

- [10] J. E. Bennett & B. Mile, *Trans. Farad. Soc.* **67**, 1587 (1971).  
[11] H. Paul & H. Fischer, to be published.  
[12] E. J. Baum, L. D. Hess, J. R. Wyatt & J. N. Pitts, Jr., *J. Amer. chem. Soc.* **91**, 2461 (1969).  
[13] J. G. Calvert & J. N. Pitts, Jr., 'Photochemistry', J. Wiley, New York, N.Y., 1966, p. 371.  
[14] B. Blank & H. Fischer, to be published.  
[15] G. L. Closs & D. R. Paulson, *J. Amer. chem. Soc.* **92**, 7229 (1970).  
[16] S. M. Rosenfeld, R. G. Lawler & H. R. Ward, *J. Amer. chem. Soc.*, in press.

## 47. Synthese von Haschisch-Inhaltsstoffen

### 5. Mitteilung<sup>1)</sup>

von T. Petrzilka und W. G. Lusuardi

Laboratorium für organische Chemie der Eidg. Hochschule, Zürich

(23. IX. 72)

*Summary.* A (-)- $\Delta^8$ -6a,10a-*trans*-tetrahydrocannabinol analogue, with a methyl-(3-dimethyl-amino-propyl)-amino side-chain instead of the *n*-pentyl radical in the naturally occurring product, has been synthesized by condensing 5-methylamino-resorcinol tosylate with (+)-*trans*-p-2,8-menthadien-1-ol.

**1. Einleitung.** -(-)-Tetrahydrocannabinol (im folgenden THC genannt), das aktive Prinzip des *Haschisch*, weist neben den allgemein bekannten halluzinogenen Eigenschaften eine ganze Reihe weiterer pharmakodynamischer Wirkungen auf.

Nachdem einerseits durch unsere Synthese [1] das tricyclische Gerüst des THC leicht zugänglich gemacht worden war und andererseits durch *Rapoport* [2] auch basische Produkte mit halluzinogener Wirkung aus *Marihuana* isoliert worden waren, stellten wir uns die Aufgabe, stickstoffhaltige THC-Analoga zu synthetisieren.

In dieser und in der folgenden Arbeit [3] beschreiben wir zwei ausgewählte Beispiele solcher THC-Analoga, wobei im ersten Fall die *n*-Amyl-Seitenkette des natürlich vorkommenden THC durch den in zahlreichen klassischen Psychosedativa enthaltenen Methyl-(3-dimethylamino-propyl)-amino-Rest und im zweiten Fall durch die N-Methyl-3-propyl-pyrrolidin-3-yl-Gruppe ersetzt wurde, welche interessante analgetische Eigenschaften besitzen soll [4].

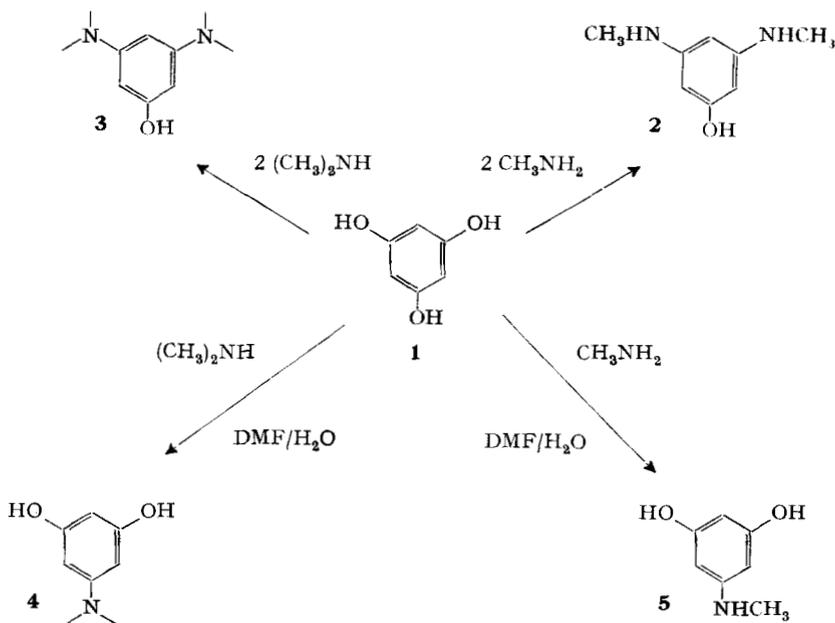
Beide Beispiele sind zugleich eine Illustration für die Verallgemeinerungsfähigkeit unserer THC-Synthese [1].

### **2. Darstellung von 5-Monomethylamino- bzw. 5-Dimethylamino-resorcin.** -

Als Ausgangsmaterial für die geplante Kondensation benötigten wir geeignet substituierte Alkylaminoderivate des Resorcins. Es ist längst bekannt, dass sich Phloroglucin sowohl mit Ammoniak als auch mit primären und sekundären Aminen umsetzt und dabei je nach den Reaktionsbedingungen, insbesondere der Temperatur, eine oder mehrere Hydroxylgruppen austauscht [5]. Mit Ammoniak [6] wird die erste Hydroxylgruppe bereits bei Raumtemperatur ausgetauscht, die zweite bei erhöhter Temperatur, die dritte erst in Gegenwart eines Katalysators, etwa wie bei einem einfachen Phenol. Unsere eigenen Versuche mit Monomethylamin und Dimethylamin

<sup>1)</sup> 4. Mitt. s. [1].

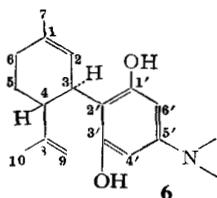
lieferten unter den in der Literatur bekannten Bedingungen [6] [7] entweder die disubstituierten Produkte oder schwer trennbare Gemische von mono- und di-substituierten Produkten.



Wir fanden nun überraschenderweise, dass die Reaktion in einem Gemisch von Dimethylformamid (DMF) und Wasser, im Verhältnis von ca. 3:1, selektiv zum gewünschten monosubstituierten Produkt führte. Auf diese einfache Weise gelang es, das 5-Monomethylamino-resorcin (5) sowie das 5-Dimethylamino-resorcin (4) zu synthetisieren.

**3. Kondensation von 5-Dimethylamino-resorcin (4) mit (+)-*trans*-*p*-2,8-Menthadien-1-ol.** – Die Kondensation von 5-Alkylresorcinen mit (+)-*trans*-*p*-2,8-Menthadien-1-ol unter den in [1] angegebenen Bedingungen, d. h. Kochen unter Rückfluss in Benzol in Gegenwart eines sauren Katalysators, lieferte das entsprechende Tetrahydrocannabinol, welches durch Cyclisierung des intermediär entstandenen Tetrahydrocannabinoldiols entstand.

