

19. 2(3*H*)-Oxazolone durch Photoumlagerung von 3-Hydroxyisoxazolen. Synthese von Muscazon¹⁾

von H. Göth, A. R. Gagneux²⁾, C. H. Eugster und H. Schmid

(24. XI. 66)

Photoinduzierte Umwandlungen heterocyclischer Systeme durch «Bindungsüberkreuzung» haben wir bei Benzpyrazolen (\rightarrow Benzimidazole), Pyrazolen (\rightarrow Imidazole) [3] und Benzisoxazolen (\rightarrow Benzoxazole) [1] beschrieben. Es lag daher nahe, diese Reaktion auch mit 3-Hydroxyisoxazolen zu versuchen, einer Stoffgruppe, die wir im Zusammenhang mit zentralaktiven Wirkstoffen aus Fliegenpilzen (*Amanita muscaria*) seit einigen Jahren bearbeiten. Bei diesen handelt es sich um *Ibotensäure* (1) und *Muscimol* (2), die gelegentlich von einer weiteren Aminosäure, dem *Muscazon* (3), begleitet werden [4].

Es zeigte sich, dass 3-Hydroxyisoxazole durch Bestrahlen mit ultraviolettem Licht (Hg-Niederdrucklampe) in 2(3*H*)-Oxazolone übergeführt werden können. Als Lösungsmittel für diese Versuche eignete sich Wasser am besten. *Ibotensäure* (1) ergab in etwa 35% Ausbeute ein 2(3*H*)-Oxazolone, das sich in allen Eigenschaften mit *Muscazon* (3) als identisch erwies. Da *Ibotensäure* totalsynthetisch erhalten worden ist [5] [6], bedeutete diese Überführung zugleich die erste Synthese von *Muscazon*. Unter den Nebenprodukten ist *Muscimol* (2) in geringer Menge nachgewiesen worden. Auch 5-Methyl-3-hydroxy-isoxazol (6), $\lambda_{\max}^{\text{H}_2\text{O}} = 206 \text{ nm}$, dessen Herstellung bisher nicht geglückt war³⁾ und wofür wir im experimentellen Teil eine ergiebige und einfache Synthese beschreiben⁴⁾, liess sich photochemisch zu 5-Methyl-2(3*H*)-oxazolone (7) umlagern (NMR.-spektroskopische Analyse). Die laufende Analyse der Belichtungsprodukte von 4,5-Dimethyl-3-hydroxy-isoxazol (8) [10] zeigte, dass das Ausgangsmaterial nach zwei Stunden verschwunden war, ohne dass das erwartete 4,5-Dimethyl-2(3*H*)-oxazolone (9) nachgewiesen werden konnte. Letzteres, hergestellt nach [11], verharzte bei gleichartiger Belichtung innerhalb einer Stunde; das Auftreten von 9 als Zwischenprodukt in der Photolyse von 8 kann daher nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. *Muscimol* (2) gab in wässriger Lösung mit UV.-Licht ein Reaktionsprodukt, das nach NMR.- und dünnschichtchromatographischer Analyse neben 50% Ausgangsmaterial ca. 15% 5-Aminomethyl-2(3*H*)-oxazolone (4), 30% 5-Hydroxymethyl-3-hydroxy-isoxazol (5) und ca. 5% nicht identifizierte Anteile enthielt. Bei der Bestrahlung von *Muscazon* (3) in Wasser liess sich eine Rückbildung in *Ibotensäure* (1) nicht feststellen.

¹⁾ 6. Mitteilung über Photoreaktionen von N-Heterocyclen; 5. Mitt. s. [1]. 25. Mitteilung über Inhaltsstoffe von Fliegenpilzen; 24. Mitt. s. [2].

²⁾ Departement Pharma Forschung, J. R. GEIGY AG, Basel.

³⁾ Acetessigester gibt beim Umsatz mit Hydroxylamin bekanntlich ein dimeres Produkt [7].

⁴⁾ Diese neue Darstellungsmethode dürfte zur Gewinnung von 3-Hydroxyisoxazolen, einer Stoffgruppe, über die bis vor kurzem wenig bekannt war (vgl. [8]), breit anwendbar sein. Sie ist bereits zur Synthese des *Muscimols* (1) benutzt worden [9].

