A. Arnold, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 1513 (1961); R. O. Chinton, A. J. Mason, F. W. Stonner, H. C. Neumann, R. G. Christiansen, R. L. Clarke, J. H. Ackermann, D. F. Page, J. W. Dean, W. B. Dickinson und C. Carabateas, *Ibid.* **83**, 1478 (1961).  
<sup>4</sup>M. Shimizu, G. Ohta, K. Ueno, T. Takegoshi, Y. Oshima, A. Kasahara, T. Onodera, M. Mogi und H. Tachizawa, *Chem. Pharm. Bull.* **13**, 895 (1965); A. Kasahara, T. Onodera, Y. Oshima und M. Shimizu, *Ibid.* **13** 1460 (1965); *Ibid.* **16** 1456 (1968).  
<sup>5</sup>A. J. Manson, F. W. Stonner, H. C. Neumann, H. C. Christiansen, R. L. Clarke, H. J. Ackermann, P. F. Page, J. W. Dean, D. K. Phillips, G. O. Potts, A. Arnold, A. L. Beyler und R. O. Chinton, *J. Med. Chem.* **6**, 1 (1963); R. O. Chinton, A. J. Manson, F. W. Stonner, R. G. Christiansen, A. L. Beyler, G. O. Potts und A. Arnold, *J. Org. Chem.* **26**, 279 (1961).  
<sup>6</sup>E. Zbiral, E. Bauer und J. Stroh, *Mh. Chem.* **102**, 168 (1971).  
<sup>7</sup>K. Ponsold und G. Pohle, *J. Prakt. Chem.* **35**, 142 (1967); B. Schönecker, Jena, DDR, WP 120/136, 465.  
<sup>8</sup>B. Furer, S. Julia und C. P. Papantoniou, *Bull. Soc. Chim. Fr.* (11) 3407 (1966).  
<sup>9</sup>E. Zbiral und G. Nestler, *Tetrahedron* **27**, 2293 (1971).  
<sup>10</sup>G. A. Harvey, *J. Org. Chem.* **31**, 1587 (1966); P. Ykman, G. L'Abbé, G. Smets, *Tetrahedron* **29**, 195 (1973); *Ibid.* **25**, 5421 (1969).  
<sup>11</sup>N. Najer, R. Giudicelle und J. Menin, *Bull. Soc. Chim. Fr.* (6) 2040 (1967).  
<sup>12</sup>H. R. Nace und R. N. Lacona, *J. Org. Chem.* **29**, 3498 (1964).  
<sup>13</sup>E. J. Corey und R. A. Sneed, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 6269 (1956).