Die Umsetzung des 5-Dimethylamino-resorcins (4) mit (+)-*trans*-*p*-2,8-Menthadien-1-ol lieferte jedoch bei Verwendung der verschiedensten sauren Katalysatoren, wie z. B. Trifluoressigsäure, *p*-Toluolsulfonsäure-monohydrat, Bortrifluorid-ätherat,



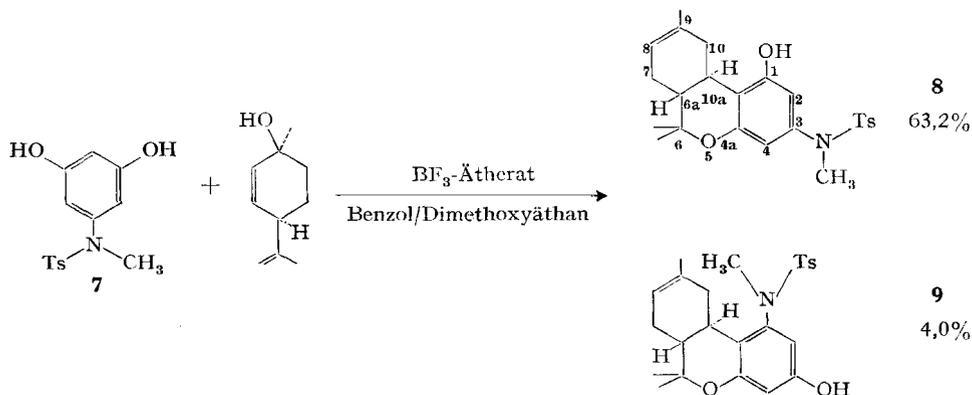
Picolinsäure, Schwefeldioxid usw., lediglich das entsprechende Cannabidiol-analoge **6**. Trotz der Verwendung stark saurer Katalysatoren war somit die Cyclisierung zum THC ausgeblieben.

Die Kondensation wurde in verschiedenen Lösungsmitteln durchgeführt, wie z. B. Benzol, Dimethylformamid, Diäthoxyäthan usw. Alle diese Versuche zeigten, dass sich Resorcinderivate mit einem basischen Stickstoff in der Seitenkette nicht cyclisieren liessen.

Die Struktur der Verbindung **6** ist u. a. durch das NMR.-Spektrum gesichert. Entsprechend den beiden gleichartigen aromatischen Protonen tritt bei  $\delta = 5,83$  ppm ein Singulett auf. Die zwei phenolischen Protonen erscheinen bei 5,18 ppm und sind mit Trifluoressigsäure austauschbar, die Protonen der endständigen Methylengruppe geben ein Multipllett bei 4,64 ppm.

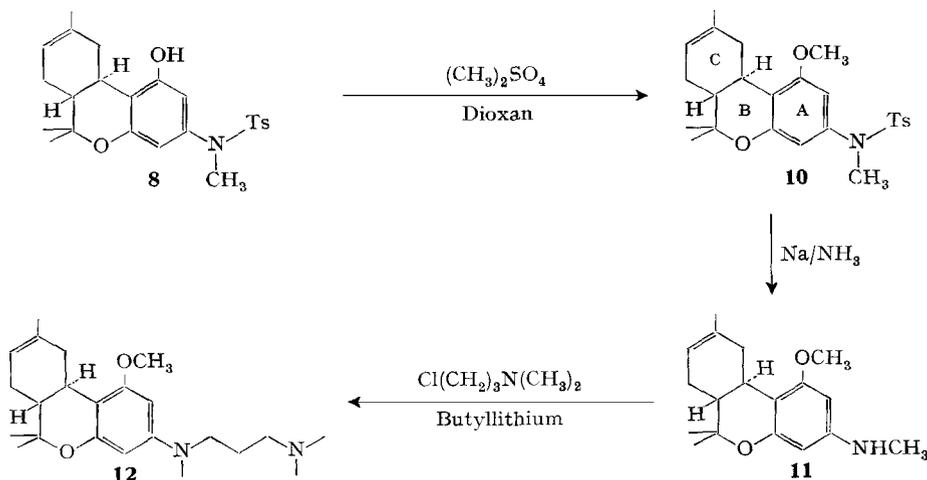
**4. Kondensation von 5-(Methyl-tosyl-amino)-resorcin (7) mit (+)-trans-p-2,8-Menthadien-1-ol.** – Da im Falle des 5-Dimethylamino-resorcins (**4**) die Kondensation zum entsprechenden Cannabidiol zwar stattfand, hingegen die Cyclisierung zum gewünschten Tetrahydrocannabinol unterblieb, versuchten wir die Cyclisierung durch Verwendung des am Stickstoff tosylierten Derivates herbeizuführen.

Die Einführung der *p*-Tosylgruppe am Stickstoff führte erwartungsgemäss zu einem analogen Verhalten gegenüber starken Säuren wie bei den bereits untersuchten 5-Alkylresorcinen [1]. Die Kondensation von 5-(Methyl-tosyl-amino)-resorcin mit (+)-*trans*-*p*-2,8-Menthadien-1-ol durch Einwirkung von Bortrifluorid-ätherat lieferte dabei bessere Ausbeuten als die entsprechenden Kondensationen mit *p*-Toluolsulfonsäure und Trifluoressigsäure. Entsprechend den relativ voluminösen Substituenten am Stickstoff ergab sich bei einer 63,2proz. Ausbeute an 2-substituiertem Produkt **8** nur 4,0% des 4-substituierten Nebenproduktes **9**.



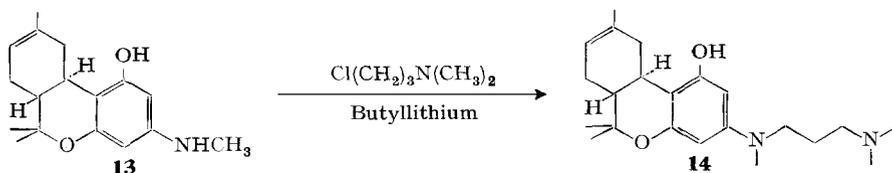
**5. (–)-1-Hydroxy-3-[methyl-(3-dimethylamino-propyl)-amino]-6,6,9-trimethyl-6a,10a-trans-6a,7,10,10a-tetrahydro-6H-dibenzo[b,d]pyran (14).** – Die freie phenolische Hydroxylgruppe des erhaltenen tosylierten THC-Derivates **8** wurde vor der Einführung des  $\gamma$ -Dimethylaminopropyl-Restes durch Methylierung mit Dimethylsulfat geschützt. Die drei Methylprotonen des gewonnenen Methyläthers **10** erschienen im NMR.-Spektrum als Singulett bei 3,80 ppm.