Als plausiblen, wenn auch bisher unbewiesenen Mechanismus für die photoinduzierte Bildung der 2(3*H*)-Oxazolone aus 3-Hydroxyisoxazolen nehmen wir die intermediäre Bildung des α -Lactams **11** an. Vermutlich reagieren die untersuchten Verbindungen in der 3-Hydroxyisoxazol-Form **10a** und nicht in der tautomeren Lactamform **10b**⁵⁾.

Der hier in Betracht gezogene Mechanismus findet eine gute Stütze in der kürzlich erschienenen Arbeit von ULLMAN & SINGH [15], welche bei der photolytischen Umwandlung von 3,5-Diphenylisoxazol in 2,5-Diphenyloxazol das Azirin **12** als Zwischenprodukt nachgewiesen haben.

Ob für die photochemische oder nicht-photochemische Biosynthese des Muscazons (**3**) im Fliegenpilz Ibotensäure (**1**) als Vorläufer dient, ist bisher nicht bekannt. Was für eine solche Möglichkeit spricht, ist die racemische Natur beider Verbindungen: Sowohl Ibotensäure als auch Muscazon sind stets, auch nach schonender Aufarbeitung, optisch inaktiv [4]⁶⁾. Für Ibotensäure ist dies verständlich, da das saure H-Atom am chiralen Zentrum leicht ausgetauscht wird (langsamer H \rightarrow D-Austausch in D₂O, rascher in 2*N* DCl und 2*N* NaOD). Ein entsprechender H-Austausch lässt sich beim Muscazon (**3**) nicht nachweisen. Somit scheidet eine Racemisierung des letzteren während der Aufarbeitung aus.

Verdünnte wässrige Lösungen von Ibotensäure (**1**) enthielten auch nach monatelangem Stehen bei Tageslicht keine papierelektrophoretisch nachweisbaren Mengen Muscazon (**3**). Wir halten deshalb eine photochemische Umwandlung von **1** in **3** während der Isolierung für unwahrscheinlich, zumal auch bei stets gleichbleibender Aufarbeitung von Fliegenpilzen je nach Ernte das **1/3**-Verhältnis stark variierte [4].

Wir danken den Herren R. GOOD, P. ASCHWANDEN, H. J. LEUENBERGER & R. MEIER für experimentelle Mithilfe, Herrn Dr. J. DALY (National Institutes of Health, Bethesda) für ORD.- und Herrn Dr. H. FRITZ (J. R. GEIGY AG) für NMR.-Messungen. – Diese Arbeit wurde teilweise vom SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS unterstützt.

