

## 6. Asymmetrische Synthese von L- $\gamma$ -Carboxyglutaminsäure-Derivaten

von Max Opliger und Robert Schwyzer

Institut für Molekularbiologie und Biophysik der  
Eidgenössischen Technischen Hochschule, CH-8093 Zürich-Hönggerberg

(19. X. 76)

---

### Asymmetric synthesis of L- $\gamma$ -carboxyglutamic acid derivatives

#### Summary

A modified *Strecker* synthesis according to *Patel & Worsley* was used to prepare  $\gamma, \gamma'$ -di-*t*-butyl L(-)-N-phthaloyl- $\gamma$ -carboxyglutamate with almost 100% optical purity and an overall yield of about 10% relative to di-*t*-butyl malonate, or 20% relative to (-)- $\alpha$ -methyl-benzylamine (s. *Scheme*).

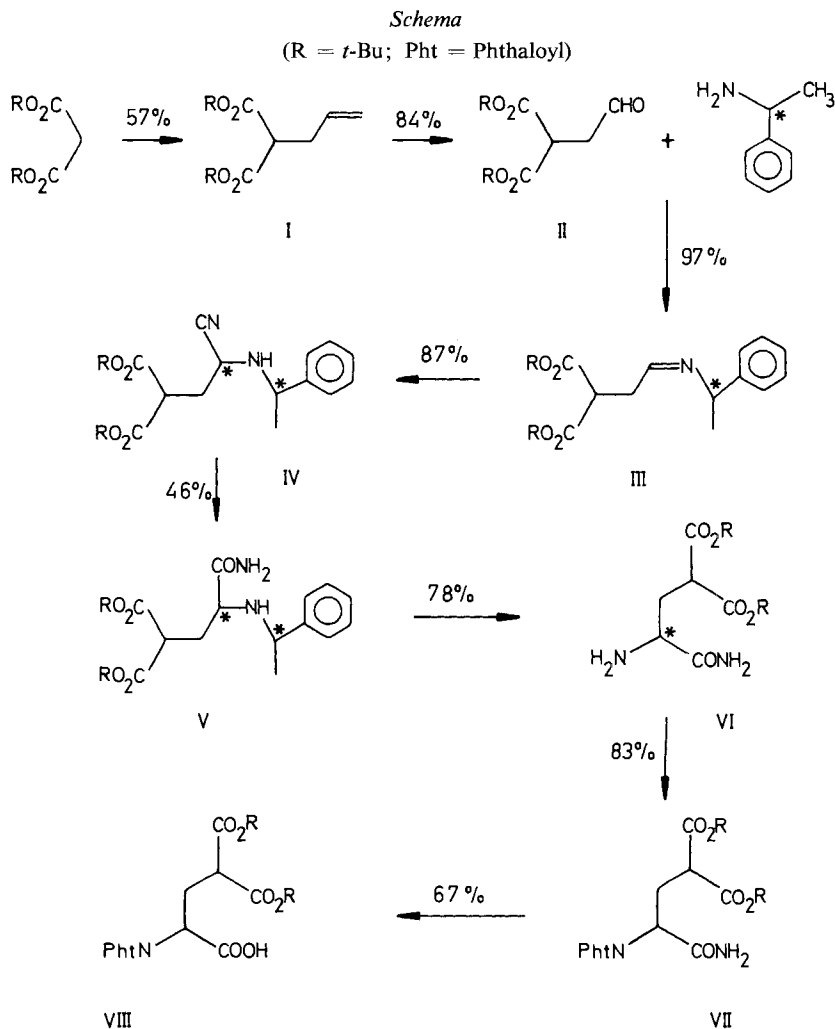
---

In den letzten zwei Jahren beschrieben verschiedene Arbeitsgruppen [1] die Synthese von racemischer DL- $\gamma$ -Carboxyglutaminsäure (DL-Gla). Nach einer modifizierten *Strecker*-Synthese von *Patel & Worsley* [2] gelang es uns erstmals, einige Derivate der kürzlich beschriebenen L- $\gamma$ -Carboxyglutaminsäure [3] in einer asymmetrischen Synthese herzustellen. Die Synthese beruht im Prinzip auf der stereospezifischen Anlagerung von Cyanwasserstoff an eine optisch aktive *Schiff*'sche Base (III, s. *Schema*). Dabei zeigte sich, dass sowohl mit HCN(g) als auch mit Natriumcyanid gearbeitet werden kann. Die Reaktion mit gasförmigem HCN verläuft zwar wesentlich langsamer als diejenige mit Natriumcyanid, zeigt aber weniger Nebenprodukte und ergibt bessere Ausbeuten. Das Nitril IV, allerdings in beiden Fällen nicht ganz rein, ergab mit mengenmässig etwa gleichen Verunreinigungen identische Drehwerte. Aufgrund der säurelabilen *t*-Butylester in der Seitenkette, der latenten Gefahren der Decarboxylierung [4] des Malonatsystems und der Razemisierung am  $\alpha$ -C-Atom, musste bei der Nitrilverseifung auf die üblichen Methoden der sauren oder stark basischen Hydrolyse verzichtet werden. Die milde, alkalische Umsetzung mit verdünntem Perhydrol [5] führte ohne nachweisbare Veränderung der sekundären Aminogruppe zum Säureamid V. Die weitere Umsetzung mit einem nitrosierenden Agens erforderte