Die Entfernung der N-Tosylgruppe bereitete anfänglich grössere Schwierigkeiten, da unter den üblichen Bedingungen, z. B. durch saure Hydrolyse mit Salzsäure, Schwefelsäure oder mit Jodwasserstoff/Phosphoniumjodid, die Ätherbindung im Ring B der Verbindung **10** angegriffen wurde. Schliesslich wurde durch Reduktion mit Natrium in flüssigem Ammoniak [8] das Amin **11** in hoher Ausbeute erhalten, das als Li-Salz mit 1-Chlor-3-dimethylamino-propan umgesetzt wurde: **12** bildete sich hierbei in 73proz. Ausbeute. Es ist in 5proz. wässriger Oxalsäure leicht löslich.



Seine Struktur ergab sich u. a. aus dem NMR.-Spektrum, welches bei 2,25 ppm ein Singulett aufweist, entsprechend den beiden endständigen N'-Methylgruppen. Die N-Methylgruppe wurde von 2,79 ppm – im Spektrum der Verbindung **11** – nach 2,89 ppm verschoben.

Die Spaltung der Methyläthergruppe liess sich durch die üblichen Methoden nicht zufriedenstellend durchführen. Wir versuchten deshalb die  $\gamma$ -Dimethylaminopropyl-Gruppe direkt, ohne Schutz der phenolischen Hydroxylgruppe, in das THC-Gerüst einzuführen. Zu diesem Zwecke wurde die N-Tosylgruppe von **8** mit Natrium in Ammoniak [8] reaktiv entfernt und das erhaltene sekundäre Amin **13** über das entsprechende Lithiumsalz durch Kochen mit 3-Dimethylamino-1-propylchlorid in das Diamin **14** übergeführt. Dank der grösseren Reaktivität der sekundären aromatischen Aminogruppe (verglichen mit der freien phenolischen Hydroxylgruppe) erhielt man vorwiegend das gewünschte Produkt **14**, neben sehr wenig N,O-disubstituiertem Produkt.



Die Struktur der Verbindung **14** ergab sich u. a. aus dem NMR.-Spektrum, das bei  $\delta = 2,30$  ppm ein Singulett besitzt, entsprechend den beiden endständigen N'-

Methylgruppen. Die N-Methylgruppe wurde von 2,73 ppm – im Spektrum der Verbindung **13** – nach 2,82 ppm verschoben.

Wir danken Herrn Prof. Dr. W. Simon für die Aufnahme der IR.-Spektren, Herrn Dr. J. Seibl für die Massenspektren und Herrn W. Manser für die unter seiner Leitung ausgeführten Mikroanalysen.

### Experimenteller Teil

**Allgemeine Bemerkungen.** Die Schmelzpunkte wurden im offenen Röhrchen in einer Apparatur nach Dr. Tottoli bestimmt und sind nicht korrigiert. Die Siedepunkt-Angaben bedeuten die bei den Kugelrohrdestillationen gemessenen Badtemperaturen.

Die *Dünnschichtchromatogramme* (DC.) wurden ausgeführt mit «DC-Fertigplatten Kiesgel F<sub>254</sub> Merck» und durch Besprühen mit 5proz. Kaliumpermanganat-Lösung entwickelt. Die *Säulenchromatogramme* wurden ausgeführt mit «Acid Silicic 100 Mesh Mallinckrodt», aufgeschlemmt in konz. Salzsäure, mit Wasser neutral gewaschen, abgesaugt und 10 Std. bei 160°/Normaldruck aktiviert.

Die IR.-Spektren wurden mit Perkin-Elmer Spektrograph PE 125 und PE 257 aufgenommen. Die Intensitätsbezeichnungen *s*, *m*, *w* bedeuten stark, mittel und schwach. Die Zuordnung erfolgte nach K. Nakanishi, Infrared Absorption Spectroscopy. UV.-Spektren wurden mit Perkin-Elmer Spektrophotometer 137 UV, NMR.-Spektren, auf Varian-Λ-60-Spektrometer (60 MHz) mit Tetramethylsilan ( $\delta = 0$ ) als interner Referenz aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen ( $\delta$ ) sind in ppm, die Kopplungskonstanten *J* in Hz angegeben. Es bedeuten: *s* = Singulett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *q* = Quadruplett, *m* = Multiplett, *Sh* = Signalhaufen. Die Massenspektren (MS.) wurden mit einem Massen-Spektrograph Hitachi RMU/6A, Direkteinlass bei 200° und 70 eV, aufgenommen.

1. *5-Methylamino-resorcin* (**5**). 15,27 g (94 mMole) Phloroglucin (**1**) (2 Mol. Kristallwasser, *Fluka*) wurden in 165 ml Dimethylformamid und 70 ml Wasser gelöst. Zu dieser Lösung liess man unter Rühren in Argon-Atmosphäre bei Zimmertemperatur 50 ml (97,5 mMole) einer 1,95N Methylaminlösung in Wasser tropfen. Nach 20, 54 und 78 Std. wurden jeweils 5 ml 1,95N Methylaminlösung hinzugefügt (total 1,35 Äqu. Methylamin). Nach insgesamt 92 Std. wurde die bräunlich verfärbte Reaktionsmischung im Rotationsverdampfer eingengt und im Hochvakuum vom grössten Teil des DMF befreit, ohne jedoch das Lösungsmittel ganz zu entfernen. Das ca. 70° warme Rohprodukt wurde schnell in wenig Chloroform gelöst, worauf das Produkt spontan auskristallisierte. Nach 2 Std. wurden die Kristalle abgenutscht und getrocknet: hellbraune Kristalle vom Smp. 142–143°, Ausbeute 11,26 g (= 86,2% d. Th.). Zur Bestimmung der charakteristischen Daten wurde eine Probe im Hochvakuum sublimiert. Der Smp. des Sublimates betrug 145° (Hydrobromid: Smp. 295–300°). Rf-Wert (Essigester) 0,45.

C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub> Ber. C 60,42 H 6,52 N 10,07% Gef. C 60,30 H 6,34 N 10,06%

IR. (KBr): u. a. 3305 (*s*), 3240 (*w*), 1615 (*s*), 1530 (*m*), 1500 (*m*), 1310 (*m*), 1165 (*s*), 1060 (*m*), 1010 (*m*), 1000 (*m*), 935 (*m*), 830 (*s*) cm<sup>-1</sup>. – NMR. (C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N),  $\delta$ : 10,74 (*m* breit/2H/mit Trifluoressigsäure (TFE) austauschbar); 6,49 (*t*/1H/*J* = 2 Hz/C(2)); 6,32 (*d*/2H/*J* = 2 Hz/C(4) und C(6)); 6,2–4,2 (*m* breit/1H/mit TFE austauschbar/Stickstoff-Proton); 2,82 (*s*/3H/N-Methyl). – MS. (200°/70 eV), *m/e* (%): 30 (24), 43 (15), 69 (25), 82 (10), 110 (33), 122 (8), 138 (75), 139 (100), 140 (10).