Experimenteller Teil

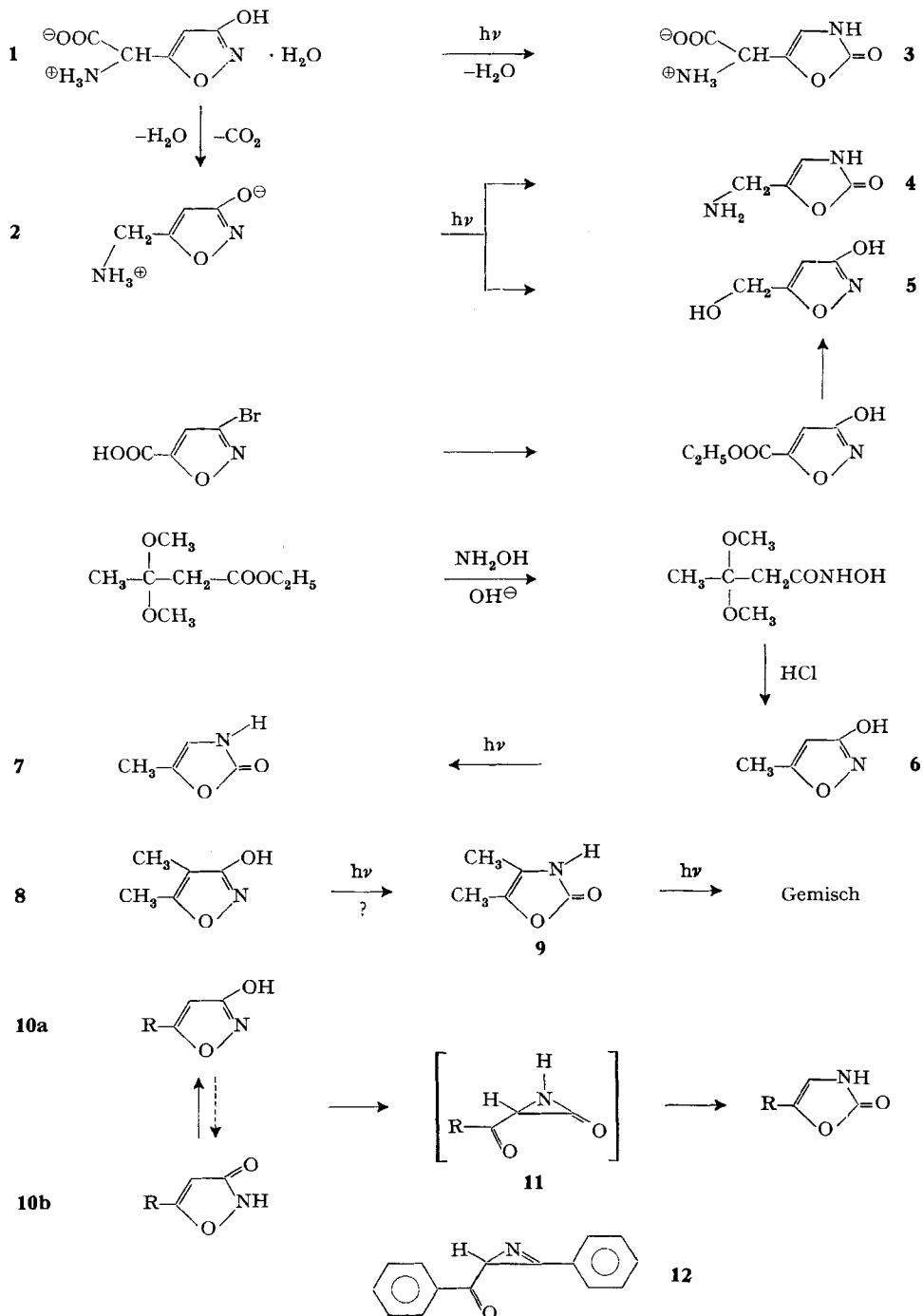
Bemerkungen: UV.-Spektren: λ_{\max} in nm (ϵ); IR.-Spektren: ν_{\max} in cm⁻¹. NMR.-Spektren: bei 60 und 100 MHz; chemische Verschiebungen δ in ppm relativ zu Tetramethylsilan; S = Singulett, D = Dublett, T = Triplet, Q = Quartett.

1. *Muscazon (3) aus Ibotensäure (1):* 1,02 g Ibotensäure (**1**), gelöst in 1000 ml bidestilliertem Wasser, wurden unter Argon-Schutzgas mit einer HANAU-Niederdrucktauchlampe, Typ NK 6/20, in einem Pyrexgefäß 8 Std. bestrahlt (Temperatur der Lösung: 30°). Anschliessend gab man die gelbliche Lösung auf 50 g Dowex 1-X10 (Cl⁻) (Säule 2,0 \times 28 cm), und wusch diese mit reinem Wasser. Muscazon (**3**) wanderte rasch durch die Säule; Nachweis durch Papierelektrophorese [4]. Die muscazonhaltigen, fast farblosen Fraktionen wurden zur Abtrennung von weiteren Nebenprodukten durch Aluminiumoxid (neutral, WOELM; Säule 1,5 \times 10 cm) filtriert, die Säule mit Wasser nachgewaschen und Filtrat und Waschwasser im Vakuum bis zur beginnenden Kristallisation eingengt. Das ausgefallene Produkt wurde erneut aus Wasser unter Animpfen mit dem Naturprodukt umkristallisiert. Muscazon kristallisierte in verschiedenen Modifikationen, deren IR.-Festkörperspektren (KBr) sich stark voneinander unterscheiden. Ausbeute: 350 mg farblose

⁵⁾ **1**, **2**, wie auch **6**, liegen nach spektroskopischen Messungen in der Lactimform vor; dasselbe wurde für **8** nachgewiesen [12]. Es können aber, wie eigene Versuche ergeben haben, N-Acetylverbindungen der Lactamform hergestellt werden (vgl. exper. Teil sowie auch [13]). BAUER *et al.* [14] haben das Auftreten der Lactimform in dieser Stoffklasse offensichtlich übersehen. Das photochemische Verhalten fixierter Lactamformen wird zurzeit untersucht.

⁶⁾ Bestätigt durch ORD.-Messungen von 225–570 nm.

