

27. Enantioselektive Synthese des L-Threonins

von Milan Soukup*, Beat Wipf, Erich Hochuli und Hans G. W. Leuenberger

Zentrale Forschungseinheiten, F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, CH-4002 Basel

(5.XII.86)

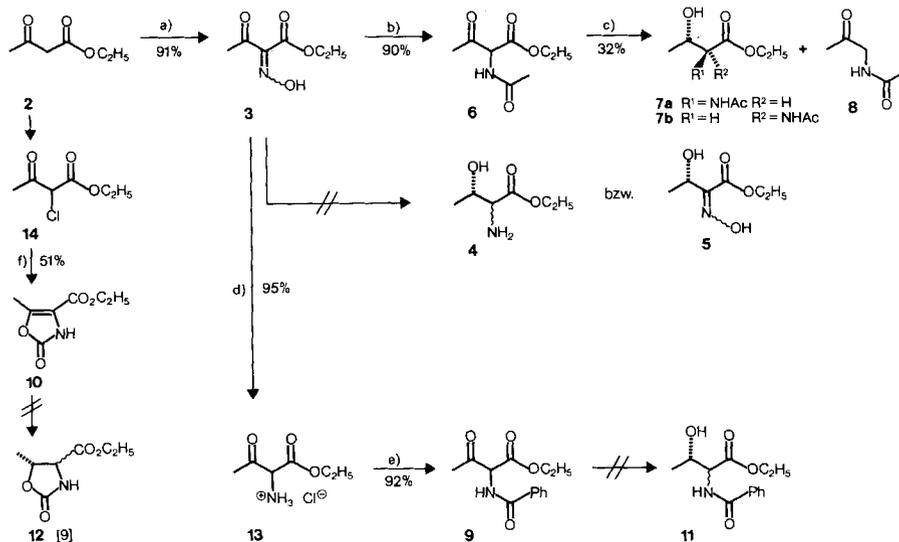
An Enantioselective Synthesis of L-Threonine

An enantioselective synthesis of L-threonine (**1**) is described. Racemic ethyl 2-acetamido-3-oxobutryate (**6**) was synthesized from ethyl acetoacetate (**2**) [4] [5] and then transformed to the epimeric optically active alcohols **7a** and **7b** by microbiological reduction with *Saccharomyces rouxii*. The mixture **7a/7b** could be converted to **1** by slightly modified, known methods in a yield of ca. 52% with respect to **7a/7b**.

1. Einleitung. – In dieser Mitteilung beschreiben wir eine neue, einfache Synthese von L-Threonin (**1**) [1] ausgehend von einem leicht zugänglichen Derivat des Acetessigsäure-ethylesters (**2**). Grundlage des Synthesekonzeptes ist die unseres Wissens neue, enantioselektive, mikrobiologische Reduktion der β -Ketogruppe nach Einführung einer geeigneten N-Funktion in α -Stellung von **2**. Über mikrobiologische Verfahren zur enantioselektiven Reduktion der Ketogruppe z. B. in unsubstituierten β -Ketoestern wurde in der Literatur schon mehrfach berichtet. Doel *et al.* sowie Wipf *et al.* [2] erhielten (*S*)-3-Hydroxybuttersäure-ethylester durch Reduktion von **2** mit *Saccharomyces cerevisiae* (Bäckerhefe). Fráter [3] beschrieb zudem die Reduktion von 2-alkyl-substituierten Acetessigestern, ebenfalls mit Bäckerhefe, zu den entsprechenden chiralen Hydroxy-Verbindungen. Durch sukzessive Modifizierung bekannter Verfahren zur Überführung von Derivaten der α -Amino- β -hydroxybuttersäure in Threonin (**1**) bzw. dessen Isomeren gelang schliesslich die direkte Überführung unseres Fermentationsproduktes im Eintopfverfahren in optisch reines **1**.

