

Originalbeiträge · Full Papers

Selektive Addition von gasförmigem Chlorwasserstoff an kristalline Epoxide und Steroid-Epoxide

Gerd Kaupp und Anke Ulrich

Oldenburg, Fachbereich Chemie – Organische Chemie I – der Universität

Gerhard Sauer

Berlin/Bergkamen, Forschungslaboratorium der Schering AG

Bei der Redaktion eingegangen am 12. Dezember 1991 bzw. am 4. März 1992

Selective Additions of Gaseous Hydrochloric Acid to Crystalline Epoxides and Steroid Epoxides

Abstract. Solid epoxides add gaseous HCl or HBr regioselectively and without melting, if the melting points are sufficiently high. Such additions proceed diastereoselectively with chiral epoxides. These gas/solid reactions are compared to similar transforma-

tions in solution. One observes interesting reaction sequences in the conversions of steroidal epoxides. Thus, the opening of the epoxide ring may be followed by cationic rearrangements, or it occurs elimination of water, if it creates conjugation to a carbonyl group.

Epoxide addieren in Lösung leicht HCl oder HBr unter Bildung von Halogenhydrinen. Die besonderen Vorteile der Gas/Festkörpertechnik [1–4] legen nahe, gasförmiges HCl (HBr) auf kristalline Epoxide einwirken zu lassen. Da sich unter diesen Bedingungen Umsetzungen ergeben, ist deren Verwertung für regio- und stereoselektive Synthesen möglich. Die chemische Labilität der Halogenhydrine sollte sich wegen deren Einbau in Kristallgitter weniger störend auswirken als bei Umsetzungen in Lösungsmitteln. Wir berichten über reaktive Gas/Festkörperpaare und regio- sowie stereoselektive Umsetzungen.

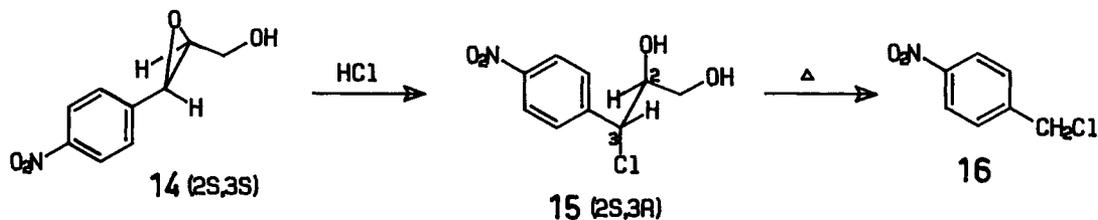
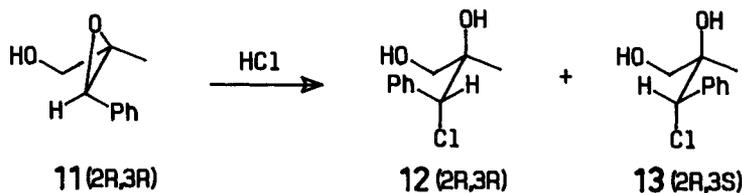
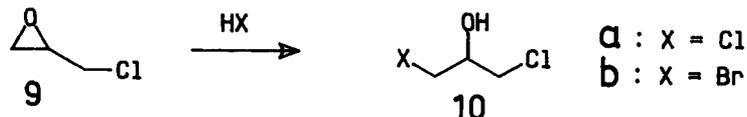
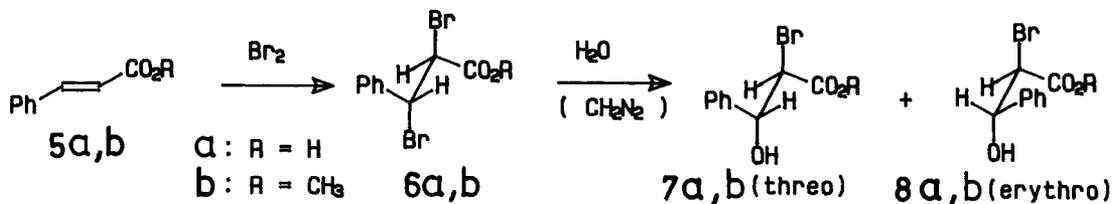
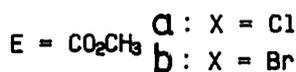
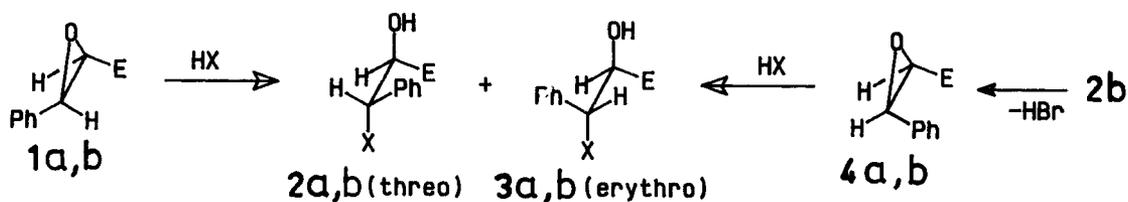
1 Addition an monocyclische Oxirane

Monocyclische Oxirane wie **1**, **4**, **9** und **11** kristallisieren bei entsprechend tiefer Temperatur und können dann mit HCl- oder HBr-Gas zur Reaktion gebracht werden. Aus *rac*-**1** entstehen so bei $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ regiospezifisch *rac*-**2a** [5] (*threo*) und *rac*-**3a** [5] (*erythro*) im Verhältnis 73 : 27 sowie **2b** [6, 7] und **3b** [5] im Verhältnis 74 : 26. Der Umsatz ist quantitativ, ohne daß die Kristalle zwischenzeitlich schmelzen. In Lösung werden **2a** und **3a** im Verhältnis 90 : 10 (CH_2Cl_2) sowie **2b/3b** im Verhältnis 85 : 15 (Benzol) erhalten (Tab. 1).

Tabelle 1 Selektivitäten bei Addition von HX an die Epoxide **1** und **4**

Edukte	Medium	Temperatur [$^{\circ}\text{C}$]	Vorderseiten- Produkt (%)	Rückseiten- Produkt (%)
1 + HCl	Kristall	-60	2a (73)	3a (27)
1 + HBr	Kristall	-60	2b (74)	3b (26)
1 + HCl	CH_2Cl_2	20	2a (90)	3a (10)
1 + HBr	C_6H_6	20	2b (85)	3b (15)
4 + HCl	Kristall	-60	3a (71)	2a (29)
4 + HBr	Kristall	-60	3b (65)	2b (35)
4 + HCl	CH_2Cl_2	20	3a (61)	2a (39)
4 + HBr	C_6H_6	20	3b (42)	2b (58)

Diese Ergebnisse sind überraschend, da die bevorzugte Bildung der *threo*-Isomeren **2** bedeutet, daß das Halogen nicht rückseitig, sondern vorwiegend von der Vorderseite des Epoxidrings reagiert, verlaufe die Reaktion nun aus dem protonierten Oxiran oder aus dem mehr oder weniger freien Benzylkation. Um dies erneut zu sichern, haben wir nach dem Verfahren von Tung und Speziale [6] **4** [7] aus dem 85 : 15-Gemisch **2b/3b** (wir fanden keine Stereospezifität der Ringöff-



nung von **1**) mittels Einwirkung von Soda synthetisiert und von 10% des mitentstandenen **1** getrennt. Offenbar reagiert dabei **2** (wie auch **3**) aus der gezeichneten Konformation durch Rückseitenangriff.