Formelschema



Kristalle. Papierchromatographisches und papierelektrophoretisches Verhalten, sowie Färbung mit Ninhydrin [4], NMR.- [16] und IR.-(KBr)-Spektren stimmten mit denen des Naturproduktes überein.

Bei der Bestrahlung von **1** in Methanol (mit oder ohne Ammoniakzusatz) entstand **3** nur in sehr geringer Menge.

Bei 2stdg. Belichtung von **1** in Wasser mit einer HANAU-Hochdrucklampe Q81 in Gegenwart eines Äquiv. NaHCO₃ und unter Durchleiten von CO₂ bildet sich ebenfalls **3** (neben unverändertem **1** und Muscimol (**2**)) (NMR.- und dünnschichtchromatographischer Nachweis).

25 mg Muscazon (**3**) in 30 ml Wasser wurden, wie im präparativen Versuch mit Ibotensäure beschrieben, 7 Std. bestrahlt. Weder elektrophoretisch noch dünnschichtchromatographisch liess sich Rückbildung von Ibotensäure (**1**) nachweisen. Neben unverändertem Ausgangsmaterial entstanden Harze und in kleiner Menge zwei nicht identifizierte Photoprodukte mit blauvioletter Ninhydrinreaktion.

Das natürliche Muscazon (**3**) zeigte in $4,4 \times 10^{-3} M$ wässriger Lösung bei pH = 1,25 zwischen 225 und 570 nm ein $[\alpha] < 2,3^\circ$. Das NMR.-Dublett des Methin-Protons bei 4,84 ppm ($J \sim 0,7$ Hz) in D₂O bleibt auch nach Zugabe von 2N DCl oder 2N NaOD während mindestens 8 Std. unverändert.

2. *Synthese von 3-Hydroxy-5-methyl-isoxazol (6)*: 700 g Acetessigsäure-äthylester-äthylenketal [17] wurden mit der methanolischen Lösung von Hydroxylamin (nach üblicher Vorschrift aus 285 g Hydroxylamin-hydrochlorid und 345 g KOH in Methanol hergestellt) 5 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach Eindampfen im Vakuum wurde der Rückstand in Wasser gelöst und die Lösung durch 2 kg Amberlite IRA 410 (OH[⊖]) perkoliert. Nach dem Neutralwaschen wurde die Hydroxamsäure mit 2N Essigsäure eluiert. Die Fraktionen mit positiver FeCl₃-Reaktion wurden im Vakuum eingedampft. Eine Probe der öligen Hydroxamsäure wurde durch Hochvakuumdestillation im liegenden Rohr in farblosen hygroskopischen Kristallen erhalten. Zur Ringschlussreaktion wurde die rohe Hydroxamsäure bei 0,01 Torr durch eine 30 cm lange, auf 175° geheizte VIGREUX-Kolonnen destilliert⁷⁾. Das übergelassene gelbe Öl kristallisierte beim Kühlen, Ausbeute 280 g. Durch Umkristallisation aus Äther unter starkem Kühlen oder aus Essigester-Pentan erhielt man farblose Kristalle, Smp. 86–87°. Zur Analyse wurde eine Probe im Vakuum sublimiert. Die farblosen Kristalle färben sich am Licht bald rötlich.

C₄H₅O₂N (99,09) Ber. C 48,48 H 5,09 N 14,14% Gef. C 48,58 H 5,04 N 14,26%

UV.: $\lambda_{\max}^{\text{H}_2\text{O}} = 206$ (6580). IR.: ν_{\max} (KBr): 3448–3222 (OH ass.), 1631/1524 (Isoxazolol); ν_{\max} (CH₂Cl₂): 3021, 2809, 2660, 2591 (OH geb., C–H), 1629/1529 (Isoxazolol). NMR.: δ (CDCl₃): 11,67 (S, OH); 5,65 (Q, $J \sim 0,9$ Hz, H–C(4)); 2,31 (D, $J \sim 0,9$ Hz, CH₃–C(5)). $pK_{\text{MCS}}^* = 7,40$.

3. *N-Acetylderivat von 6*: 5 g **6** wurden in 20 ml Essigsäureanhydrid und 1 ml Pyridin 1,5 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Eindampfen und Extraktion des dunkelbraunen Rückstandes mit Benzol wurden aus Benzol 5 g farblose Kristalle erhalten. Smp. 102–106°, nach Sublimation bei 70–80°/0,0001 Torr.