einen zuverlässigen Schutz der  $\alpha$ -Aminogruppe. Der dafür gewählte Phthaloylrest erwies sich als besonders geeignet, und das Amid VII konnte mit Nitrosylchlorid [6] mühelos zur freien Carbonsäure VIII hydrolysiert werden. Diazotierungsversuche mit *t*-Butylnitrit sowie mit Acetylnitrat ergaben nicht das gewünschte Resultat. Die freie Säure VIII wurde schliesslich mit dem Phthaloylierungsprodukt von optisch reinem D- $\gamma$ -Carboxyglutaminsäure- $\gamma, \gamma'$ -di-*t*-butylester aus der Razematrennung [3] verglichen. Damit konnten einerseits die gleichen absoluten Drehwerte und andererseits die L-Konfiguration der Syntheseprodukte bestätigt werden. Da bei der Phthaloylierung von Aminosäuren erfahrungsgemäss keine nennenswerte Razemisierung eintritt, kann angenommen werden, dass die optische Reinheit nahe bei

100% liegen muss. Es zeigte sich ebenfalls, dass das zur Herstellung der *Schiff*'schen Base III eingesetzte (-)- $\alpha$ -Methyl-benzylamin, wie schon bei *Patel & Worsley* [2], zur L-Aminosäure führt.

Was die Ökonomie der vorliegenden asymmetrischen Synthese betrifft, so ist sie, mit einer Gesamtausbeute von ca. 10% bezogen auf Malonsäure-di-*t*-butylester und 20% bezogen auf (-)- $\alpha$ -Methyl-benzylamin, bis jetzt mit der Synthese von *Märki & Schwyzer* mit anschliessender Razemattrennung [3] vergleichbar.

Falls jedoch die Verseifung des Nitrils IV zur Carbonsäure unter Umgehung des obligaten Phthaloylrestes (z.B. mittels Metallkatalysatoren oder Enzymen) verwirklicht werden könnte, so würde die asymmetrische Synthese in Bezug auf Ausbeute und Flexibilität (leichte Einführung verschiedenster N-Schutzgruppen) bedeutend vorteilhafter.



Wir danken dem *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* für finanzielle Unterstützung dieser Arbeit. Sie ist ein Teil der Dissertation von *M. O.* Nomenklatur und Abkürzungen entsprechen den in der Peptid- und Proteinchemie üblichen Normen, vgl. *E. Wünsch*, «Synthese von Peptiden», Bd. 15, *Houben-Weyl*, «Methoden der organischen Chemie», *E. Müller*, Herausgeber, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974.