Die Kristalle des *rac*-**4** addieren gleichfalls gasförmiges HX zu **2a** und **3a** (29 : 71) sowie **2b** und **3b** (35 : 65). In Lösung (CH₂Cl₂) werden **2a** und **3a** im Verhältnis 39 : 61, **2b** und **3b** (C₆H₆) im Verhältnis 58 : 42 erhal-

ten. Überraschend überwiegt wieder die Reaktion von der Vorderseite jetzt zum *erythro*-Isomeren bei voller Regiospezifität (Tab. 1).

Die Regioisomeren **7** [5, 8, 9] und **8** [5, 8–10] werden erhalten, wenn man die Bromaddukte **6** von *trans*-Zimtsäure bzw. *trans*-Zimtsäuremethylester schonend mit Wasser hydrolysiert [8]. Der Vergleich ihrer ¹H-NMR-Spektren mit denen von **2** und **3** belegt zwei-

felsfrei die Strukturen und steht im Einklang mit Literaturdaten (**8** kleinere Kopplungskonstante als **7**).

Vollständig regioselektiv verläuft die HX-Addition an Epichlorhydrin **9** sowohl beim Einleiten von trockenem HX in wasserfreie CH₂Cl₂-Lösung [11] oder bequemer durch Gas/Festkörper-Reaktion bei -60 °C. Es wird immer nur das sterisch wenig behinderte C-3 mit dem Halogen verknüpft.

Das dreifach substituierte käufliche Oxiran (2*R*,3*R*)-**11** ist sterisch stark belastet. Seine Kristalle geben bei 0 °C mit gasförmigem HCl eine 74 : 26-Präferenz für die regiospezifische Bildung eines der *threo/erythro*-Isomeren **12/13** wie bei **1**. Das Isomerenverhältnis ist wenig temperaturabhängig. Bei -30 °C beträgt es 79 : 21 und in Lösungen bei Raumtemperatur 83 : 17. Die ¹H-NMR-Daten eignen sich nicht für eine Zuordnung. Die Drehwerte konnten wegen Zersetzlichkeit der Produkte bei Chromatographieversuchen (z. T. Rückbildung von **11**, aber auch Umlagerungen) nicht bestimmt werden.

Stereospezifisch verläuft die Gas/Festkörper-Reaktion des käuflichen (2*S*,3*S*)-Epoxids **14** mit HCl bei Raumtemperatur zu einem einzigen optisch aktiven Produkt. Diesem ordnen wir wegen der verhältnismäßig großen Kopplungskonstanten der vicinalen α/β-H (*J* = 7,8 Hz) die (2*S*,3*R*)-Konfiguration zu (Rückseitenangriff). Die Orientierung der Addition zu **15** ist durch dessen naheliegende Fragmentierung zu *p*-Nitrobenzylchlorid (**16**) klar erwiesen. Offenbar wegen Erschwerung der Arenyl-Kationbildung durch die elektronenziehende Nitrogruppe wird im Gegensatz zu **1**, **4** und **11** ausschließlicher Rückseitenangriff des Nucleophils beobachtet.

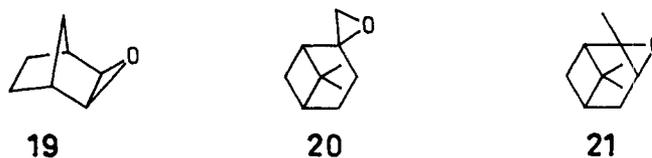
Die käuflichen Epoxytosylate (*S*)-**17** und (*R*)-**17** reagieren als Kristalle bei 0 °C regioselektiv und quantitativ zu (*R*)- bzw. (*S*)-**18**. Die Endständigkeit des Chlorsubstituenten wird auf einfache Weise durch Reaktion von *p*-Toluolsulfonsäure mit *rac*-Epichlorhydrin (**9**) belegt, die zum gleichen Produkt (*rac*-**18**) führt.

Glycidyltosylate wurden häufig in BF₃-katalysierten Synthesen eingesetzt [12]. Die Einwirkung der Protensäuren HCl oder HBr auf **17** wurde dagegen noch nicht zur Synthese der enantiomerenreinen Chlorhydrine [13, 14] genutzt. Gelöst in CH₂Cl₂ reagieren (*S*)- und (*R*)-**17** zwar glatt mit wasserfreier HCl zu **18**, jedoch ist dieses dann weitgehend racemisiert.

2 Addition an Steroidoxirane

Die hohe Gas/Festkörper-Reaktivität von Epoxiden gegen HCl und HBr legt nahe, chirale und achirale polycyclische Epoxide wie **19**, **20** und **21** einzusetzen. Es zeigt sich, daß man schnelle und vollständige Reaktionen erhält, jedoch entstehen infolge Umlagerungen (vermutlich vom Wagner-Meerwein-Typ) zahlreiche

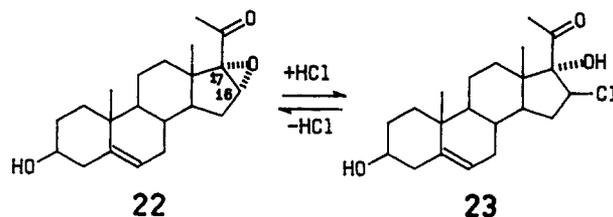
Produkte, deren Charakterisierung nicht unternommen wurde (so treten u. a. ¹H-NMR-Olefinisignale auf).



Das Ringgerüst der Steroide weist allgemein eine geringere Neigung zu Umlagerungen auf, und Steroid-epoxide sind häufig verwendete Zwischenprodukte in unterschiedlichen Synthesen [15]. Es konnte also erwartet werden, daß mit diesen bei Gas/Festkörper-Reaktionen definierte Endprodukte entstehen, und es war zu testen, ob sich diese von den in Lösung entstehenden Produkten unterscheiden¹⁾. Schon die Vermeidung von Lösungsmitteln bedeutet einen Vorteil.

2.1 Chlorhydrinbildung

Das kristalline 16α,17α-Epoxid **22** [16] reagiert mit gasförmigem Chlorwasserstoff zum *trans*-Chlorhydrin **23** [17]. Es ist jedoch nicht möglich, vollständige Umsätze zu erhalten. Vielmehr stellt sich ein von beiden Seiten erreichbares Gleichgewicht ein (**22/23** = 3 : 2), wie das für *trans*-Chlorhydrine verständlich scheint. Der katalytische Ringschluß (**23** → **22**) wird offenbar durch Protonierung am Chlorsubstituenten gefördert. Anders als in Lösung (CH₂Cl₂) bleibt die Reaktion einheitlich.