2. *3,5-Bis-methylamino-phenol* (**2**). 6,30 g (39 mMole) Phloroglucin (**1**) (2 Mol. Kristallwasser, *Fluka*) wurden in ein Bombenrohr vorgelegt, dasselbe mit Argon gefüllt und hierauf 10 g (107 mMole) einer 33proz. wässr. Methylaminlösung hinzugefügt. Das Rohr wurde zugeschmolzen und 28 Std. bei Zimmertemperatur gehalten. Nach dem Öffnen des Rohres wurde der Inhalt eingengt und das Reaktionsgemisch in Benzol aufgeschlämmt, abfiltriert und gewaschen. Man erhielt 5,23 g (88,2%) eines braunen Pulvers, das durch Sublimation 4,75 g (80%) weisse Kristalle lieferte. Subl.-Punkt 140° (0,01 Torr). Rf-Wert (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 4:1) 0,44.

C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O Ber. C 63,13 H 7,95 N 18,41% Gef. C 63,10 H 7,95 N 18,38%

IR. (KBr): u. a. 3370 (*s*), 3320 (*w*), 2970 (*w*), 1610 (*s*), 1535 (*s*), 1495 (*m*), 1470 (*m*), 1400 (*w*), 1330 (*m*), 1200 (*s*), 1170 (*s*), 1150 (*m*), 1085 (*w*), 1065 (*w*), 990 (*w*), 980 (*w*), 885 (*w*), 820 (*m*), 810 (*m*),

685 (*m*), 530 (*m*)  $\text{cm}^{-1}$ . - NMR. ( $\text{C}_6\text{D}_5\text{N}$ ),  $\delta$ : ca. 10,64 (*s* breit/1H/mit TFE austauschbar); 6,21 ( $d/2\text{H}/J = 2 \text{ Hz}/\text{C}(2)$  und  $\text{C}(6)$ ); 5,94 ( $t/1\text{H}/J = 2 \text{ Hz}/\text{C}(4)$ ); ca. 5,30 (*s* breit/2H/mit TFE austauschbar/Stickstoff-Protonen); 2,85 ( $s/6\text{H}/\text{N}$ -Methyl). - MS. ( $80^\circ/70 \text{ eV}$ ),  $m/e$  (%): 75 (25), 82 (15), 94 (9), 110 (11), 122 (44), 123 (32), 134 (6), 151 (37), 152 (700), 153 (10).

3. 5-Dimethylamino-resorcin (4). 5,94 g (36,6 mMole) Phloroglucin (1) (2 Mol. Kristallwasser, Fluka) wurden in 64 ml DMF und 27,5 ml Wasser gelöst. Hierauf wurde unter Argon und Rühren 20 ml (46,6 mMole) einer 2,33N Dimethylaminlösung in Wasser zugetropft. Innerhalb von 48 Std. wurden noch 3mal 2 ml Dimethylaminlösung zugegeben bis zur vollständigen Umsetzung des Phloroglucins (Kontrolle durch DC.). Danach wurde die Reaktionslösung eingeeengt, das erhaltene zähflüssige Öl in wenig Chloroform gelöst und die Substanz zum Kristallisieren gebracht. Nach Umkristallisieren aus Chloroform erhielt man 4,50 g (80,5%) rosa Kristalle. Smp.  $146^\circ$  (aus  $\text{CHCl}_3$  umkrist.). Rf-Wert ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  4:1) 0,58.

$\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_2$  Ber. C 62,72 H 7,24 N 9,14% Gef. C 62,68 H 7,17 N 9,10%

UV. ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ),  $\lambda_{\text{max}}$ : 253 (4,13), Schultern 282/289/292 (3,27/3,18/3,11) nm ( $\log \epsilon$ ). - IR. (KBr): u. a. 3280 (*s*), 2970 (*m*), 1610 (*s*), 1510 (*m*), 1460 (*m*), 1435 (*m*), 1380 (*w*), 1345 (*w*), 1275 (*w*), 1250 (*m*), 1190 (*w*), 1140 (*s*), 1040 (*m*), 1005 (*s*), 990 (*m*), 885 (*s*), 810 (*s*), 685 (*m*), 630 (*m*)  $\text{cm}^{-1}$ . - NMR. ( $\text{C}_6\text{D}_5\text{N}$ ),  $\delta$ : 9,23 (*s* breit/2H/mit TFE austauschbar); 6,55 ( $t/J = 2 \text{ Hz}/1\text{H}/\text{C}(2)$ ); 6,34 ( $d/J = 2 \text{ Hz}/2\text{H}/\text{C}(4)$  und  $\text{C}(6)$ ); 2,83 ( $s/6\text{H}/\text{N}$ -Methyl). - MS. ( $200^\circ/70 \text{ eV}$ ),  $m/e$  (%): 44 (22), 53 (8), 69 (12), 76,5 (10), 81 (10), 110 (14), 124 (19), 138 (16), 152 (99), 153 (700).

4. Kondensation von 5-Dimethylamino-resorcin (4) mit (+)-trans-p-2,8-Menthadien-1-ol. 253 mg (1,65 mMole) 5-Dimethylamino-resorcin wurden in 10 ml Dimethoxyäthan gelöst und mit 266 mg (1,74 mMole) (+)-trans-p-2,8-Menthadien-1-ol versetzt. Nun wurde 0,2 ml Trifluoressigsäure (1,7 Mol-Äqu.) zugegeben und die Mischung während 20 Std. unter Rückfluss erwärmt. Nach dem Erkalten wurde die tiefrote Reaktionslösung zwischen Äther und Natriumhydrogencarbonat-Lösung verteilt. Die getrocknete Ätherphase hinterliess einen Rückstand von 377 mg, der an 10 g Silicagel mit Chloroform chromatographiert wurde. Nach Destillation im Hochvakuum erhielt man 190 mg (40%) reines (-)-2'-(3,4-trans-p-1,8-Menthadien-3-yl)-5'-dimethylamino-resorcin (6). Sdp.  $155\text{--}165^\circ/0,02 \text{ Torr}$ .  $[\alpha]_D^{20} = -81^\circ$  ( $c = 0,8/\text{CHCl}_3$ ). Rf-Wert ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  4:1) 0,69.