2. Ergebnisse (Schema 1). – Durch Nitrosierung von Acetessigsäure-ethylester (**2**) nach Iida *et al.* [4] stellten wir zunächst das Oxim **3** her. Anschliessende Reduktionsversuche mit verschiedenen Mikroorganismen blieben jedoch erfolglos und führten nicht zu den erhofften chiralen Alkoholen **4** bzw. **5**. Nun wurde **3** in Ac₂O bei Normaldruck über Pd/C hydriert, wonach in 90% Ausbeute racemischer 2-Acetamido-buttersäure-ethylester (**6**) isoliert werden konnte [5]. Nach Umsetzung von **6** mit Bäckerhefe konnte aus der Gärbrühe in 40% Ausbeute das Diastereoisomerengemisch **7a/7b** isoliert werden, wobei das die OH-Gruppe tragende C-Atom die für den weiteren Syntheseverlauf notwendige (*S*)-Konfiguration (vgl. weiter unten) besass. Im Verlaufe von Reduktionsversuchen mit weiteren 31 Hefen wurde schliesslich gefunden, dass *Saccharomyces rouxii* R 2410 (CBS 710) das Gemisch **7a/7b** in einer optimalen Ausbeute von ca. 60% liefert. Hauptgrund für diese relativ tiefe Ausbeute ist die bei allen getesteten Mikroorganismen in unterschiedlichem Ausmass als Nebenreaktion beobachtete und offenbar kaum unterdrückbare Hydrolyse und Decarboxylierung von **6** zu *N*-Acetylaminoacetone (**8**). Unter optimierten Bedingungen wurde zur Umwandlung **6** → **7a/7b** die Biomasse jeweils frisch gezüchtet,

Schema 1



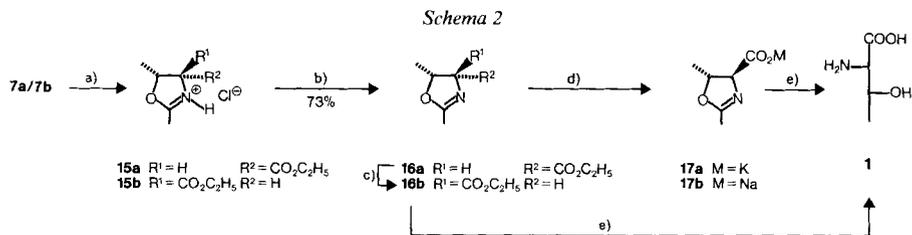
a) NaNO₂, HCl [4]. b) H₂/Pd/C in Ac₂O [5]. c) Fermentative Reduktion mit *Saccharomyces rouxii*. d) H₂/Pd/C in EtOH/HCl [4]. e) PhCOCl/Py. f) KCNO in DMF (30 min bei 100°), Ausbeute nicht optimiert.

durch Zentrifugieren geerntet und dann sofort eingesetzt. Nach einer Reaktionszeit von 140–150 h wurde die Fermentationsbrühe mit AcOEt extrahiert. Die Reinigung des Rohextraktes durch HV-Destillation erwies sich als sehr problematisch und führte zu einem Absinken der isolierten Ausbeute an **7a/7b** auf 32% (**7a/7b** ≈ 60:40). Zudem war das destillierte Produkt noch stets u.a. mit ca. 10% **6** sowie ca. 5% **8** verunreinigt. Für die weiteren Entwicklungsarbeiten wurde jedoch mit diesem Material gearbeitet bis es schliesslich gelang, das rohe Fermentationsprodukt ohne weitere Reinigung direkt und in hoher Ausbeute in L-Threonin (**1**) überzuführen.

Zur Bestimmung der Konfiguration an C(β) wurde eine Probe des destillierten Fermentationsproduktes **7a/7b** durch Chromatographie am Kieselgel aufgetrennt. Das dabei in reiner Form erhaltene Diastereoisomere **7b** lieferte bei der sauren Hydrolyse (HCl) optisch reines D-Threonin. Damit war nun eindeutig bewiesen, dass die Produkte **7a/7b** an C(β) (S)-Konfiguration aufweisen.