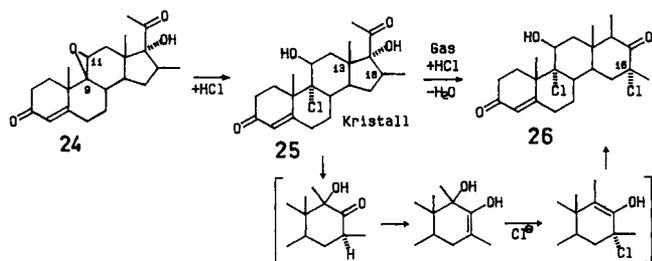
Im Gegensatz zur Reaktion mit gasförmigem HCl ist die Umsetzung mit gasförmigem HBr überraschenderweise sehr uneinheitlich. Obwohl keine Verflüssigung eintritt, entsteht ein komplexes Produktgemisch z. T. unter Alkenbildungen.

Umsetzung von **24** [18] mit HCl liefert in Lösung **25**. Orientierung und Stereochemie an C-9 und C-11 ergeben sich aus dem Vergleich des ¹H-NMR-Spektrums mit jenen entsprechend konfigurierter Verbindungen [19]. Eine Acyloin-Umlagerung [20] unter Bruch der 13/17-Bindung wird unter diesen Bedingungen nicht beobachtet. Bei Gas/Festkörper-Reaktion erhält man nicht **25**, sondern **26**. Die Umlagerung im Ring D ist offenbar schneller als die Addition an den Epoxidring zum Chlorhydrin, denn man erhält bei

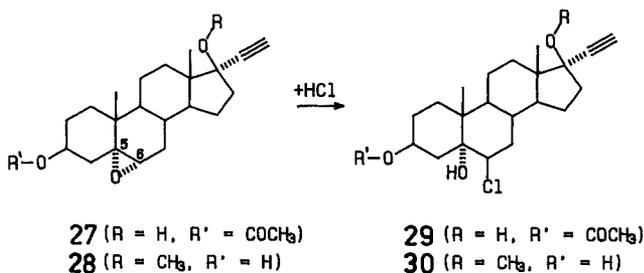
¹⁾ Wir danken Prof. Dr. Dr. h. c. R. Wiechert für diese Anregung.

nicht ausreagierten Ansätzen sofort **26** neben unverbrauchtem **24**, aber nicht **25**. Die Gas/Festkörper-Reaktion zeigt damit eine grundlegend andere Chemo-selektivität (2 Reaktionen) als die Reaktion in Lösung (1 Reaktion). Bei der substituierenden Umlagerung des Rings D von **24** [21] wandert im Sinne der Acyloinumlagerung [20] ausschließlich die 13/17-Bindung vermutlich zum intermediären 17 α -Hydroxy-17-oxo-D-homo-steroid, das über Enolisierung, allylische Substitution von OH durch Cl und Ketonisierung des neuen Enols Verbindung **26** bildet. Eine derartige substituierende Umlagerung ist in der Steroidchemie bisher nicht bekannt. Sie profitiert hier offensichtlich von den speziellen Bedingungen der Festkörper-Reaktion unter Gaseinwirkung ohne flüssige Phase.

Konstitution und Stereochemie von **26** konnte durch COSY-Spektren, CH-Korrelationen unter Ausnutzung direkter und Longrange-Kopplungen sowie NOE geklärt werden.²⁾



Auch die 5 α ,6 α -Epoxyde **27** und **28** [22] liefern bei einer Gas/Festkörper-Addition von HCl die einheitlichen Chlorhydrine **29** bzw. **30**. Dieselben Verbindungen entstehen in CH₂Cl₂ durch Einleiten von HCl. Das Chloratom ist sekundär gebunden und kann aus sterischen Gründen nur die β -Position einnehmen.

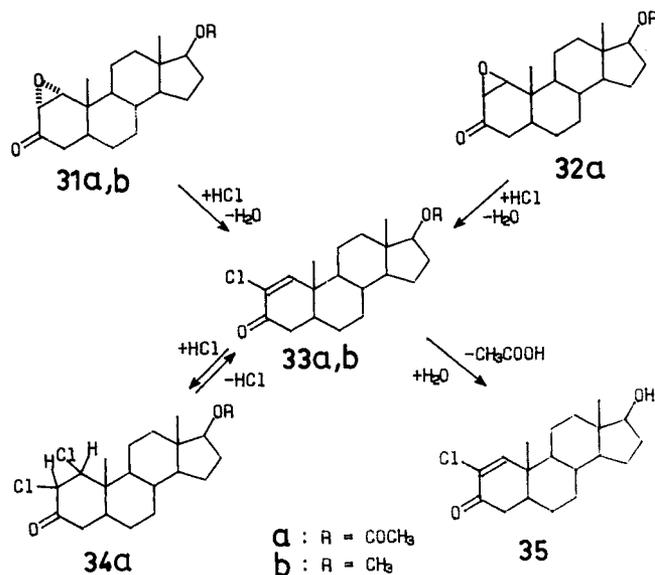


2.2 Chlorolefine

Wirkt gasförmiger Chlorwasserstoff auf die kristallinen 1,2-Epoxy-3-ketosteroide **31a** [23], **31b** [24] und **32a** [23a, 25] ein, so bilden sich in schneller und vollständiger Reaktion die konjugierten Chlorolefine **33a** und **33b** [23a, 26]. Als Zwischenprodukte sind die entsprechenden Chlorhydrine [23a, 27] anzunehmen. Bei

längerer HCl-Einwirkung tritt Addition zu **34a** und in beschränktem Umfang unter Mitwirkung des Reaktionswassers Hydrolyse von **33a** zu **35** ein.

In Dichlormethan verlaufen die Epoxidöffnungen langsam, unvollständig und uneinheitlich. Es entstehen aber gleichfalls **33a, b** als Hauptprodukte.



Die hohe Regioselektivität der Bildung von **33a, b** sowohl aus den α -Epoxyden **31a, b** als aus dem β -Epoxid **32a** ist bemerkenswert.

3 Diskussion

Die Ergebnisse zeigen die Überlegenheit der Gas/Festkörper-Reaktionen wegen der Schonung von Ressourcen und der leichteren Durchführbarkeit gegenüber Reaktionen in Lösungen, auch wenn bisweilen stärker gekühlt werden muß. So konnten zahlreiche neue synthetisch wertvolle Chlorhydrine in ausgezeichneten Ausbeuten erhalten werden. Die Stereo- und Regioselektivitäten sind bei den unterschiedlichen Verfahrensweisen nicht immer sehr unterschiedlich. Es fällt auf, daß der regiospezifische „Vorderseitenangriff“ auf das monocyclische Epoxid **1** im Kristall weniger stark ausgeprägt ist als in unpolaren Lösungsmitteln, während für das Epoxid **4** das Umgekehrte gilt. Da die in den meisten Fällen bevorzugten „Vorderseitenreaktionen“ ein sicheres Indiz für Benzylkation-Zwischenprodukte sind, überrascht auch nicht, daß sich HCl und HBr in den Selektivitäten kaum unterscheiden. Nur bei **4** profitiert man im Kristall stärker als in Lösung davon, daß sich das Halogenid zunächst auf derselben Molekülseite befindet wie das vom Epoxid-Sauerstoff übernommene Proton. Allerdings ist dieser orientierende Effekt im Kristall beim Vergleich mit den Lösungsreaktionen nur schwach ausgeprägt, wenn man bedenkt, daß die Temperatur um 80 °C tiefer

²⁾ Wir danken Dr. G. Michl, Schering AG, Berlin/Bergkamen, für die Messung der Spektren und ihre Interpretation.

liegt. Dieser Effekt läßt sich zudem leicht mit elektronischen Effekten (Destabilisierung des Kations) überspielen, wie das Beispiel **14** mit ausschließlichem Rückseitenangriff zeigt. Wie bei **1** so ist auch beim Epoxid **11** die regiospezifische *threo/erythro*-Präferenz mit HCl in Lösung geringfügig höher als im Kristall. Bei den (*R*)- und (*S*)-Epoxiden **17** zeigt sich der Vorteil der Gas/Festkörper-Reaktion für die stereospezifische Synthese der chiralen Chlorhydrine **18**, während die Reaktion in Lösung zu weitgehend racemisiertem **18** führt. Wagner-Meerwein-Umlagerungen wurden bei den untersuchten monocyclischen Epoxiden im Gegensatz zu den Polycyclen **19–21** nicht beobachtet.