### Experimenteller Teil

*Allgemeines.* (–)-*a*-Methyl-benzylamin wurde in der Qualität *purum* (*Fluka*) 97proz. mit  $[\alpha]_{546}^{20} = -45 \pm 2^\circ$  eingesetzt. Der stark saure Ionentauscher Amberlyst 15 stammt von der *Rohm und Haas Co.* in Philadelphia. Für die Säulenchromatographie wurde *MN*-Kieselgel 0,05–0,2 mm/70–200 mesh ASTM von *Macherey-Nagel* in Düren, für die Dünnschichtchromatographie (DC.) Kieselgel-Fertigplatten (Schichtdicke 0,25 mm) mit Fluoreszenzindikator der Firma *Merck* in Darmstadt verwendet. Als Laufmittel dienten (v: v): HE 1: Hexan/Essigester 8:2; HE 2: Hexan/Essigester 5:4; CM 11: Chloroform/Methanol 1:1; CA 13: Chloroform/Aceton 1:3; HEC 515: Hexan/Essigester/Chloroform 5:1:5; CH 11: Chloroform/Hexan 1:1; CME: Chloroform/Methanol/Eisessig 95:5:3; BEW 1: 2-Butanol/Eisessig/Wasser 100:15:35. Dünnschichtelektrophoresen wurden auf einer Feuchtkammer-Elektrophorese-Apparatur der Firma *Camag* in Muttenz mit Celluloseplatten (Schichtdicke 0,1 mm) der Firma *Macherey-Nagel* in Düren durchgeführt. Die angelegte Spannung betrug jeweils ca. 50 V/cm, die Laufzeit 45–60 Min. Als Elektrolyten dienten: (A) Pyridin/Eisessig/Wasser 23:6:970, pH 5,6, und (B) Pyridin/Eisessig/Wasser 100:4:900, pH 6,4. Die Platten wurden in Jod, mit Ninhydrin [7] oder mit einer Modifikation [8] der Reaktion nach *Reindel-Hoppe* [9] gefärbt.

*Physikalische Daten* wurden wie folgt bestimmt: Schmelzpunkte (Smp.) unkorrigiert in offenen Glaskapillaren auf einem Apparat nach Dr. *Tottoli* der Firma *Büchi* in Flawil. Optische Drehungen auf einem *Perkin-Elmer* Polarimeter 141. IR.-Spektren auf einem *Beckman* IR.-33 in Chloroform oder als Flüssigkeitsfilm. NMR.-Spektren: *Varian* T-60 (60 MHz), bzw. *Bruker* HXS 360 (360 MHz) mit Tetramethylsilan als internem Standard. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm angegeben. Als Lösungsmittel wurde Deuteriochloroform verwendet. Massenspektrum (MS.): *Hitachi-Perkin-Elmer* RMU 6D. Es werden nur die wichtigsten Pike angegeben. Die Ozonolyse [10] wurde auf einem *Fischer* Bonn Ozon-Generator mit einer Durchflussgeschwindigkeit von 20 mmol Ozon/Std. durchgeführt. Analysenpräparate wurden während 24 Std. bei Raumtemperatur (RT.) und  $10^{-2}$  Torr getrocknet.

*Di-t-butyl-allylmalonat (I).* Zu einer Lösung von 14,8 ml (66 mmol) Malonsäure-di-*t*-butylester in 50 ml *t*-Butylalkohol wurden bei RT. portionenweise 1,58 (66 mmol) Natriumhydrid in wenig Cyclohexan gegeben. Nach 30 Min. wurde bei 20–30° innert 2–3 Std. eine Lösung von 5,7 ml (66 mmol) Allylbromid in 10 ml *t*-Butylalkohol zuge tropft, wobei sich Natriumbromid in sehr feiner Form abschied. Die Suspension wurde über Nacht bei RT. gerührt, dann mit viel Wasser verdünnt und das ausgeschiedene Öl in Chloroform aufgenommen. Die organische Phase wurde mit Wasser extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und nach dem Eindampfen i. HV. destilliert. Die mit Produkt angereicherten Fraktionen wurden mit CM 11 an Kieselgel chromatographiert: 9,6 g (57%) dünn schicht chromatographisch reines, farbloses Öl. Rf 0,56 (HE 1), 0,62 (HEC 515). – NMR.: 6,35–4,95 (*m*, 3H); 3,25 (*m*, 1H); 2,5 (*t*, 2H); 1,5 (*s*, 18H). – MS.: kein *M*<sup>+</sup>, 200 (6,1), 185 (7,6), 183 (6,1), 165 (4,5), 144 (12,1), 127 (15,2), 126 (10,6), 109 (9,1), 100 (19,6), 98 (18,2), 83 (25,8), 57 (100), 41 (16,7%).