$\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{N}$  Ber. C 75,20 H 9,63 N 4,73% Gef. C 75,26 H 9,50 N 4,73%

UV. ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ),  $\lambda_{\text{max}}$ : 286 (2,96), Schulter 254 (3,60) nm ( $\log \epsilon$ ). - IR. ( $\text{CHCl}_3$ ): u. a. 3590 (*w*), 3420 (*m*), 2920 (*m*), 1630 (*s*), 1565 (*m*), 1510 (*w*), 1445 (*m*), 1380 (*w*), 1150 (*w*), 1120 (*w*), 1000 (*w*), 890 (*m*)  $\text{cm}^{-1}$ . - NMR. ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 5,83 ( $s/2\text{H}/\text{C}(4')$  und  $\text{C}(6')$ ); 5,57 (*m* breit/1H/ $\text{C}(2)$ ); ca. 5,18 (*m* breit/2H/mit TFE austauschbar); 4,64 ( $m/2\text{H}/\text{C}(9)$ ); ca. 3,81 (*m* breit/1H/ $\text{C}(3)$ ); 2,84 ( $s/6\text{H}/\text{N}$ -Methyl); 2,55 ( $s/1\text{H}/\text{C}(4)$ ); 1,79 ( $t/J = 0,7 \text{ Hz}/3\text{H}/\text{C}(10)$ ); 1,67 ( $d/J = 1,0 \text{ Hz}/3\text{H}/\text{C}(7)$ ). - MS. ( $200^\circ/70 \text{ eV}$ ),  $m/e$  (%): 77 (4), 91 (5), 153 (19), 166 (9), 188 (5), 204 (700), 219 (31), 272 (6), 287 (32).

5. Tosylierung von 5-Methylamino-resorcin (5). 1,390 g (10 mMole) 5-Methylamino-resorcin (5) wurden in 40 ml Alkohol gelöst und dazu 953 mg (5 mMole) *p*-Tosylchlorid gegeben. Die Lösung wurde anschliessend 6 Std. unter Rückfluss erwärmt. Die klare dunkelrote Lösung wurde nach dem Erkalten zwischen 1N Salzsäure und Essigester verteilt. Die organische Phase wurde getrocknet und eingedampft. Das erhaltene Rohprodukt wurde sogleich mit wenig Wasser versetzt und zum Kristallisieren gebracht. Nach Umkristallisieren aus Methanol/Wasser erhielt man 1,322 g (45%) 5-(Methyl-tosyl-amino)-resorcin (7). Smp.  $72\text{--}74^\circ$  (Kristalle mit 1 Mol. Kristallwasser, aus Methanol/Wasser umkrist.); Subl.-Punkt  $240\text{--}250^\circ$  (0,02 Torr), stark zersetzlich. Rf-Wert ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  4:1) 0,59.

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{NS}$  Ber. C 57,33 H 5,16 N 4,78 S 10,93%  
Gef. ,, 57,42 ,, 5,18 ,, 4,69 ,, 10,88%

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{NS}, \text{H}_2\text{O}$  Ber. C 54,02 H 5,51 N 4,50 S 10,30%  
Gef. ,, 54,08 ,, 5,54 ,, 4,56 ,, 10,34%

IR. ( $\text{CHCl}_3$ ): u. a. 3580 (*w*), 3400 (*m*, breit), 1605 (*s*), 1475 (*w*), 1450 (*w*), 1340 (*s*), 1305 (*w*), 1290 (*w*), 1165 (*s*), 1085 (*m*), 1005 (*m*), 955 (*m*), 840 (*w*)  $\text{cm}^{-1}$ . - NMR. ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 7,51 (2*t*/AA'BB'-System/2H/ortho zu Sulfonyl); 7,22 (2*t*/AA'BB'-System/2H/meta zu Sulfonyl); 6,30 ( $t/1\text{H}/J = 2 \text{ Hz}/\text{C}(2)$ ); 6,22 ( $d/2\text{H}/J = 2 \text{ Hz}/\text{C}(4)$  und  $\text{C}(6)$ ); 3,08 ( $s/3\text{H}/\text{N}$ -Methyl); 2,37 ( $s/3\text{H}/\text{Methyl}$

para zu Sulfonyl). – MS. (150°/70 eV),  $m/e$  (%): 65 (17), 69 (10), 82 (11), 91 (46), 110 (26), 124 (6), 138 (46), 145 (9), 115 (6), 174 (8), 188 (9), 201 (10), 228 (16), 229 (100), 230 (18), 293 (7), 294 (2).

6. *Kondensation von 5-(Methyl-tosyl-amino)-resorcin (7) mit (+)-trans-p-2,8-Menthadien-1-ol.* 1,32 g (4,24 mMole) 5-(Methyl-tosyl-amino)-resorcin (7) wurden in 25 ml Dimethoxyäthan und 30 ml Benzol gelöst. Dazu wurden 773 mg (+)-*trans-p-2,8-Menthadien-1-ol* (5,08 mMole) und 2,12 ml (1,25 Mol-Äqu.) einer 48proz. Bortrifluorid-ätherat-Lösung gegeben. Unter Argon wurde das Reaktionsgemisch 9 Std. unter Rückfluss erhitzt. Die mit Eis gekühlte Lösung wurde zwischen Äther und verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung verteilt, die abgetrennte Ätherphase getrocknet und eingedampft. Es verblieb ein Rückstand von 1,854 g, der an 45 g Silicagel chromatographiert wurde. Man erhielt folgende Verteilung:

		mg	%
a) Benzol	unbek. Produkt	90	3,8
b) Methylenchlorid	2-substit. (8)	1140	63,2
c) Methylenchlorid + 1% Methanol	4-substit. (9)	77	4,0
d) Methylenchlorid + 10% Methanol	Edukt (7)	270	20,1
		<hr/>	<hr/>
		1577	90,3

(-)-1-Hydroxy-3-(methyl-tosyl-amino)-6,6,9-trimethyl-6a,10a-trans-6a,7,10,10a-tetrahydro-6H-dibenzo[b,d]pyran (8). Sdp. 240–250°/0,01 Torr.  $[\alpha]_D^{20} = -126^\circ$  ( $c = 0,8/\text{CHCl}_3$ ). Rf-Wert ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  4:1) 0,78.

$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{SN}$	Ber. C 67,43	H 6,84	N 3,28	S 7,50%
Gef. „	67,52	„ 6,79	„ 3,25	„ 7,57%

UV. ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ),  $\lambda_{\text{max}}$ : 287 (3,51), Schulter 228 (4,39) nm ( $\log \epsilon$ ). – IR. ( $\text{CHCl}_3$ ): u. a. 3590 (*w*), 3440 (*w*), 2990 (*m*), 2940 (*m*), 1615 (*s*), 1585 (*s*), 1495 (*m*), 1425 (*s*), 1340 (*s*), 1305 (*w*), 1185 (*s*), 1165 (*s*), 1090 (*s*), 1035 (*s*), 1020 (*m*), 980 (*s*), 810 (*m*), 660 (*s*)  $\text{cm}^{-1}$ . – NMR. ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 7,51 (*AA'BB'*-System/2H/ortho zu Sulfonyl); 7,24 (*AA'BB'*-System/2H/meta zu Sulfonyl); 6,32/5,92 (2*m*/je 1H/C(2) und C(4)); 5,52 (*m*/1H/C(8)); ca. 5,0 (*m*/1H/mit  $\text{D}_2\text{O}$  austauschbar); 3,07 (*s*/3H/N-Methyl); 2,40 (*s*/3H/Methylprotonen der *p*-Tosylgruppe); 2,35–0,7 (*m*/14H), speziell: 1,68 (*s*/3H/Methyl an C(9)), 1,34/1,03 (2*s*/je 3H/zwei Methyl an C(6)). – MS. (250°/70 eV),  $m/e$  (%): 91 (100), 105 (12), 119 (11), 133 (8), 150 (10), 155 (20), 174 (6), 188 (19), 204 (11), 213 (7), 228 (21), 242 (6), 256 (13), 272 (15), 280 (19), 295 (13), 308 (5), 322 (8), 344 (16), 363 (71), 412 (1,2), 427 (14).