Erwartungsgemäß erhält man bei den Gas/Festkörper-Umsetzungen von **24**, **27** und **28** mit HCl quantitative, beim **22/23**-Gleichgewicht nebenproduktfreie *trans*-Chlorhydrinbildung. Die in der Regel zu denselben Chlorhydrinen führenden Lösungsreaktionen sind, außer bei **22** (Nebenprodukte), gleichfalls quantitativ.

Ein Sonderfall ist das α -Hydroxyketon **24**. Es geht im Gegensatz zum α -Hydroxyketon **23** bei der Gas-/Festkörper-Reaktion mit HCl eine komplexe Umwandlung des Rings D ein. Diese substituierende Umlagerung findet mit HCl in Lösung nicht statt. Sie ist bisher ohne Beispiel und zeigt die Überlegenheit der Gas/Festkörper-Reaktionsführung, bei der keine flüssigen Phasen auftreten [28].

Naheliegender ist die direkte Chlorolefinbildung aus α -Epoxyketonen wie **31** und **32**. Diese Reaktionen laufen nur glatt, wenn sie als Gas/Festkörper-Reaktionen durchgeführt werden. Das eliminierte Wasser behindert die Umsetzung nicht. Allerdings kann es natürlich hydrolyseempfindliche funktionelle Gruppen wie die Acetylgruppe in **33a** verseifen.

Sowohl die β -Epoxide **31a, b** als auch das α -Epoxid **32a** liefern regioselektiv die 2-Chlorverbindungen **33a, b**. Dies spricht auch hier für Reaktionen über Epoxid-sauerstoff-Protonierung und Ringöffnungen zum besser stabilisierten α -Ketocarbeniumion. Der Chlorsubstituent gelangt so in die 2-Position, und die Dehydratisierung der Chlorhydrin-Zwischenprodukte führt zu **33a, b**. Interessanterweise liefert auch die Dehydrochlorierung des HCl-Additionsprodukts **34a** bei Chromatographie an Kieselgel nur wieder **33a**, aber nicht das 1-Chlorolefin.

Diese Arbeit wurde zum Teil von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

Beschreibung der Versuche

Die eingesetzten Gase werden ohne weitere Trocknung kommerziellen Stahldruckflaschen (Messer-Griesheim) entnom-

men und in Vakuumlinien gegen ein Überdruckventil gehandhabt. Bei Lösungsreaktionen werden die Gase so lange eingeleitet, bis Sättigung am Austritt größerer Mengen davon über einen Rückflußkühler durch ein Calciumchlorid-trockenrohr in die Atmosphäre erkennbar wird.

Benzol wird über Calciumhydrid, Dichlormethan über Phosphorpentoxid getrocknet und destilliert.

¹H-NMR-Spektren sind an einem Gerät Bruker WP 300 bei 300 MHz mit TMS als internem Standard, (hochaufgelöste) Massenspektren an einem Gerät Finnigan-MAT-212 gemessen. Drehwerte wurden mit einem Polarimeter Perkin Elmer 241 MC bestimmt.

Präparative Schichtchromatographie (präp. DC) erfolgte an 200 g SiO₂ mit Benzol/Essigsäureethylester = 1 : 1.

Die Kristalle der Steroide wurden ohne spezielle Vorbehandlung und ohne Vermahlung eingesetzt.

threo- und erythro-3-Chlor-2-hydroxy-3-phenylpropionsäure-methylester (2a und 3a) sowie threo- und erythro-3-Brom-2-hydroxy-3-phenyl-propionsäure-methylester (2b und 3b)

500 mg (2,8 mmol) *trans*-3-Phenylloxiran-2-carbonsäure-methylester (**1**) werden in einem 100-ml-Kolben unter Vakuum auf -60°C abgekühlt, wodurch die Flüssigkeit kristallin erstarrt. Über eine Vakuumlinie begast man mit 1 bar HCl bzw. HBr gegen ein Überdruckventil (oder Edelstahlmanometer), läßt 15 h in der Kälte stehen, pumpt das überschüssige Gas ab und erhält farblose bzw. gelbliche Kristalle, die bei Raumtemperatur geschmolzen sind [600 (100 %) bzw. 730 mg (100 %)] und **2a/3a** bzw. **2b/3b** im Verhältnis 73 : 27 bzw. 74 : 26 enthalten. Durch verlustreiche Kristallisation aus *n*-Hexan lassen sich **2a** und **2b** nahezu isomerenrein (ca. 98 %) erhalten: Schmp. $65-67^{\circ}\text{C}$ bzw. $148-150^{\circ}\text{C}$.

MS (70 eV): **2a/3a**: $m/z = 216/214$ (M^{\oplus} , 3 %), 198/196 ($M-H_2O$, 15 %), 127/125 (100), 119 (7), 91 (38); **2b/3b**: $m/z = 260/258$ (M^{\oplus} , 2 %), 242/240 ($M-H_2O$, 2 %), 179 ($M-Br$, 19 %), 171/169 (97), 119 (39), 91 (100).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): **2a**: $\delta = 7,55-7,26$ (5 Aromaten-H und OH), 5,32 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 4,54 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 3,86 (3H, s); **3a**: $\delta = 7,55-7,26$ (5 Aromaten-H und OH), 5,22 (1H, d, $J = 4,3$ Hz), 4,66 (1H, d, $J = 4,3$ Hz), 3,74 (3H, s); **2b**: $\delta = 7,59-7,27$ (5 Aromaten-H), 5,39 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 4,49 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 3,84 (3H, s); **3b**: $\delta = 7,59-7,27$ (5 Aromaten-H), 5,25 (1H, d, $J = 4,7$ Hz), 4,70 (1H, d, $J = 4,7$ Hz), 3,72 (3H, s).

Entsprechend werden aus 500 mg (2,8 mmol) *cis*-3-Phenylloxiran-2-carbonsäure-methylester (**4**) bei -60°C mit HCl oder HBr quantitativ **2a/3a** im Verhältnis 29 : 71 bzw. **2b/3b** im Verhältnis 35 : 65 erhalten.