Analoge Versuche zur mikrobiologischen Reduktion der beiden Derivate **9** bzw. **10** zu **11** bzw. **12** verliefen negativ. Das Benzoat **9**, welches bereits von *Attenburrow et al.* [6] beschrieben worden ist, wurde aus dem nach *Iida et al.* [4] zugänglichen Hydrochlorid **13**, durch Behandlung mit Benzoylchlorid in Pyridin unter Zusatz von 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP) hergestellt. Das bisher unbekannte 2-Oxazolinon-Derivat **10** liess sich sehr leicht aus 2-Chlor-3-oxobuttersäure-ethylester (**14**) gewinnen.

Nach einem Verfahren von *Cotton und Toepker* [5], welches auf Arbeiten von *Pfister et al.* [7] und *Elliott* [6] [8] beruht, wurde **7a/7b** in MeCN mit SOCl₂ in die entsprechenden epimeren Oxazolinium-Salze **15a/15b** übergeführt (*Schema 2*). Wie bereits von *Elliott et al.* [6] [8] berichtet wurde, findet bei der Oxazolin-Bildung (7→15) am C(3) des Buttersäure-Derivates Inversion der Konfiguration statt. Durch Behandlung von **15a/15b** mit



a) $SOCl_2$ in MeCN [5]. b) K_2CO_3 . c) EtONa in EtOH oder Destillation in Gegenwart von MeONa (97%). d) KOH in EtOH. e) HCl/ H_2O dann NH_4OH (52% bez. auf **7a/7b**).

K_2CO_3 -Lösung wurden in 73% präparativer Ausbeute (bez. auf **7a/7b**) die Oxazole **16a/16b** (33:67) erhalten.

Aus den Arbeiten von Elliot [8] bzw. Pfister *et al.* [7] geht hervor, dass erwartungsgemäss nur *trans*-Oxazoline des Typs **15b** bzw. **16b** durch saure Hydrolyse zum L-Threonin (**1**) führen. Die *cis*-Oxazoline **15a** bzw. **16a** geben unter diesen Bedingungen das D-Allothreonin. Vor der Hydrolyse musste somit das im Gemisch mit *trans*-Oxazolin **16b** vorhandene *cis*-Oxazolin **16a** zum **16b** epimerisiert werden. Zu diesem Zweck wurde **16a/16b** in Analogie zum Verfahren von Elliot [8] bei 0° in abs. EtOH mit 1,3 Mol-Äquiv. EtONa behandelt. Nach Abbruch der Reaktion mit einem Phosphatpuffer bzw. mit K_2CO_3 -Lösung lagen **16a/16b** in einem Verhältnis von 1:9 vor. Die präp. Ausbeuten an **16b** waren jedoch unterschiedlich (40–65%), weil der Ester im Verlaufe der Aufarbeitung in unterschiedlichem Ausmass verseift wurde. Die Epimerisierung von **16a** zu **16b** konnte durch kontinuierliche, destillative Entfernung des etwas tiefer siedenden *trans*-Oxazolins **16b** auch mit katalytischen Mengen (1 Gew.-%) MeONa durchgeführt werden. Auf diese Weise konnte **16a/16b** durch Destillation über eine Fischer-Spaltrohr-Kolonnen (*MMS-202*, 35 theor. Böden) schliesslich in reines **16b** übergeführt werden. Die präparative Ausbeute erreichte dabei nahezu 97%. Ein Nachteil dieser Variante ist die verhältnismässig aufwendige Destillation.