$C_{14}H_{24}O_4$  (256,34) Ber. C 65,60 H 9,44% Gef. C 64,22 H 9,10%

Nebst Ausgangsmaterial wurden noch ca. 500 mg kristallines *Di-t-butyl-diallylmalonat* isoliert. Rf 0,61 (HE 1), Smp. 50–51°.

$C_{17}H_{28}O_4$  (296,41) Ber. C 68,89 H 9,52% Gef. C 68,27 H 9,37%

Es wurde nicht versucht, die beiden Produkte wirklich analysenrein zu erhalten, da es sehr schwer ist, Spuren von Malonsäure-di-*t*-butylester zu entfernen.

*Di-t-butyl-(formylmethyl)malonat (II).* – *a*) 2,5 g (10 mmol) *Di-t-butyl-allylmalonat* (I) wurden in 80 ml Hexan bei –60° bis zur leichten Blaufärbung ozonisiert. Nachdem das überschüssige Ozon mit O<sub>2</sub> weggespült worden war, wurde 1 ml (13,6 mmol) Dimethylsulfid zugegeben. Nach 2 Std. wurde mit 250 mg 10proz. Pd/C über Nacht bei RT. am Ballon hydriert, über *Celite* filtriert, partiell eingedampft und anschliessend mit Hexan über wenig Kieselgel filtriert. Nach dem Eindampfen ver-

blieben 2,1 g (84%) farbloses Öl. Rf 0,33 (HE 1), 0,69 (HE 2). – NMR.: 10,0 (*s*, 1H); 3,7 (*t*, 1H); 2,9 (*m*, 2H); 1,45 (*s*, 18H). – IR.: 1750–1690, 1380  $\text{cm}^{-1}$ .

b) (Methodik nach Lemieux [11]). Eine Lösung von 500 mg (1,95 mmol) des Allylderivates I in 5 ml Diäthyläther und 1 ml Wasser wurde bei RT. mit 15 mg (59  $\mu\text{mol}$ ) Osmiumtetroxid versetzt, wobei sich das Gemisch dunkelbraun färbte. Nach 15 Min. bei RT. wurden innerhalb 90 Min. portionenweise 941 mg (4,4 mmol) Natriumperjodat zugegeben. Das Gemisch entfärbte sich nur langsam und nach 5 Std. wurde mit Diäthyläther extrahiert. Die ätherische Lösung wurde über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und das resultierende Öl mit HE 1 an Kieselgel chromatographiert: 50 mg dünn-schichtchromatographisch reiner Aldehyd. In den anderen Fraktionen ist viel Edukt vorhanden.

2,4-Dinitrophenylhydrazon von II: Gelbe Nadeln aus Essigester/Hexan, Smp. 156–157°, Rf 0,55 (HE 2).

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_8$  (438,44) Ber. C 52,05 H 5,98 N 12,78% Gef. C 52,08 H 5,97 N 12,83%