Lösungen von **1** oder **4** (500 mg, 2,8 mmol) in 25 ml trockenem CH₂Cl₂ werden durch 10 min Einleiten von trockenem HCl-Gas gesättigt, nach 1 h i.Vak. zur Trockene gedampft, anschließend bei 5×10^{-4} Torr getrocknet. Man erhält 600 mg (100 %) **2a/3a** = 90 : 10 bzw. 39 : 61.

Entsprechend werden **1** oder **4** in Benzol mit HBr quantitativ umgesetzt: **2b/3b** = 85 : 15 bzw. 58 : 42.

cis-3-Phenylloxiran-2-carbonsäure-methylester (4) [7]

10 g (56 mmol) **1** werden in 50 ml trockenem Benzol gelöst. Unter Eiskühlung wird HBr-Gas bis zur Sättigung eingeleitet. Nach 1 h destilliert man überschüssiges HBr und das Lösungsmittel i.Vak. (5×10^{-4} Torr) ab und erhält 14,5 g

(100 %) **2b** + **3b** im Verhältnis 85 : 15 (¹H-NMR-Analyse). 10 g dieses Gemischs werden in 60 ml Wasser suspendiert. Man fügt 4,1 g feste Soda hinzu und rührt 2 h bei 50 °C. Danach wird mit CH₂Cl₂ extrahiert, die organische Phase getrocknet, eingedampft und i.Vak. kurzwegdestilliert: 6,1 g (89 %) eines 9 : 1-Gemischs von **4** und **1**. Reines **4** wird durch Chromatographie an SiO₂ mit CH₂Cl₂ als Laufmittel erhalten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7,47 – 7,29 (5 Aromaten-H), 4,29 (1H, AB, J = 4,6 Hz), 3,87 (1H, BA, J = 4,6 Hz), 3,58 (3H, s).

threo- und *erythro*-2-Brom-3-hydroxy-3-phenylpropion-säure-methylester (**7**) und (**8**)

Entsprechend Lit. [8] wird 1,0 g (3,2 mmol) des Bromaddukts an *trans*-Zimtsäure (**6a**) 8 h in 100 ml Wasser unter Rückfluß gekocht. Nach Verdampfen des Lösungsmittels verestert man die entstandenen Säuren mit Diazomethan und erhält eine geringe Ausbeute (20 – 30 %) eines Gemischs aus **7b** und **8b** (2 : 1) neben dem Edukt und weiteren Hydrolyseprodukten.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): **7b**: δ = 7,43 – 7,29 (5H), 5,08 (1H, AB, J = 8,3; Lit. [8]: 9,0 Hz); 4,38 (1H, BA, J = 8,3 Hz), 3,81 (3H, s); **8b**: δ = 7,43 – 7,29 (5H), 5,10 (1H, AB, J = 6,8; Lit. [8]: 6,3 Hz); 4,46 (1H, BA, J = 6,8 Hz).

Beim Kochen des Bromaddukts von *trans*-Zimtsäure-methylester (**6b**) mit Wasser (8 h) wird nahezu ausschließlich **7b** erhalten (neben 20 % Edukt und ca. 10 % weiteren Produkten).

1,3-Dichlor-2-propanol (**10a**) und 1-Brom-3-chlor-2-propanol (**10b**)

1,0 g (10,8 mmol) Epichlorhydrin (**9**) werden zusammen mit 2 g Glas-Raschig-Ringen durch schnelles Abkühlen mit flüsigem Stickstoff in einem 500-ml-Kolben kristallisiert und evakuiert. Anschließend wird bei –60 °C mit 1 bar HCl bzw. HBr begast. Man läßt 16 h bei –60 °C stehen, pumpt das überschüssige Gas von den umgewandelten Kristallen ab und erhält eine Gewichtszunahme von 0,39 g (100 %) bzw. 0,88 g (100 %). Nach dem Auftauen wird die NMR-spektroskopisch reine Flüssigkeit **10a** bzw. **10b** im Vakuum kurzwegdestilliert.

10a: ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 4,07 (1H, Quintett, J = 5,6 Hz), 3,69 (4H, d, J = 5,6 Hz), 2,8 (br. s, OH).

10b: ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 4,05 (1H, Quintett, J = 5,6 Hz), 3,72 (1H, d, J = 5,6 Hz), 3,71 (1H, d, J = 5,6 Hz), 3,58 (2H, d, J = 5,6 Hz), 2,75 (br. s, OH); MS (70 eV): m/z = 176/174/172 = 2,4/10/7,7 (M⁺, 1 %), 175/173/171 (M-H, 1 %), 138/136 (M-HCl, 3), 125 (64), 123 (66), 108/106 (9), 95/93 (7), 81 (20), 79 (62), 43 (100).

1,0 g (10,8 mmol) **9** werden in 50 ml CH₂Cl₂ gelöst. Man leitet 10 min trockenes HCl-Gas bis zur Sättigung ein, läßt 12 h bei Raumtemperatur stehen, verdampft überschüssige HCl und das Lösungsmittel zum Schluß i.Vak. und erhält 1,38 g (100 %) **10a** als farbloses Öl, das durch Kurzwegdestillation i.Vak. gereinigt wird und ¹H-NMR-rein ist.

(2*R*,3*R*)-*threo*- und (2*R*,3*S*)-*erythro*-3-Chlor-2-hydroxy-2-methyl-3-phenyl-1-propanol (**12** und **13**)

200 mg (1,2 mmol) (2*R*,3*R*)-(+)-2,3-Epoxy-2-methyl-3-phenyl-1-propanol (**11**), [α]_D²⁰ = +17,6° (c = 1,0 mol/l; Aldrich), werden in einem evakuierten 100-ml-Kolben bei

0 °C mit HCl (1 bar) begast. Nach 15 h wird das überschüssige Gas abgepumpt. Die Kristalle werden beim Auftauen auf Raumtemperatur klebrig und bestehen nach der ¹H-NMR-Analyse aus **12** und **13** im Verhältnis 74 : 26. Wenn die Reaktion bei –30 °C durchgeführt wird, entstehen **12** und **13** im Verhältnis 79 : 21 wieder quantitativ (24 h).

¹H-NMR (CDCl₃) **12**: δ = 7,50 – 7,27 (5 Aromaten-H), 5,04 (1H, s), 3,80 (1H, AB, J = 11,2 Hz), 3,51 (BA, J = 11,2 Hz), 2,2 (OH), 1,28 (3H, s); **13**: δ = 7,50 – 7,27 (5 Aromaten-H), 4,99 (1H, s), 3,96 (1H, AB, J = 12,0 Hz), 3,69 (1H, BA, J = 12,0 Hz), 2,2 (OH), 1,47 (3H, s).

100 mg (0,6 mmol) **11** in 10 ml CH₂Cl₂ werden unter Feuchtigkeitsausschluß mit HCl-Gas gesättigt. Nach 12 h Stehenlassen, Abdampfen von HCl und Lösungsmittel sowie Hochvakuum-Behandlung erhält man 120 mg (98 %) **12** und **13** im Verhältnis 83 : 17 (¹H-NMR-Analyse).