Elliot [8] hat gezeigt, dass der strukturell verwandte *cis*-5-Methyl-2-phenyl-oxazolin-4-carbonsäure-ethylester bei der Verseifung der Ester-Gruppe mit NaOH ausschliesslich das Na-Salz des entsprechenden *trans*-Oxazolins liefert. Unter diesen Bedingungen findet somit gleichzeitig mit der Ester-Hydrolyse auch eine Epimerisierung am C(4) statt. Versuche zur analogen Verseifung von **16a/16b** mit 1N NaOH zum Na-Salz von **17b** ergaben nach der Hydrolyse des Reaktionsgemisches mit HCl jedoch ein Gemisch von L-Threonin (**1**) und D-Allothreonin in einem Verhältnis, das demjenigen von **16a/16b** entsprach. Mit KOH in abs. EtOH konnte **16a/16b** schliesslich doch nahezu vollständig in das *trans*-Ka-Salz **17a** übergeführt werden, welches nach Hydrolyse mit HCl L-Threonin (**1**) lieferte, welches mit weniger als 5% D-Allothreonin verunreinigt war. Diese Bedingungen zur Überführung von **16a** bzw. **15a** in **17a** wurden dann in ein Eintopf-Verfahren übernommen, mit welchem das Produkt **7a/7b** der mikrobiologischen Reduktion direkt in L-Threonin (**1**) übergeführt werden kann. Dabei wurde **7a/7b** mit $SOCl_2$ in MeCN zunächst in das Gemisch **15a/15b** umgewandelt. Nach abdestillieren des Lösungsmittels sowie von überschüssigem $SOCl_2$ wurde der Rückstand in abs. EtOH mit 3 Mol-Äquiv. KOH behandelt. Dabei wurden aus **15a/15b** zunächst die Basen **16a/16b** freigesetzt. Anschliessend wurde das *cis*-Oxazolin **16a** zu **16b** epimerisiert, welches nach

Verseifung der Ester-Gruppe des Ka-Salz **17a** lieferte. Ansäuern mit HCl führte schliesslich zur Hydrolyse von **17a** unter Bildung von L-Threonin (**1**), das mit dem Ionentauscher *IR-120* problemlos entsalzt werden konnte. Die Ausbeute an rohem L-Threonin (**1**) bez. auf **7a/7b** erreichte ca. 73%; nach Umkristallisation verblieben noch 52% Reinprodukt **1**.

Wir danken Frau Dr. *M. Grosjean* für die Bestimmung der optischen Drehungen, den Herren Dr. *G. Englert* und Dr. *W. Arnold* für die Aufnahme und Interpretation der NMR-Spektren.

Experimenteller Teil

Herrn *A. Grieder* (Chemie) sowie Frau *G. Kennel* und Herrn *A. Schacher* (Mikrobiologie) danken wir für ihre vorzügliche experimentelle Mitarbeit.

Allgemeines. Falls nicht anders vermerkt gilt: Org. Extrakte wurden über Na_2SO_4 getrocknet und nach Filtration im Rotationsverdampfer (i.RV.) bei 30–40°/15–20 Torr eingedampft. Schmp. sind nicht korrigiert. DC: Fertigplatten Kieselgel *F 254* (*Merck*); Entwicklung mit Molybdätosphorsäure-Sprühareagenz (*Merck*) oder 50% H_2SO_4 . Säulenchromatographie: Kieselgel *60* (0,063–0,2 mm; *Merck*). Anal. GC: *Perkin Elmer 3920* (FID); Trägergas N_2 ; elektronische Integration; Angaben in Flächenprozenten; Injektortemp. 250°; Glassäulen 2 m/2 mm, 10% *Carbowax 20 M*; Säulentemp. programmiert; t_R = Retentionszeit in min. $[\alpha]_D^{25}$: bei RT., Polarimeter Modell *Perkin Elmer 241*. IR-Spektren: *Beckmann IR9*. $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: *Varian A-60, A-60D, HA-100* sowie *Bruker HX 90/15*; Lsgm. durchgehend CDCl_3 mit TMS als internem Standard. MS: Aufgenommen mit *MS9* (Manchester), Massenzahlen m/z mit Angabe der rel. Intensitäten in % bzgl. höchstem Pik (= 100%).