Schiff'sche Base: Di-*t*-butyl- $[\beta$ -( $\alpha$ -methyl-benzylimino)-äthyl]-malonat (III). Zu einer Lösung von 1,65 ml (12,9 mmol) (–)- $\alpha$ -Methyl-benzylamin in 40 ml Diäthyläther wurde unter Stickstoff bei 0° innert 30 Min. eine Lösung von 3,1 g (12,0 mmol) Aldehyd II in 10 ml Diäthyläther getropft. Ein dicker, weisser Niederschlag (Cyanhydrin?) schied sich jeweils 10–15 Min. nach Beendigung des Zutropfens ab. Das Gemisch wurde mit 20 ml Diäthyläther verdünnt und nach 30 Min. bei –20° mit 7 g frisch getrocknetem Calciumsulfat versetzt. Anschließend wurde es während 2 Std. bei 0° und über Nacht bei RT. gerührt, wonach nochmals unter Eiskühlung 2 g Calciumsulfat zugegeben wurden. Nach weiteren 60 Min. wurde filtriert und eingedampft: 4,2 g (97%) hellgelbes Öl. – IR.: 1750–1700, 1660  $\text{C}=\text{N}$ –, kein primäres Amin bei 3500–3400 und 1380  $\text{cm}^{-1}$ . Die Verbindung wurde ohne weitere Reinigung zur Herstellung des Nitrils IV verwendet.

L(–)-N-( $\alpha$ -Methylbenzyl)- $\gamma$ -carboxyglutaminsäure-1-nitril- $\gamma$ , $\gamma'$ -di-*t*-butylester (IV). – a) (mit  $\text{HCN}_{(\text{g})}$ ) 3,5 g (9,7 mmol) Schiff'sche Base III wurden in 50 ml abs. Äthanol während 5 Std. bei 0° und anschließend über Nacht bei RT. mit einem grossen Überschuss (Bathon)  $\text{HCN}_{(\text{g})}$  behandelt. Nach dem Eindampfen wurde das gelbe Öl mit HE 1 an Kieselgel chromatographiert. Ein weiterer Reinigungsschritt erfolgte am stark sauren Ionenaustauscher Amberlyst 15. Dabei wurde das Produkt in Methanol aufgetragen und mit Methanol gewaschen. Anschließend wurde mit 1N Ammoniak in Methanol/Wasser 1:1 eluiert. Eindampfen ergab 3,3 g (87%) helles Öl, das nicht mehr weiter gereinigt wurde. DC. einheitlich, Rf 0,36 (HE 1), 0,65 (HE 2).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -59,5^\circ$  ( $c=1,0$  in Chloroform). – IR.: 3290, 2200, 1750–1690, 1380  $\text{cm}^{-1}$ .

b) (Mit NaCN). 3,6 g (10 mmol) Schiff'sche Base III wurden bei 0° in 50 ml Äthanol mit 2,45 g (50 mmol) Natriumcyanid und 5 ml Wasser versetzt. Das Gemisch wurde 3 Std. bei 0–5° gerührt, dann mit Eisessig neutralisiert und bei RT. teilweise eingedampft. Der Rückstand wurde mit 500 ml Wasser und Essigester in der üblichen Weise aufgearbeitet. Chromatographie an Kieselgel mit HE 2: 3,2 g (60%) farbloses Öl.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -58,7^\circ$  ( $c=1,1$  in Chloroform).

L(–)-N-( $\alpha$ -Methylbenzyl)- $\gamma$ -carboxyglutaminsäure-1-amid- $\gamma$ , $\gamma'$ -di-*t*-butylester (V). Eine Lösung von 3,3 g (8,5 mmol)  $\alpha$ -Aminonitril IV in 70 ml 2-Propanol und 70 ml 10proz. Wasserstoffperoxid (pH 8) wurde während 20 Std. bei 4° und anschliessend 4 Std. bei RT. gerührt. Das 2-Propanol wurde abgedampft und der Rückstand in Essigester aufgenommen. Die organische Phase wurde mit verd. Kaliumhydrogensulfat peroxidfrei gewaschen (Kontrolle mit KI-Stärkepapier), über Natriumsulfat getrocknet, mit Aktivkohle über Celite filtriert und anschliessend eingedampft. Das gelbe Öl wurde mit wenig Petroläther verrieben, wobei ein Teil des Produktes kristallisierte. Der gelbe Überstand wurde mit HE 2 an Kieselgel chromatographiert. Sämtliche Fraktionen mit kristallinem Produkt wurden vereinigt, nochmals mit Petroläther digeriert, filtriert und bei RT. i. HV. getrocknet: 1,6 g (46%). Rf 0,39 (HE 2).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -9,7^\circ$  ( $c=0,76$  in Chloroform). Smp. 123–124°. – IR.: 3500–3300, 1750–1710, 1700–1680, 1600, 1370  $\text{cm}^{-1}$ . – NMR.: 7,3 (*s*, 5H); 6,2 (*s*, br., 2H); 5,8 (*s*, br., 1H); 3,7 (*q*, 1H); 3,35 (*q*, 1H); 2,8 (*q*, 1H); 2,1 (*m*, 1H $_{\beta 1}$ ); 1,9 (*m*, 1H $_{\beta 2}$ ); 1,45 (*d*, 18H); 1,4 (*d*, 3H).