(2*S*,3*R*)-(-)-3-Chlor-2-hydroxy-3-(4-nitrophenyl)-1-propanol (**15**)

200 mg (1,0 mmol) (2*S*,3*S*)-(-)-2,3-Epoxy-3-(4-nitrophenyl)-1-propanol (**14**), [α]_D²⁰ = –36,0° (c = 1, CHCl₃; Aldrich), werden in einem evakuierten 100-ml-Kolben bei Raumtemperatur mit 1 bar HCl-Gas (4,5 mmol) versetzt. Nach 20 h Stehenlassen wird das überschüssige Gas von der gelben kristallinen Masse (235 mg, 100 %) abgepumpt: Schmp. 81 – 83 °C (CCl₄), [α]_D²⁰ = –47,5° (c = 1, CHCl₃). Beim Versuch, **15** i.Vak. zu sublimieren, entsteht p-Nitrobenzylchlorid (**16**).

MS/CI(Isobutan): m/z = 234/232 (M⁺ + 1; 1 : 3).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,27 – 8,21 (2H, AA'BB'), 7,66 – 7,61 (2H, BB'AA'), 4,98 (1H, AB, J = 7,8 Hz), 4,15 – 4,07 (1H, BAXY), 3,90 – 3,85 (2H, BXY), 2,4 (1OH, br.), 1,90 (1OH, br.).

Im Massenspektrum (70 eV) wird nicht **15**, sondern das Spektrum von p-Nitrobenzylchlorid (**16**) gefunden: m/z = 173/171 (M⁺, 33/100 %). M-C₂H₄O₂: C₇H₆ClNO₂: Ber. 171,0087; gef. 171,0085

3-Chlor-2-hydroxypropyl-1-(toluol-4-sulfonat) (**18**) [13, 14]

230 mg *R*-(-)- bzw. *S*-(+)-*p*-Toluolsulfonsäure-(2,3-epoxypropylester) (**17**) (Merck-Schuchard, [α]_D²⁰ = –19,2° bzw. +15,0°; c = 1,0 in CHCl₃) (1,0 mmol) werden im evakuierten 100-ml-Kolben bei 0 °C mit HCl begast (1 bar) und 15 h zur Reaktion gebracht. Überschüssiges Gas wird noch bei 0 °C abgepumpt. Die farblosen Kristalle schmelzen beim Auftauen auf Raumtemperatur. Laut ¹H-NMR-Analyse entsteht in beiden Fällen quantitativ *S*-**18** bzw. *R*-**18**.

Die Drehwerte der ¹H-NMR-spektroskopisch einheitlichen Produkte betragen [α]_D²⁰ = –4,4° bzw. +4,1°; (c = 1,0 in CHCl₃; Lit. [14]: [α]_D²⁰ = –4,4° für das (*S*)-Enantiomere).

(*R*)- bzw. (*S*)-**18**: ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,87 – 7,76 (2H, AA'BB'), 7,43 – 7,32 (2H, BB'AA'), 4,15 – 4,10 (2H, ABX), 4,06 (1H, br. Quintett, J = 5,1 Hz), 3,607 (1H, d AB, J = 11,1; 5,1 Hz), 3,595 (1H, d BA, J = 11,1; 5,1 Hz), 2,46 (3H, s), 1,6 (br. s, OH).

100 mg (0,44 mmol) (*R*)- oder (*S*)-**17** werden in 20 ml trockenem CH₂Cl₂ bei 0 °C mit HCl-Gas gesättigt. Man läßt 1 h bei Raumtemperatur stehen, destilliert HCl und CH₂Cl₂ im geschlossenen System unter Hochvakuum in eine gekühlte Vorlage (77 K) und erhält 120 mg (100 %) weitgehend racemisiertes **18** ([α]_D²⁰ = –1,0° bzw. +1,0°; c = 1,0 in CHCl₃).

1,0 g (10,8 mmol) Epichlorhydrin **9** in 50 ml CH₂Cl₂ werden mit 2,05 g (10,8 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure 5 h rückfließend erhitzt. Man destilliert das Lösungsmittel zum Schluß i. Vak. ab und erhält lt. ¹H-NMR-Analyse 1,89 g (60 %) *rac*-**18** neben 40 % Zersetzungsprodukten.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Umsetzung der Steroid-epoxide 22, 24, 27, 28, 31 a, b und 32 a mit HCl

Gas/Festkörper-Reaktionen

3,0 mmol des Steroidepoxids werden in einem evakuierten Kolben (250 ml) mit HCl aus einer Stahlflasche bei Raumtemp. begast (1 bar). Nach der Reaktion wird das überschüssige HCl abgepumpt und das entstandene kristalline Produkt spektroskopisch charakterisiert.

Lösungsreaktionen

1,0 mmol des Steroidepoxids werden in 20 ml trockenem Dichlormethan gelöst. Man leitet ca. 10 min lang HCl ein bis zur Sättigung, läßt unter Feuchtigkeitsausschluß stehen und destilliert das Lösungsmittel und den Chlorwasserstoff im Hochvakuum (5×10^{-4} Torr) in eine mit flüssigem Stickstoff gekühlte Vorlage.

16β-Chlor-3β,17α-dihydroxypregn-5-en-20-on (23) [17] im Gemisch mit 16α,17α-Epoxy-3β-hydroxypregn-5-en-20-on (22) [16]

Nach 22 h HCl-Einwirkung auf kristallines **22** oder kristallines **23** wird eine 3 : 2-Mischung aus **22** und **23** erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): **22**: δ = 5,37 – 5,33 (6-H), 3,69 (OH), 3,59 – 3,47 (3-H), 2,36 – 2,18 (4-H), 2,1 – 0,9 (m), 2,05 (COCH₃), 1,06 (CH₃), 1,04 (CH₃); **23**: δ = 5,38 – 5,32 (6-H), 4,16 – 3,99 (16-H), 3,59 – 3,46 (3-H), 3,34 (2OH, br.), 2,65 – 2,55 (4-H), 2,42 (COCH₃), 1,24 (CH₃), 1,04 (CH₃), 2,4 – 0,9 (m).

In Dichlormethan entstehen mit HCl (1 h) 50 % **23** neben 40 % **22** und ca. 10 % nicht identifizierte Produkte.

9α-Chlor-11β,17α-dihydroxy-16β-methylpregn-4-en-3,20-dion (25) 9α,16α-Dichlor-11β-hydroxy-16β,17α-dimethyl-D-homo-pregn-4-en-3,17-dion (26) aus 9β,11β-Epoxy-17α-hydroxy-16β-methylpregn-4-en-3,20-dion (24)

Nach 22 h HCl-Einwirkung auf kristallines **24** wird ein kristallines 1 : 1-Gemisch aus **26** und **24** erhalten. Bei längerer Einwirkung (5 d) ist die Reaktion zu **26** vollständig, und es entstehen weiter umgelagerte Nebenprodukte. Durch präp. DC erhält man 850 mg (72 %) **26**, Schmp. 200 – 202 °C (Diethylether), $[\alpha]_D^{20} = -15,8^\circ$ (CHCl₃, c = 0,75). **26** ist in CH₂Cl₂ gegen HCl (1 h) stabil.

In CH₂Cl₂ tritt bei **24** unter Einfluß von HCl keine (Acyloin-) Umlagerung ein. Nach 1 h wird quantitativ **25** erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): **24**: δ = 5,80 (4-H), 3,46 – 3,42 (11-H), 3,18 (OH), 2,6 – 0,9 (m), 2,28 (COCH₃), 1,45 (CH₃), 1,22 (d, 16-CH₃, J = 7,0 Hz), 1,11 (CH₃).