(-)-1-(Methyl-tosyl-amino)-3-hydroxy-6,6,9-trimethyl-6a,10a-trans-6a,7,10,10a-tetrahydro-6H-dibenzo[b,d]pyran (9). Sdp. 250–255°/0,01 Torr (starke Zers.).  $[\alpha]_D^{20} = -116^\circ$  ( $c = 1,0/\text{CHCl}_3$ ). Rf-Wert ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  4:1) 0,76.

$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{SN}$	Ber. C 67,43	H 6,84	N 3,28	S 7,50%
Gef. „	67,48	„ 6,84	„ 3,18	„ 7,51%

UV. ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ),  $\lambda_{\text{max}}$ : 287/274 (3,57/3,59), Schulter 239 (4,24) nm ( $\log \epsilon$ ). – IR. ( $\text{CHCl}_3$ ): u. a. 3580 (*w*), 3300 (*w*, breit), 2970 (*w*), 2930 (*m*), 1640 (*w*), 1615 (*s*), 1585 (*s*), 1490 (*w*), 1445 (*m*), 1425 (*m*), 1340 (*s*), 1305 (*w*), 1165 (*s*), 1090 (*s*), 1035 (*m*), 980 (*s*)  $\text{cm}^{-1}$ . – NMR. ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 7,53 (*AA'BB'*-System/2H/ortho zu Sulfonyl); 7,23 (*AA'BB'*-System/2H/meta zu Sulfonyl); 6,51/5,92 (2*m*/je 1H/C(2) und C(4)); 5,39 (*m*/1H/C(8)); 3,10 (*s*/3H/N-Methyl); 2,42 (*s*/3H/Methylprotonen der *p*-Tosylgruppe); 2,3–0,7 (*m*/14H), speziell: 1,70 (*s*/3H/Methyl an C(9)), 1,35/1,08 (2*s*/je 3H/zwei Methyl an C(6)). – MS. (250°/70 eV),  $m/e$  (%): 69 (45), 82 (79), 91 (100), 105 (33), 119 (22), 133 (28), 150 (17), 188 (30), 204 (22), 216 (28), 229 (22), 272 (42), 280 (28), 295 (16), 322 (9), 344 (25), 363 (87), 412 (3), 427 (18), 428 (7), 429 (3).

7. *Methylierung von (-)-1-Hydroxy-3-(methyl-tosyl-amino)-6,6,9-trimethyl-6a,10a-trans-6a,7,10,10a-tetrahydro-6H-dibenzo[b,d]-pyran (8) mit Dimethylsulfat.* 8,00 g (18,7 mMole) Phenol 8 wurden in 100 ml Dioxan und 5 ml Wasser gelöst. Zu dieser Lösung gab man 15 ml (37,5 mMole) wässr. 10proz. Natronlauge und 2,5 ml (26,7 mMole) Dimethylsulfat. Hierauf wurde das 2-Phasensystem auf der Schüttelmaschine während 5 Std. intensiv durchgeschüttelt. Um das überschüssige Dimethylsulfat zu zerstören, erwärmte man anschliessend 30 Min. unter Rückfluss. Das Reaktionsgemisch wurde mit Äther ausgezogen und lieferte 8,02 g (97%) chromatographisch reines (-)-1-Methoxy-3-(methyl-tosyl-amino)-6,6,9-trimethyl-6a,10a-trans-6a,7,10,10a-tetrahydro-6H-di-

benzo[b,d]pyran (**10**). Sdp. 220–230°/0,01 Torr.  $[\alpha]_D^{20} = -127,5^\circ$  ( $c = 1,0/\text{CHCl}_3$ ). Rf-Wert ( $\text{CHCl}_3$ ) 0,52.

$\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{O}_4\text{NS}$  Ber. C 68,00 H 7,08 N 3,17 S 7,26%  
Gef. „ 67,96 „ 7,14 „ 3,11 „ 7,20%

UV. ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ),  $\lambda_{\text{max}}$ : 213 (4,68), 227 (4,49), 286 (3,57) nm ( $\log \epsilon$ ). - IR. ( $\text{CHCl}_3$ ): u. a. 2960 (*m*), 2920 (*m*), 2860 (*s*), 1610 (*s*), 1580 (*s*), 1460 (*m*), 1450 (*m*), 1420 (*m*), 1345 (*s*), 1305 (*w*), 1250 (*w*), 1165 (*s*), 1120 (*s*), 1090 (*m*), 1000 (*w*), 875 (*m*)  $\text{cm}^{-1}$ . - NMR. ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 7,6–7,1 (*AA'BB'*-System/4H/arom. Protonen der *p*-Tosylgruppe); 6,50/6,05 (2*m*/je 1H/C(2) und C(4)); 5,50 (*m*/1H/C(8)); 3,80 (*s*/3H/O–CH<sub>3</sub>); 3,15 (*s*/3H/N–CH<sub>3</sub>); 2,45 (*s*/3H/Methylprotonen der *p*-Tosylgruppe); 2,3–0,8 (*m*/14H), speziell: 1,74 (*s*/3H/Methyl an C(9)); 1,36 /1,08 (2*s*/je 3H/zwei Methyl an C(6)). - MS. (200°/70 eV), *m/e* (%): 91 (55), 105 (6), 119 (5), 133 (10), 155 (12), 164 (6), 174 (4), 190 (6), 202 (11), 218 (16), 230 (37), 243 (19), 256 (7), 270 (5), 286 (100), 294 (18), 309 (13), 320 (5), 336 (10), 346 (2), 358 (36), 377 (80), 386 (2), 398 (4), 426 (3), 441 (48).