$\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$  (406,5) Ber. C 65,00 H 8,43 N 6,89% Gef. C 64,98 H 8,37 N 6,72%

L(+)- $\gamma$ -Carboxyglutaminsäure-1-amid- $\gamma$ , $\gamma'$ -di-*t*-butylester (VI). 120 mg (0,3 mmol) *N*-substituiertes Amid V wurden in 2 ml Äthanol mit 25 mg 10proz. Pd/C während 24 Std. bei Normaldruck und RT. hydriert. Das Gemisch wurde über Celite filtriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand so lange mit Pentan digeriert, bis er sich verfestigte: 70 mg (78%) farbloses Pulver. Rf 0,47 (BEW 1),

0,63 (CM 11).  $[\alpha]_D^{20} = +3,7^\circ$  ( $c=1$  in Chloroform). Smp. 78–80°. – IR.: 3500, 3350, 1750–1700, 1680, 1600, 1360  $\text{cm}^{-1}$ . – Elektrophorese:  $m_{\text{Arg}} = 0,96$  (A).

$\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$  (302,5) Ber. C 55,61 H 8,67 N 9,27% Gef. C 55,51 H 8,61 N 9,19%

$\text{L}(+)$ -*N*-Phthaloyl- $\gamma$ -carboxyglutaminsäure-1-amid- $\gamma, \gamma'$ -di-*t*-butylester (VII). 200 mg (0,59 mmol) des Hydrochlorids von VI wurden bei 0° in 2 ml Tetrahydrofuran mit 82  $\mu\text{l}$  (0,59 mmol) Triäthylamin versetzt. Nach ca. 5 Min. wurde das Eisbad entfernt und portionenweise innert 5–10 Min. 142 mg (0,65 mmol) *N*-Äthoxycarbonyl-phthalimid zugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht bei RT. gerührt und danach mit verd. Salzsäure in der Kälte auf pH 3 gestellt. Nach 1 Std. wurde mit Wasser verdünnt und anschliessend mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand mit HE 2 an Kieselgel chromatographiert. Die mit Produkt angereicherten Fraktionen (DC.) wurden aus Chloroform/Petroläther umkristallisiert: 213 mg (83%). Rf 0,17 (HE 2), 0,78 (CM 11).  $[\alpha]_D^{20} = +16,1^\circ$  ( $c=1,1$  in Chloroform). Smp. 172–173°. – IR.: 3500–3250, 1770, 1750–1670, 1590, 1370  $\text{cm}^{-1}$ . – NMR.: 7,8 (*m*, 4H); 6,15 (br. Signal, 2H); 4,9 (*t*, 1H); 3,25 (*q*, 1H); 1,5 (*d*, 18H).

$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7$  (432,5) Ber. C 61,10 H 6,53 N 6,48% Gef. C 61,00 H 6,50 N 6,36%