25: δ = 5,78 (4-H), 4,49 – 4,40 (11-H), 2,9 – 0,8 (m), 2,27 (COCH₃), 1,70 (CH₃), 1,21 (d, 16-CH₃, J = 7,1 Hz), 1,18 (CH₃). C₂₂H₃₁ClO₄: Ber. 349,1911; Gef. 394,1958 (2 %); M-H₂O: Ber. 376,1805; Gef. 376,1852 (7 %); M-HCl: Ber. 358,2144; Gef. 358,2131 (37 %).

26: δ = 5,80 (d, 4-H, J = 1,2 Hz), 4,41 (dd, 11-H, J = 6; 2,9 Hz), 3,11 (q, 17a-H_{ax}, J = 6,8 Hz), 2,74 (tAB, 1-H_{ax}, J = 12,5; 6 Hz), 2,63 – 2,34 (m), 2,38 (dd, 12-H_{ax}, J = 15; 4 Hz), 2,12 – 1,94 (m), 1,89 – 1,45 (m), 1,67 (s, 10-CH₃), 1,63 (s, 16-CH₃), 0,98 (d, 17a-CH₃, J = 6,8 Hz), 0,88 (s, 13-

CH₃). C₂₂H₃₀Cl₂O₃: Ber. 412,1572; Gef. 412,1699 (1 %); M-HCl: Ber. 376,1805; Gef. 376,1877 (61 %).

3β-Acetoxy-6β-chlor-17α-ethinyl-5α-androstan-5,17β-diol (29) aus 3β-Acetoxy-5,6α-epoxy-17α-ethinyl-5α-androstan-17β-ol (27)

Nach 24 h HCl-Einwirkung auf kristallines **27** wird ausschließlich **29** gewonnen.

Auch die Reaktion in CH₂Cl₂ (1 h) liefert quantitativ **29**.

¹H-NMR (CDCl₃): **27**: δ = 5,01 – 4,89 (3-H), 2,90 (br. d, 6-H, J = 4,3 Hz), 2,56 (Ethinyl-H), 2,35 – 1,1 (m), 2,02 (COCH₃), 1,09 (CH₃), 0,795 (CH₃).

29: δ = 5,21 – 5,04 (3-H), 3,86 – 3,80 (6-H), 2,58 (Ethinyl-H), 2,35 – 1,0 (m), 2,05 (COCH₃), 1,30 (CH₃), 0,89 (CH₃).

MS (70 eV): *m/z* = 312 (M-CH₃COOH, -HCl; 68 %), 297 (39), 294 (36), 286 (100), 279 (80), 261 (37); M-CH₃COOH, -HCl: C₂₁H₂₈O₂: Ber. 312,2089; Gef. 312,2085.

6β-Chlor-17α-ethinyl-17β-methoxy-5α-androstan-3β,5-diol (30) aus 5,6α-Epoxy-17α-ethinyl-17β-methoxy-5α-androstan-3β-ol (28)

Nach 24 h HCl-Einwirkung auf kristallines **28** ist quantitativ kristallines **30** entstanden, Schmp. 204 – 206 °C (CH₃OH/H₂O).

Auch die Reaktion in CH₂Cl₂ (1 h) führt quantitativ zu **30**.

¹H-NMR (CDCl₃): **28**: δ = 3,98 – 3,83 (3-H), 3,37 (OCH₃), 2,91 (d, 6-H, J = 4,3 Hz), 2,56 (Ethinyl-H), 2,25 – 1,1 (m), 1,07 (CH₃), 0,79 (CH₃).

30: δ = 4,12 – 3,98 (3-H), 3,86 – 3,82 (6-H), 3,39 (OCH₃), 2,58 (Ethinyl-H), 2,3 – 1,2 (m), 1,29 (CH₃), 0,88 (CH₃).

17β-Acetoxy-2-chlor-5α-androst-1-en-3-on (33 a)

Nach 30 min Einwirkung von HCl-Gas ist aus kristallinem 17β-Acetoxy-1α,2α-epoxy-5α-androstan-3-on (**31a**) bereits quantitativ **33a** entstanden (Schmp. 156 – 157 °C, CH₃OH/Diethylether). Bei 24 h Einwirkung von HCl reagiert **33a** mit HCl zu einem Sekundärprodukt (**34a**, 50 %), das sich bei der präp. DC (SiO₂, Benzol/Ethylacetat = 1 : 1) wieder zu **33a** zurückverwandelt und wegen des Reaktionswassers zu **35** (6 %) hydrolysiert wird, das sich bei präp. DC abtrennen läßt (Schmp. 222 – 224 °C, CH₃OH). Nach 5 d Einwirkung von HCl beträgt das Verhältnis **33a** : **34a** : **35** = 45 : 45 : 10 (¹H-NMR). Außerdem sind 10 % eines weiteren Produkts (vermutlich entacetyliertes **34a**) vorhanden.

In CH₂Cl₂-Lösung werden 1 h nach HCl-Sättigung 45 % **33a**, 39 % **31a** und ca. 15 % eines unbekanntes Nebenprodukts erhalten. Nach 16 h bei Raumtemperatur beträgt das Verhältnis 75/8/17 (¹H-NMR).

Die Gas/Festkörper-Reaktion des 1β,2β-Epoxids **32a** erfordert 24 h für weitgehenden Umsatz. Man erhält **33a** : **32a** : **34a** : **35** = 67 : 9 : 11 : 13.

In CH₂Cl₂ entstehen aus **32a** nach HCl-Sättigung (nach 24 h noch ca. 65 % **32a**) langsam unbekanntes Produkte.

¹H-NMR: **31a**: δ = 4,62 (dd, 17-H, J = 9,0; 7,9 Hz), 3,52 (d, 2-H, J = 4,1 Hz), 3,24 (d, 1-H, J = 4,1 Hz), 2,3 – 0,85 (m), 2,04 (COCH₃), 0,90 (CH₃), 0,82 (CH₃).

32a: δ = 4,63 (dd, 17-H, J = 9,0; 7,9 Hz), 3,48 (d, 2-H, J = 3,5 Hz), 3,13 (d, 1-H, J = 3,5 Hz), 2,59 (dAB, 4-H, J = 14,4; 14,4 Hz), 2,26 – 2,08 (5-H), 2,05 (COCH₃), 1,9 – 0,9 (m), 1,08 (CH₃), 0,85 (CH₃).

33a: δ = 7,30 (s, 1-H), 4,61 (dd, 17-H, J = 9,0; 7,9 Hz), 2,57 – 2,38 (4-H, 4'-H), 2,26 – 2,09 (5-H), 2,05 – 0,85 (m),

2,045 (COCH₃), 1,07 (CH₃), 0,81 (CH₃). C₂₁H₂₉ClO₃: Ber. 364,1805; Gef. 364,1823 (31 %); M-Cl: Ber. 329,2117; Gef. 329,2135 (21 %); M-C₂H₂O: Ber. 322,1700; Gef. 322,1740 (39 %).