C₆H₇O₃N (141,12) Gef. C 50,93 H 5,23 N 9,66% Ber. C 51,06 H 5,00 N 9,93%

UV.: $\lambda_{\max}^{\text{Äther}} = 209$ (1048) und 248 (9260); $\lambda_{\min}^{\text{Äther}} = 225$ (2970). IR.: ν_{\max} (KBr): 1709/1631 cm⁻¹ (CO). NMR.: δ (CDCl₃): 5,55 (Q, $J \sim 0,9$, H–C(4)), 2,32 (D, $J \sim 0,9$ Hz, CH₃–C(5)), 2,56 (S, –N–CO–CH₃).

4. *Photoumlagerung von 3-Hydroxy-5-methyl-isoxazol (6)*: Durch eine Lösung von 250 mg **6** in 50 ml Wasser wurde während 30 Min. O₂-freier Stickstoff geperlt, dann wurde sie bei 15° mit einem von einem Quarkühler umgebenen HANAU-Hochdruckbrenner Q81 unter kräftigem Rühren und weiterem Durchleiten von N₂ bestrahlt. Nach 2 Std. wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand 14 Std. bei 20°/0,1 Torr getrocknet. Das in D₂O aufgenommene NMR.-Spektrum zeigte folgende Signale, die der Verbindung **7** zuzuschreiben sind: 6,47 (Q, $J \sim 1,5$ Hz; H–C(4)), 2,10 (D, $J \sim 1,5$ Hz; CH₃–C(5)); die weiteren Signale bei 5,63 (Q, $J \sim 0,9$ Hz; H–C(4)) und 2,31 (D, $J \sim 0,9$ Hz; CH₃–C(5)) stammen von **6**.

⁷⁾ Die Ringschlussreaktion der ketalisierten Hydroxamsäure kann, wie ebenfalls an weiteren Vertretern festgestellt wurde (vgl. unsere Synthese des Muscimols [9]), auch durch Sättigen einer absoluten Methanol- oder Eisessig-Lösung bei 0° mit HCl-Gas durchgeführt werden.

Nach 30 Min. Bestrahlung betrug das Verhältnis von **6** zu **7** ca. 1:10, nach 120 Min. 3:2. Im letzteren Fall sind in der Gegend von 1,5 ppm noch eine Vielzahl neuer, schwacher Banden zu beobachten.

5. *Photoumlagerung von Muscimol (2)*: 1,0 g Muscimol in 250 ml Wasser wurde wie bei 4. 4 Std. bestrahlt. Der durch Eindampfen im Vakuum erhaltene Rückstand wog nach zweitägigem Trocknen über P_2O_5 1,10 g und setzte sich laut NMR.-Spektrum und Dünnschichtchromatographie (Kieselgel, Methanol: Isopropanol: 40-proz. wässriges Dimethylamin 3:2:1 Ninhydrinfärbung) aus den nachfolgenden Substanzen zusammen:

		δ (D_2O)	
Muscimol (2)	ca. 50%	5,87 4,17	(<i>T</i> , <i>J</i> \sim 0,6 Hz; H-C(4)); (<i>D</i> , <i>J</i> \sim 0,6 Hz; $-CH_2-$)
5-Aminomethyl-2(3 <i>H</i>)-oxazolone (4)	ca. 15%	6,99 4,08	(<i>T</i> , <i>J</i> \sim 0,9 Hz; H-C(4)); (<i>D</i> , <i>J</i> \sim 0,9 Hz; $-CH_2-$)
5-Hydroxymethyl-3-hydroxy-isoxazol (5)	ca. 30%	5,78 4,52	(<i>T</i> , <i>J</i> \sim 0,7 Hz; H-C(4)); (<i>D</i> , <i>J</i> \sim 0,7 Hz; $-CH_2-$)
Unbekannte	ca. 5%		