$\text{L}(-)$ -*N*-Phthaloyl- $\gamma$ -carboxyglutaminsäure- $\gamma, \gamma'$ -di-*t*-butylester (VIII). 300 mg (0,69 mmol) VII wurden mit 663 mg (8 mmol) wasserfreiem Natriumacetat in 7 ml Essigester unter absolutem Feuchtigkeitsausschluss vorgelegt. Bei 0° wurde nun während 2 Std. mit einem trockenen Stickstoffstrom vorsichtig Nitrosylchlorid<sub>(g)</sub> so ins Reaktionsgefäss geblasen, dass die Lösung nie gelb wurde. Das Nitrosylchlorid wurde in einem benachbarten Spitzkolben fortwährend durch gelindes Erwärmen einer Mischung aus Natriumchlorid und Nitrosylschwefelsäure entwickelt. Nach weiteren 2 Std. Rühren bei RT. wurde filtriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand anschliessend mit CA 13 an Kieselgel chromatographiert: 200 mg (67%) weisses Pulver. Rf 0,63 (CM 11), 0,36 (CME).  $[\alpha]_D^{20} = -21,8^\circ$  ( $c=1,3$  in Chloroform). – IR.: 3500, 1780, 1720, 1620, 1375  $\text{cm}^{-1}$ . – Elektrophorese:  $m_{\text{ASP}} = 0,34$  (A). Elementaranalyse siehe unten.

$\text{D}(+)$ -*N*-Phthaloyl- $\gamma$ -carboxyglutaminsäure- $\gamma, \gamma'$ -di-*t*-butylester. 40 mg (0,12 mmol)  $\text{D}(-)$ - $\gamma$ -Carboxyglutaminsäure- $\gamma, \gamma'$ -di-*t*-butylester [3] wurden nach demselben Verfahren wie für VII angegeben phthaloyliert: 41 mg (79%) weisses Pulver. Im DC. identisch mit VIII.  $[\alpha]_D^{20} = +21,2^\circ$  ( $c=1,3$  in Chloroform).

$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_8$	Ber.	C 60,96	H 6,28	N 3,23%
(433,5)	Gef. $\text{L}(-)$ -	„ 60,71	„ 6,33	„ 3,21%
	$\text{D}(+)$ -	„ 60,89	„ 6,28	„ 3,26%

Besonderer Dank gebührt den Herren Prof. Dr. *D. Arigoni* und *W. Angst* für die Hilfe bei der Durchführung der Ozonolysen, Prof. Dr. *J. Seibl* für die Aufnahme der Massenspektren, *W. Manser* für die Ausführung der Elementaranalysen, *A. Bundi* für die Aufnahme des 360-MHz-NMR.-Spektrums, und Fräulein *R. Kuhn* und *U. Walty* für technische Hilfe bei der Abfassung des Manuskriptes.

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *H. R. Morris, M. R. Thompson & A. Dell*, Biochem. biophys. Res. Commun. 62, 856 (1975); *P. Fernlund, J. Stenflo, P. Reepstorff & J. Thomsen*, J. biol. Chemistry 250, 6125 (1975); *N. T. Boggs III, R. E. Gawley, K. A. Koehler & R. G. Hiskey*, J. org. Chemistry 40, 2850 (1975); *W. Märki & R. Schwyzer*, Helv. 58, 1471 (1975); *S. Bajusz & A. Juhász*, Acta chim. Acad. Sci. hung. 88, 161 (1976).
- [2] *M. S. Patel & M. Worsley*, Canad. J. Chemistry 48, 1881 (1970).
- [3] *W. Märki & R. Schwyzer*, Helv. 59, 1591 (1976).
- [4] *P. V. Hauschka, J. B. Lian & P. M. Gallop*, Proc. nat. Acad. Sci. USA 72, 3925 (1975).
- [5] *T. Takahashi & Y. Hamada*, J. pharmac. Soc. Japan 75, 755 (1955).
- [6] *K. A. Hofmann & W. Rüdorff*, Anorganische Chemie, F. Vieweg & Sohn, Braunschweig 1960; *J. Zabicky*, 'The Chemistry of Amides', Interscience Publ., London 1970.
- [7] *A. I. Woiwod*, J. Chromatogr. 3, 278 (1960).
- [8] *C. G. Greig & D. H. Leaback*, Nature 188, 310 (1960).
- [9] *F. Reindel & W. Hoppe*, Chem. Ber. 87, 1103 (1954).
- [10] *L. Gattermann*, «Die Praxis des organischen Chemikers», Walter de Gruyter & Co., Berlin 1958.
- [11] *R. Pappo, D. S. Allen, R. U. Lemieux & W. S. Johnson*, J. org. Chemistry 21, 478 (1956).