34a: δ = 5,01 (d, 2-H, J = 3,5 Hz), 4,61 (dd, 17-H, J = 9,0; 7,9 Hz), 4,50 (d, 1-H, J = 3,5 Hz), 2,55–0,90 (m), 2,05 (COCH₃), 1,26 (CH₃), 0,82 (CH₃).

35: δ = 7,32 (s, 1-H), 3,67 (t, 17-H, J = 8,5 Hz), 2,57–2,38 (4-H, 4'-H), 2,15–0,8 (m), 1,08 (CH₃), 0,78 (CH₃).

C₁₉H₂₇ClO₂: Ber. 322,1707; Gef. 322,1708 (45 %); M-Cl: Ber. 287,2026; Gef. 287,2028 (51 %).

2-Chlor-17 β -methoxy-5 α -androst-1-en-3-on (**33b**) [23 a, 26]

Wegen der Gefahr vorübergehender Verflüssigung läßt man zunächst 0,8 bar HCl auf kristallines 1 α ,2 α -Epoxy-17 β -methoxy-5 α -androstan-3-on (**31b**) bei –20 °C wirken, entfernt die Kühlung und saugt das überschüssige HCl nach 1 h bei Raumtemperatur ab (keine zwischenzeitliche Verflüssigung).

In mit HCl gesättigtem Dichlormethan entstehen nach 16 h 17 % eines unbekanntes Nebenprodukts und 67 % **33b** neben 16 % unverbrauchtem **31b**.

¹H-NMR (CDCl₃): **31b**: δ = 3,52 (d, 2-H, J = 4,1 Hz), 3,35 (OCH₃), 3,25 (dd, 17-H, J = 8,6; 7,8 Hz), 3,24 (d, 1-H, J = 4,1 Hz), 2,3–0,85 (m), 0,89 (CH₃), 0,78 (CH₃).

33b: δ = 7,31 (s, 1-H), 3,35 (OCH₃), 3,25 (t, 17-H, J = 8,2 Hz), 2,58–2,37 (4-H, 4'-H), 2,1–0,8 (m), 1,07 (CH₃), 0,79 (CH₃).

Literatur

- [1] G. Kaupp, D. Matthies, Chem. Ber. **120** (1987) 1897; **119** (1986) 2387; G. Kaupp, D. Matthies, C. deVrese, Chem. Ztg. **113** (1989) 219
- [2] G. Kaupp, D. Matthies, Mol. Cryst. Liq. Cryst. **161** (1988) 119
- [3] G. Kaupp, C. Seep, Angew. Chem. **100** (1988) 1568
- [4] G. Kaupp, D. Lübben, O. Sauerland, Phosphorus, Sulfur, and Silicon **53** (1990) 109
- [5] P.B.D. de la Mare, M.A. Wilson, J. Chem. Soc., Perkin Trans. II **1973**, 653
- [6] C.C. Tung, A.J. Speziale, Chem. Ind. **1963**, 1985
- [7] E.C. Rietveld, J.F.C. van Gastel, F. Seutter-Berlage, B. Zwanenburg, Arch. Toxicol. **61** (1988) 366
- [8] M. Brink, E. Schjanberg, Spectrochim. Acta **33A** (1977) 1
- [9] Entsprechende Chlorhydrine: M.-C. Roux-Schmitt, J. Seyden-Penne, S. Wolfe, Tetrahedron **28** (1972) 4965; M.-C. Lasne, S. Masson, A. Thuillier, Bull. Soc. Chim. Fr. **1973**, 1751
- [10] M.A. Wilson, P.D. Woodgate, J. Chem. Soc., Perkin Trans. II **1976**, 141
- [11] L. Smith, Acta Chem. Scand. **4** (1950) 1375
- [12] S. z. B. P.N. Guivisdalsky, R. Bittman, J. Org. Chem. **54** (1989) 4637
- [13] C.S. Chen, Y.C. Liu, Tetrahedron Lett. **30** (1989) 7165
- [14] S. Hamaguchi, T. Ohashi, K. Watanabe, Agric. Biol. Chem. **50** (1986) 375; S. Hamaguchi, M. Kobayashi, K. Katayama, T. Ohashi, K. Watanabe, Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 62209049 A2 14 Sept. 1987 an Kane-gufuchi Chemical Industry Co.; Chem. Abstr. **109** (1989) 127342n
- [15] C. Djerassi, Steroid Reactions, Holden-Day, Inc., San Francisco, 1963
- [16] T. Nohara, K. Miyahara, T. Kawasaki, Chem. Pharm. Bull. **22** (1974) 1772; P.L. Julian, E.M. Meyer, I. Ryden; J. Am. Chem. Soc. **72** (1950) 367
- [17] V. Schwarz, K. Syhora, Collect. Czech. Chem. Commun. **28** (1963) 637
- [18] Europ. Pat. Appl. 54810 (30.6.1982) Schering AG, Erf. A. Weber, M. Kennecke, Chem. Abstr. **97** (1982) 161063r
- [19] Persönliche Mitteilung von Dr. K. Annen, Schering AG, Berlin/Bergkamen; als Modellverbindung dient z. B. 17- β -Propionoxy-,17- α -propionoxyacetyl-**25**
- [20] D. Dieterich in Houben Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. 7/2a, S. 1117, 1973. Zu den Übergangszuständen der Acyloin-Umlagerung wurde vielfältig spekuliert: S. z. B. D.N. Kirk, A. Mudd, J. Chem. Soc. C **1970**, 2045; N.L. Wendler, D. Taub, R.W. Walker, Tetrahedron **11** (1960) 163; dort weitere Literaturhinweise
- [21] Zur Klassifizierung derartiger komplexer Reaktionen siehe G. Kaupp, Topics in Current Chemistry **146** (1988) 57
- [22] M. Ackroyd, W.J. Adams, B. Ellis, V. Petrow, I.A. Stuart-Welb, J. Chem. Soc. **1957**, 4099
- [23] a) N. Neeman, J.S. O'Groduick, Can. J. Chem. **52** (1974) 2941; b) E. Caspi, Y. Shimizu, J. Org. Chem. **30** (1965) 223
- [24] DAS 1169442 (6.5.1964) Schering AG, Erf. V. Gödicke, Chem. Abstr. **61** (1964) 3175h
- [25] C. Beard, B. Berkoz, N.H. Dyson, I.T. Harrison, P. Hodge, L.H. Kirkham, G.S. Lewis, D. Giannini, B. Lewis, J.A. Edwards, J.H. Fried, Tetrahedron **25** (1969) 1219
- [26] F. Becsi, E. Zbiral, Monatsh. Chem. **110** (1979) 955
- [27] DAS 1154467 (19.9.1963); USP 3118916 (1964) Schering AG, Erf. V. Gödicke
- [28] Atomic Force Microscopy Untersuchungen ergaben bisher 6 verschiedene Mechanismen für Festphasenumwandlungen bei chemischen Reaktionen organischer Kristalle: G. Kaupp, Mol. Cryst. Liq. Cryst. **211** (1992) 1; Angew. Chem. **104** (1992) 606; 609

Korrespondenzanschrift:

Prof. Dr. G. Kaupp
 Fachbereich Chemie – Organische Chemie I –
 der Universität Oldenburg
 Postfach 25 03
 W-2900 Oldenburg, Bundesrepublik Deutschland