6. *Synthese von 5-Hydroxymethyl-3-hydroxy-isoxazol (5)*. – a) Eine Lösung von 33,2 g (173 mMol) 3-Brom-isoxazol-5-carbonsäure [18] in einem Gemisch von 76,5 g (1,36 Mol) KOH, 520 ml Methanol und 105 ml Wasser wurde 48 Std. zum Rückfluss erhitzt und dann eingedampft. Der Rückstand wurde in 200 ml Wasser gelöst und unter Eiskühlung mit konz. Salzsäure versetzt. 7stdg. kontinuierliche Extraktion mit Äther, Eindampfen des Extraktes und Umkristallisieren des Rückstands aus Benzol gaben 12,1 g (49%) 3-Methoxy-isoxazol-5-carbonsäure, Smp. 133–135°; δ (NaOD): 6,47 (S, H-C(4)), 3,98 (S, CH_3O-). $pK_{MCS}^* = 3,61$.

b) 10,0 g (70 mMol) 3-Methoxy-isoxazol-5-carbonsäure in 100 ml 24-proz. Salzsäure wurden 30 Std. unter Rückfluss erhitzt. Die beim Abkühlen ausfallenden Kristalle wurden abfiltriert, mit Wasser und Äther gewaschen und aus Wasser umkristallisiert: 7,2 g (80%) 3-Hydroxy-isoxazol-5-carbonsäure, Smp. 265° (Zers.); δ (NaOD): 6,47 (S, H-C(4)). $pK_{MCS}^* = 3,79$, 8,09.

$C_4H_5O_4N$ (129,07) Ber. C 37,22 H 2,34 N 10,85% Gef. C 37,4 H 2,3 N 11,0%

c) In eine kochende Lösung von 7,9 g (61 mMol) 3-Hydroxy-isoxazol-5-carbonsäure in 100 ml abs. Äthanol wurde 2 Std. lang trockener Chlorwasserstoff eingeleitet. Nach weiteren 12 Std. Rückfluss dampfte man ein, nahm den Rückstand in 40 ml abs. Äther auf und filtrierte. Der durch Eindampfen erhaltene Rückstand ergab nach Sublimation bei 100°/0,1 Torr 7,75 g (80%) 3-Hydroxy-isoxazol-5-carbonsäure-äthylester, Smp. 126–127°; δ (NaOD): 6,10 (S, H-C(4)), 3,63 (Q, *J* \sim 7,2 Hz, $-CH_2-O$), 1,17 (*T*, *J* \sim 7,2 Hz, CH_3-CH_2-O).

$C_6H_7O_4N$ (157,12) Ber. C 45,86 H 4,49 N 8,92% Gef. C 46,0 H 4,5 N 8,7%

d) 1,10 g (7 mMol) 3-Hydroxy-isoxazol-5-carbonsäure-äthylester wurden unter Eiskühlung und kräftigem Rühren zu einer Lösung von 532 mg (14 mMol) Lithiumaluminiumhydrid in Äther gegeben. Nach 15 Std. Rühren bei 20° wurden unter Eiskühlung tropfenweise 7 ml 6*N* Schwefelsäure zugesetzt. Man dekantierte die Ätherphase ab, versetzte die wässrige Phase solange mit $MgSO_4$ bis ein dicker Brei entstand und extrahierte diesen schliesslich mit drei 50-ml-Ätherportionen. Nach dem Trocknen der vereinigten ätherischen Phasen über $MgSO_4$, Filtrieren und Eindampfen erhielt man 700 mg gelben Sirup. Dieser wurde über Kieselgel mit Äther chromatographiert und ergab 450 mg (56%) hygroskopisches 5-Hydroxymethyl-3-hydroxy-isoxazol (**5**) δ (D_2O): 5,78 (*T*, *J* \sim 0,7 Hz, H-C(4)), 4,52 (*D*, *J* \sim 0,7 Hz, $-CH_2-$). Die Identität dieser Substanz mit der unter 5. erwähnten wurde durch NMR.-Analyse und Dünnschichtchromatographie eines mit synthetischem 5-Hydroxymethyl-3-hydroxy-isoxazol versetzten Muscimol-Photolysegemisches belegt (Kieselgel, Methanol: Isopropanol: 40-proz. wässriges Dimethylamin 3:2:1, sowie AcOH/ $CHCl_3$ 1:2).