8. Reduktive Entfernung der Tosylgruppe von **10**. 7,8 g (17,7 mMole) N-Tosylat **10** wurden in 50 ml Äther und 50 ml Dimethoxyäthan gelöst. Zu dieser Lösung brachte man durch Kondensation 120 ml flüssiges Ammoniak. Nun wurden kleine Natriumstücke in die magn. gerührte Lösung gegeben, bis sich die blauen Schlieren nicht mehr entfärbten. Die Lösung wurde noch während 45 Min. weitergerührt und behielt ihre dunkelblaue Farbe. Hierauf wurde das Ammoniak entfernt, das überschüssige Natrium in Methanol aufgelöst und das Gemisch zwischen Äther und 1 N Schwefelsäure verteilt. Die Ätherphase lieferte 360 mg nicht umgesetztes N-Tosylat **10**.

Der saure Auszug wurde mit Kaliumcarbonat basisch gestellt und erneut mit Äther ausgezogen. Die getrocknete Ätherphase lieferte 4,19 g (82,5%) chromatographisch reines (–)-7-Methoxy-3-methylamino-6,6,9-trimethyl-6*a*,10*a*-trans-6*a*,7,10,10*a*-tetrahydro-6H-dibenzo[b,d]pyran (**11**). Sdp. 170–180°/0,01 Torr.  $[\alpha]_D^{20} = -167^\circ$  ( $c = 1,0/\text{CHCl}_3$ ). Rf-Wert ( $\text{CHCl}_3$ ) 0,31.

$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}$  Ber. C 75,22 H 8,77 N 4,87% Gef. C 75,03 H 8,73 N 4,82%

UV. ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ),  $\lambda_{\text{max}}$ : 217 (4,45), 249 (3,92), 289 (3,30) nm ( $\log \epsilon$ ). - IR. ( $\text{CHCl}_3$ ): u. a. 3440 (*w*), 2930 (*m*), 2840 (*w*), 1620 (*s*), 1585 (*s*) 1500 (*m*), 1485 (*m*), 1400 (*w*), 1383 (*w*), 1370 (*w*), 1275 (*w*), 1180 (*s*), 1155 (*w*), 1110 (*s*), 1000 (*w*)  $\text{cm}^{-1}$ . - NMR. ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 5,77 (*s*/2H/C(2) und C(4)); 5,41 (*m*/1H/C(8)); 3,76 (*s*/3H/O–CH<sub>3</sub>); 3,32 (*s*/1H/mit D<sub>2</sub>O austauschbar); 2,79 (*s*/3H/N–CH<sub>3</sub>); 2,7–0,8 (*m*/14H), speziell 1,69 (*s*/3H/Methyl an C(9)), 1,35/1,10 (2*s*/je 3H/zwei Methyl an C(6)). - MS. (90°/70 eV), *m/e* (%): 91 (5), 105 (3), 119 (4), 136 (3), 153 (18), 166 (8), 174 (3), 190 (6), 204 (100), 219 (26), 232 (5), 244 (7), 256 (2), 272 (9), 287 (57).

9. (–)-7-Methoxy-3-[methyl-(3-dimethylamino-propyl)-amino]-6,6,9-trimethyl-6*a*,10*a*-trans-6*a*,7,10,10*a*-tetrahydro-6H-dibenzo[b,d]pyran (**12**). Zu einer eiskalten Suspension von 5,43 g (34,3 mMole)  $\gamma$ -Chlorpropyl-dimethylamin-hydrochlorid (*Fluka, purum*) in 12 ml Toluol wurden unter Rühren 12 ml einer 56proz. Kalilauge getropft. Die Mischung wurde 20 Min. gerührt, worauf die organische Phase abgetrennt wurde. Die wässrige Schicht wurde noch zweimal mit total 18 ml Toluol verrührt, das Toluol abgetrennt und über Natriumsulfat getrocknet. 4,18 g (14,6 mMole) *sek.*-Amin **11** wurden in 70 ml abs. Dioxan gelöst und die Lösung bei einer Temperatur von 0° mit 25 ml (63 mMole) einer 2,55 M Butyllithium-Lösung (in Hexan, *Fluka, purum*) versetzt und 1/4 Std. gerührt. Nun wurde die frisch zubereitete Toluollösung von 3-Dimethylamino-1-propylchlorid zugegeben und die Mischung während 2 1/2 Std. unter Rückfluss erwärmt. Die erkaltete Lösung wurde mit 1 N Schwefelsäure ausgezogen, der saure Auszug basisch gestellt und erneut mit Äther extrahiert. Die mit Natriumsulfat getrocknete Ätherphase hinterliess beim Eindampfen einen Rückstand von 4,8 g Gewicht, der an 40 g Silicagel chromatographiert wurde. Ausbeute: 3,9 g (72%) Produkt **12**. Sdp. 185–190°/0,01 Torr (teilw. Zers.).  $[\alpha]_D^{20} = -150^\circ$  ( $c = 0,8/\text{CHCl}_3$ ). Rf-Wert ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  4:1) 0,29.

Die Substanz löste sich gut in 5proz. Oxalsäure oder Weinsäure.

$\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2$  Ber. C 74,15 H 9,74 N 7,52% Gef. C 74,31 H 9,66 N 7,50%

UV. ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ),  $\lambda_{\text{max}}$ : 223 (4,46), 259 (4,09), 289 (3,25) nm ( $\log \epsilon$ ). - IR. ( $\text{CHCl}_3$ ): u. a. 2940 (*s*), 2780 (*m*), 1620 (*s*), 1560 (*s*), 1500 (*m*), 1460 (*s*), 1383 (*m*), 1370 (*m*), 1245 (*m*), 1110 (*s*), 1025 (*w*), 905 (*w*)  $\text{cm}^{-1}$ . - NMR. ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 5,93/5,85 (2*d*/beide *J* = 2,5 Hz/je 1H/C(2) und C(4)); 5,42 (*m*/1H/C(8)); 3,81 (*s*/3H/O–CH<sub>3</sub>); 3,32 (*t*/*J* = 7 Hz/2H/N–CH<sub>2</sub>–); 2,89 (*s*/3H/N–CH<sub>3</sub>); 2,5–2,3 (*m* Untergrund/2H/N'–CH<sub>2</sub>–); 2,25 (*s*/6H/zwei Methyl an N'); 2,0–0,8 (*m*/16H), speziell: 1,70 (*s*/3H/Methyl an C(9)), 1,36/1,10 (2*s*/je 3H/zwei Methyl an C(6)). - MS. (120°/70 eV), *m/e* (%):

91 (46), 105 (17), 115 (18), 153 (18), 167 (17), 178 (15), 192 (12), 204 (60), 218 (57), 244 (25), 272 (32), 287 (44), 301 (64), 314 (24), 327 (17), 358 (3), 372 (100).