1. *Herstellung vom racemischen 2-Acetamido-3-oxobuttersäure-ethylester (6)* (leicht modifizierte Version von [5]). Oximinoester **3** [4] (300 g, 1.89 mol) wurde in 1000 ml Ac_2O gelöst, mit 20 g 5% Pd/C versetzt und bei RT. und Normaldruck 4 h hydriert. Dabei wurde die theoretische Menge H_2 (94 l) aufgenommen. Das überschüssige Ac_2O wurde i.RV. i.V. abdestilliert und der Rückstand über eine 5-cm-*Vigreux*-Kolonnen destilliert (100–105°/0,1 Torr): 320,5 g (90% d.Th.) **6** als farbloses Öl, das beim Stehenlassen kristallisierte. Schmp. 55–56° ([7]: 39–42°). GC (160–220°, 4°/min): t_R 20,7 (**3**), t_R 12,9 (**6**). $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz): 1,32 (t, $J = 8$, CH_3CH_2); 2,08 (s, CH_3CO); 2,40 (s, CH_3CO); 4,28 (q, $J = 8$, CH_3CH_2); 5,30 (d, $J = 7$, H–C(2)); 7,00 (br. d, $J = 7$, NH). MS: 187 (< 1, M^+), 145 (67), 102 (40), 99 (82), 74 (42), 72 (42), 43 (100).

2. *Mikrobiologische Umwandlung von 6 zu 7a/7b. Herstellung von N-Acetyl-D-threonin-ethylester und N-Acetyl-L-Allothreonin-ethylester (7a/7b).* 2.1. *Züchtung der Biomasse.* In zwei 7-l-Fermentern (*New Brunswick Sci. Co.*, N.J., USA) wurden je 7 l sterile Nährlsg. aus 350 g Glucose, 70 g Hefeextrakt (*Difco Laboratories*), 70 g Bactopepton (*Difco Laboratories*) und 7 l deionisiertes H_2O mit je 350 ml Vorkultur von *Saccharomyces rouxii* R 2410 (*CBS 710*) im gleichen Medium beimpft und 36 h bei 30° gerührt (400 U/min) und mit steriler Luft belüftet (7 l/min). Anschliessend wurden die Zellen durch Zentrifugation von den vereinigten Kulturen getrennt (Ausbeute: 420 g Biomasse) und sofort weiterverwendet.

2.2. *Umwandlung 6 → 7a/7b.* In einem 5-l-Laborfermenter (*L. Eschweiler & Co.*, Kiel) wurden 300 g Biomasse (vgl. Kap. 2.1) in 4,6 l deionisiertes H_2O suspendiert. Die Zellsuspension wurde mit 100 g Saccharose versetzt und dann bei konstant 30° mit 1,5 l Luft/min belüftet und gerührt (800 U/min). Der pH-Wert der Lsg. wurde durch automatische Zugabe von 4N HCl resp. 4N NaOH bei 3–3,5 gehalten. Während 100 h wurden insgesamt 500 ml einer Lsg. von **6** (20% g/v) und Saccharose (30% g/v) in deionisiertem H_2O kontinuierlich zugegeben. Anschliessend wurde während 40 h nur noch Saccharose zudosiert.

2.3. *Extraktion und Reinigung von 7a/7b.* Fermentationsbrühe (5 l) wurde zentrifugiert und das Filtrat mit NaCl versetzt. Anschliessend wurde in einem *Kutscher-Stuedel*-Extraktor während 140 h mit AcOEt extrahiert. Der Extrakt wurde getrocknet und i. RV. eingedampft. Der ölige Rückstand (73 g) ergab nach HV-Destillation in einer *Hickmann*-Apparatur 32 g (32%) **7a/7b** als farbloses Öl. Sdp. 90°/0,02 Torr. Gemäss GC war das Destillat mit ca. 10% **6** und ca. 5% N-Acetylaminoacetone (**8**) verunreinigt. Dieses Rohprodukt wurde direkt zu **16b** weiter umgesetzt (vgl. Kap. 3 bzw. 4). GC (190–215°, 8°/min): t_R 4,6 (**6**), t_R 6,9 und 7,6 (**7a/7b**), t_R 2,7 (**8**).