7. *Bestrahlung von 4,5-Dimethyl-3-hydroxy-isoxazol (8)*: Eine Lösung von 1,13 g (10 mMol) **8** [10], δ ($CDCl_3$): 11,83 (S, OH), 2,23 (Q, *J* \sim 0,7 Hz, $CH_3-C(5)$), 1,84 (Q, *J* \sim 0,7 Hz, $CH_3-C(4)$), in 200 ml

Wasser wurde wie bei 4. belichtet. Nach 5, 15, 30, 60 und 120 Min. wurde je ein Fünftel der Lösung bei 30° eingedampft. Die Rückstände enthielten nach Dünnschichtchromatographie (Kieselgel, Benzol/Essigsäure 4:1, Anfärbung mit Jod) und NMR.-Spektren kein 4,5-Dimethyl-2(3*H*)-oxazolon (9). In der letzten, während 2 Std. belichteten Fraktion war überdies auch kein Ausgangsmaterial mehr nachzuweisen.

8. *Bestrahlung von 4,5-Dimethyl-2(3H)-oxazolon (9)*: 1,13 g (10 mMol) 9 [11], δ (CDCl₃): 9,40 (S, NH), 1,97 (A₃B₃-Multiplet, CH₃), wurden wie bei 4. in 200 ml Wasser bestrahlt. Schon nach 1 Std. enthält eine wie bei 7. aufgearbeitete Probe kein Ausgangsmaterial mehr.

ZUSAMMENFASSUNG

3-Hydroxyisoxazole, für die ein allgemeines Herstellungsverfahren angegeben wird, lassen sich durch UV.-Bestrahlung in 2(3*H*)-Oxazolone überführen.

Von besonderem Interesse ist die photochemisch in 35-proz. Ausbeute realisierbare Umwandlung des Fliegenpilzinhaltstoffes Ibotensäure (1) in einen weiteren Fliegenpilzinhaltstoff, das Muscazon (3).

Departement Forschung Pharma
J. R. Geigy AG, 4000 Basel

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich
Rämistrasse 76, 8001 Zürich

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. GÖTH & H. SCHMID, *Chimia* 20, 148 (1966).
- [2] R. REINER & C. H. EUGSTER, *Helv.* 50, 128 (1967).
- [3] H. TIEFENTHALER, W. DÖRSCHELN, H. GÖTH & H. SCHMID, *Tetrahedron Letters* 40, 2999 (1964).
- [4] C. H. EUGSTER, G. F. R. MÜLLER & R. GOOD, *Tetrahedron Letters* 23, 1813 (1965); *Helv.* 48, 910, 927 (1965).
- [5] A. R. GAGNEUX, F. HÄFLIGER, R. MEIER & C. H. EUGSTER, *Tetrahedron Letters* 25, 2081 (1965).
- [6] K. SIRAKAWA, O. AKI, S. TSUSHIMA & K. KONISHI, *Chem. pharmaceut. Bull. (Japan)* 14, 89 (1966); Y. KISHIDA, T. HIRAOKA, J. IDE, A. TERADA & N. NAKAMURA, *ibid.* 14, 94 (1966).
- [7] J. J. DONLEAVY & E. E. GILBERT, *J. Amer. chem. Soc.* 59, 1072 (1937).
- [8] A. QUILICO, in «The Chemistry of Heterocyclic Compounds», ed. A. WEISSBERGER, Vol. 17, Interscience, N. Y. 1962.
- [9] A. R. GAGNEUX, F. HÄFLIGER, R. GOOD & C. H. EUGSTER, *Tetrahedron Letters* 25, 2077 (1965).
- [10] R. UHLENHUTH, *Liebigs Ann. Chem.* 296, 33 (1897); A. R. KATRITZKY & S. ØKSNE, *Proc. chem. Soc.* 1961, 387.
- [11] G. DE STEVENS, *J. org. Chemistry* 23, 1572 (1958).
- [12] A. J. BOULTON, A. R. KATRITZKY, A. M. HAMID & S. ØKSNE, *Tetrahedron* 20, 2835 (1964).
- [13] H.-D. STACHEL, *Chem. Ber.* 96, 1088 (1963).
- [14] L. BAUER, C. N. V. NAMBURY & C. L. BELL, *Tetrahedron* 20, 165 (1964).
- [15] E. F. ULLMAN & B. SINGH, *J. Amer. chem. Soc.* 88, 1844 (1966).
- [16] H. FRITZ, A. R. GAGNEUX, R. ZBINDEN & C. H. EUGSTER, *Tetrahedron Letters* 25, 2075 (1965).
- [17] E. J. SALMI, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 71, 1803 (1938).
- [18] R. FUSCO & S. ROSSI, *Rend. Ist. lombardo Sci., Pt. I, Cl. Sci. mat. natur.* 94A, 729 (1960).