10. (–)-1-Hydroxy-3-methylamino-6,6,9-trimethyl-6a,10a-trans-6a,7,10,10a-tetrahydro-6H-dibenzo[b,d]pyran (**13**). 12,80 g (30 mMole) Tosylat **8** wurden in 80 ml abs. Äther und 80 ml abs. Dimethoxyäthan gelöst. Zu dieser Lösung brachte man durch Kondensation 160 ml flüssiges Ammoniak. Nun wurden kleine Natrium-Stücke in die magnetisch gerührte Lösung gegeben, bis eine dunkelviolette Lösung entstand, die sich nicht mehr entfärbte. Die Lösung wurde noch während 1½ Std. kräftig weitergerührt, ohne dass die dunkelviolette Farbe verloren ging. Hierauf wurde das Ammoniak abdestilliert, das überschüssige Natrium in Methanol aufgelöst und das Gemisch zwischen Äther und Hydrogencarbonat-Lösung verteilt. Die eingedampfte Ätherphase hinterliess 6,37 g (77,5%) chromatographisch reines Produkt **13** als Öl. Zur Bestimmung der charakteristischen Daten wurde eine Probe im Hochvakuum destilliert. Sdp. 170–180°/0,01 Torr.  $[\alpha]_D^{20} = -201^\circ$  ( $c = 1,0/\text{CHCl}_3$ ). Rf-Wert ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  4:1) 0,68.

$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_2$  Ber. C 74,69 H 8,48 N 5,12% Gef. C 74,30 H 8,44 N 4,94%

UV. ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ),  $\lambda_{\text{max}}$ : 218 (4,65), 248 (3,94), 292 (3,23) nm ( $\log \epsilon$ ). – IR. ( $\text{CHCl}_3$ ): u. a. 3600 (*m*), 3440 (*m*), 2930 (*s*), 1630 (*s*), 1580 (*s*), 1510 (*m*), 1490 (*m*), 1470 (*w*), 1450 (*w*), 1400 (*w*), 1385 (*m*), 1370 (*w*), 1250 (*m*), 1180 (*s*), 1085 (*m*), 1030 (*m*), 980 (*w*)  $\text{cm}^{-1}$ . – NMR. ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 5,79/5,62 ( $2d/J = 2,2 \text{ Hz/j}$ e 1H/C(2) und C(4)); ca. 5,41 (*s* breit/1H/C(8)); 4,10 (*s* breit/2H/mit  $\text{D}_2\text{O}$  austauschbar); 3,8–3,0 (*m* Untergrund/1H/C(10a)); 2,73 (*s*/3H/N– $\text{CH}_3$ ); 2,5–1,8 (*Sh*/4H/Methylenprotonen an C(7) und C(10)); 1,67 ( $d/J = 2 \text{ Hz}/3\text{H/Methyl an C(9)}$ ); 1,36/1,10 ( $2s/\text{j}$ e 3H/ zwei Methyl an C(6)); 0,89 (*s*/1H/C(6a)). – MS. (200°/70 eV), *m/e* (%): 82 (6), 119 (9), 139 (28), 152 (13), 190 (100), 205 (28), 218 (5), 230 (8), 257 (7), 273 (47).

11. (–)-1-Hydroxy-3-[methyl-(3-dimethylamino-propyl)-amino]-6,6,9-trimethyl-6a,10a-trans-6a,7,10,10a-tetrahydro-6H-dibenzo[b,d]pyran (**14**). 6,37 g (23,3 mMole) sek.-Amin (**13**) wurden in 125 ml abs. Dioxan gelöst. Dazu wurden bei 0° unter Argon 25 ml (62,5 mMole = 2,7 Mol-Äqu.) 2,5M Butyllithium-Lösung in Hexan getropft und die Lösung während 80 Min. gut durchgerührt. Nun wurde eine frisch zubereitete Lösung von 34,8 mMolen (= 1,5 Mol-Äqu.) 3-Dimethylamino-1-propylchlorid in 35 ml Toluol zugegeben und die Mischung 3 Std. unter Rückfluss erwärmt. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man 6,40 g Rohprodukt, das an 200 g Kieselgel in Methylenchlorid chromatographiert wurde. Ausbeute: 4,33 g (52%) Phenol **14**. Sdp. 240–250°/0,01 Torr.  $[\alpha]_D^{20} = -171^\circ$  ( $c = 0,33/\text{CHCl}_3$ ). Rf-Wert ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  4:1) 0,29.

$\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2$  Ber. C 73,70 H 9,56 N 7,81% Gef. C 73,30 H 9,56 N 7,39%

UV. ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ),  $\lambda_{\text{max}}$ : 224 (4,53), 257 (4,10), 290 (3,64) nm ( $\log \epsilon$ ). – IR. ( $\text{CHCl}_3$ ): u. a. 3590 (*w*), 3300 (*w*, breit), 2940 (*s*), 2780 (*m*), 1625 (*s*), 1570 (*m*), 1510 (*m*), 1440 (*m*), 1383 (*m*), 1370 (*m*), 1250 (*m*), 1180 (*m*), 1105 (*m*), 1035 (*m*)  $\text{cm}^{-1}$ . – NMR. ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : ca. 6,2 (*m* breit/1H/mit  $\text{D}_2\text{O}$  austauschbar); 5,79 (*m*/2H/C(2) und C(4)); 5,44 (*m* breit/1H/C(8)); 3,26 ( $t/J = 7 \text{ Hz}/2\text{H/N}-\text{CH}_2-$ ); 2,82 (*s*/3H/N– $\text{CH}_3$ ); 2,43 ( $t/J = 7 \text{ Hz}/2\text{H/N}'-\text{CH}_2-$ ); 2,30 (*s*/6H/N'– $\text{CH}_3$ ); 1,70 (*s*/3H/Methyl an C(9)); 1,37/1,11 ( $2s/\text{j}$ e 3H/zwei Methyl an C(6)). – MS. (200°/70 eV), *m/e* (%): 119 (14), 139 (19), 153 (19), 179 (22), 190 (41), 204 (35), 205 (30), 219 (22), 230 (34), 258 (50), 273 (67), 286 (48), 287 (70), 300 (33), 313 (24), 358 (100).

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] T. Petrzilka, W. Häfliger & C. Sikemeier, *Helv.* **52**, 1102 (1969).
- [2] F. K. Klein, H. Rapoport & H. W. Elliott, *Nature* **232**, 258 (1971).
- [3] T. Petrzilka, M. Demuth & W. G. Lusuardi, *Helv.* **56**, 519 (1973).
- [4] J. F. Cavalla & R. Jones, *J. med. pharmac. Chemistry* **7**, 412 (1964).
- [5] Houben-Weyl, *Methoden der org. Chemie* **11/1**, 160 (1957).
- [6] J. Pollak, *Mh. Chem.* **14**, 419 (1893).
- [7] a) Kalle & Co, DRP. Nr. 639125 (1936); b) IG. Farben, DRP. Nr. 601996 (1933).
- [8] du Vigneaud & Behrens, *J. biol. Chemistry* **117**, 27 (1937).