2.4. *Bestimmung der abs. Konfiguration von 7b.* Destillat **7a/7b** (3 g) wurde an 100 g Kieselgel chromatographiert (Eluens: AcOEt/Hexan 1:1). Die **7b** enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und das Produkt 2mal aus AcOEt/Hexan umkristallisiert, Schmp. 63–64°; $[\alpha]_D^{25} = +7,8^\circ$ ($c = 0,5$, EtOH). Anal. ber. für $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N}$ (189,22): C 50,78, H 7,99, N 7,40; gef.: C 50,70, H 8,03, N 7,38.

Da $[\alpha]_D$ von **7b** in der Literatur noch nicht bekannt war, wurde direkt hydrolysiert, was D-Threonin ergab: 350 mg **7b** wurden in 10 ml 3N HCl gelöst und die Lsg. 3 h unter Rückfluss gekocht. Anschliessend wurde zur Trockene

eingedampft und der Rückstand an *Amberlyst IR-120* chromatographiert. Mit 1N NH_4OH wurde reines D-Threonin eluiert. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +15,9^\circ$ ($c = 0,5$, 1N HCl); analoge Messung mit L-Threonin (**1**): $-15,2^\circ$. Anal. ber. für $\text{C}_4\text{H}_9\text{O}_3\text{N}$ (119,12): C 40,33, H 7,62, N 11,76; gef.: C 40,49, H 7,78, N 11,74.

Für Prüfung der opt. Reinheit von **7a/7b** auf der Oxazolin-Stufe **16b** vgl. Kap. 3.2.

3. *Herstellung von (4S,5R)- (16b) und (4R,5R)-2,5-Dimethyl-4,5-dihydrooxazol-4-carbonsäure-ethylester (16a) als Gemisch aus 7a/7b.* Das Gemisch von **7a/7b** (10,75 g, 56,8 mmol; vgl. Kap. 2) wurde in 50 ml abs. MeCN gelöst und die Lsg. unter Schutzgas bei 0° innert 10 min tropfenweise mit 6,76 ml (93 mmol) SOCl_2 versetzt, so dass die Reaktionstemp. 5° nicht überstieg. Anschliessend wurde das Gemisch bei 0° über Nacht stehengelassen, dann auf eine Lsg. von 39,4 g K_2CO_3 in 400 ml Eiswasser gegossen und die wässr. Phase *sofort* 2mal mit je 200 ml Et_2O extrahiert. Nach Trocknen der org. Phase (MgSO_4) und Eindampfen i. RV. erhielt man 9,5 g (97%) **16a/16b** (Verhältnis gemäss GC: 32:8). Flachdistillation (98–100°/12–15 Torr) lieferte 7,1 g (73%) farbloses Öl. GC (160° konst.): t_{R} 3,55 (**16b**) und t_{R} 4,56 (**16a**). Für anal. Zwecke wurde eine kleine Menge an Kieselgel chromatographiert. Dabei konnte **16b** rein isoliert werden. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 27,80^\circ$ ($c = 1$, Dioxan). IR: 3000s, 2950s, 1740s, 1670s, 1450s, 1380s, 1340s, usw. $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz): 1,32 (*t*, $J = 7$, CH_3CH_2); 1,43 (*d*, $J = 6$, $\text{CH}_3\text{-C}(5)$); 2,05 (*d*, long-range $J = 1,5$, $\text{CH}_3\text{-C}(2)$); 4,25 (*q*, $J = 7$, CH_3CCH_2), überlagert mit 4,20 (*dd*, $J = 7$, 1,5, CH); 4,78 (*dq*, $J = 7,6$, CH). MS: 171 (< 1 , M^+), 98 (100), 70 (14), 57 (40), usw. Anal. ber. für $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_3\text{N}$ (171,20): C 56,13, H 7,65, N 8,18; gef.: C 56,13, H 7,76, N 8,39.

3.1. *Prüfung der optischen Reinheit von 16b.* Die optische Reinheit der Produkte **7a/7b** (aus der mikrobiologischen Reduktion) wurde auch auf der Oxazolin-Stufe nochmals geprüft. Da die optische Drehung von **16b** in der Literatur bisher nicht bekannt ist, konnte kein Literaturvergleich gemacht werden. Die Bestimmung wurde zunächst mit Hilfe der $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie in Gegenwart von Eu(hfc)₃ als Verschiebungsreagenz durchgeführt. Bei einer Nachweisbarkeitsgrenze von 1,5% konnte *nur* ein Enantiomeres nachgewiesen werden, so dass die optische Reinheit mindestens 97% beträgt. Ebenfalls die saure Hydrolyse von **16b** (2N HCl, Rückfluss, 2 h) lieferte reines L-Threonin (**1**) mit der korrekten optischen Drehung $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -33,9^\circ$ ($c = 5$, H_2O). Diese Drehung war identisch mit derjenigen des reinen L-Threonins [1].

4. *L-Threonin (1) aus 7a und 7b* (Eintopfverfahren). Gemisch **7a/7b** aus der mikrobiologischen Transformation (9 g, 47,6 mmol) (vgl. Kap. 2) wurde in 50 ml abs. MeCN unter N_2 gelöst und die Lsg. bei 0° mit 6,2 ml (85,2 mmol) SOCl_2 (frisch destilliert) während 10 min so versetzt, dass die Reaktionstemp. 5° nicht überstieg. Das Gemisch wurde über Nacht bei 0° stehengelassen und anschliessend im Wasserstrahlvakuum bei RT. vom überschüssigen SOCl_2 und MeCN befreit. Der Rückstand wurde dann mit 75 ml 2N KOH in abs. EtOH versetzt und 1 h bei RT. zuerst nur gerührt, dann unter Rückfluss 1 h gekocht und anschliessend mit 80 ml 2N HCl angesäuert. Nach Abkühlen der Lsg. wurde nur EtOH i. RV. abdestilliert und die wässr. Lsg. nach Zugabe von 5 ml konz. HCl 4 h unter Rückfluss gekocht. Nach Einengen i. RV. wurde der Rückstand mit 30 ml 25% NH_4OH basisch gestellt, dann i. RV. eingedampft (ca. 19,6 g), erneut in 50 ml H_2O gelöst, über 200 g *Amberlite IR-120* filtriert und der Ionenaustauscher anschliessend mit 1 l H_2O gut nachgewaschen. Nachher wurde L-Threonin mit ca. 1 l 10% NH_4OH eluiert und die Lsg. i. RV. zur Trockene eingedampft: 4,1 g (72,7%) rohes **1** (gemäss $^1\text{H-NMR}$ (D_2O) enthielt dieses Material < 5% D-Allothreonin).

Rohes **1** wurde aus 650 ml heissem 80% EtOH umkristallisiert (1 Tag, -25°): 1,7 g (38,3%) **1**. Die Mutterlauge ergab noch weiteren 790 mg (14%) **1**. Beide Materialien gaben eine korrekte Verbrennungsanalyse: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -33,9^\circ$ ($c = 5$, H_2O), identisch mit derjenigen des analysenreinen L-Threonins (**1**) [1].

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] J. P. Greenstein, M. Winitz, 'Chemistry of Aminoacids', J. Wiley & Sons, Inc., New York, 1961, Vol. 3, Kap. 37, S. 2238; 'Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie', Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1958, Band XI/2, S. 419.
- [2] B. S. Deol, D. D. Ridley, G. W. Simpson, *Aust. J. Chem.* **1976**, 29, 2459; B. Wipf, E. Kupfer, R. Bertazzi, H. G. W. Leuenberger, *Helv. Chim. Acta* **1983**, 66, 485.
- [3] G. Fräter, *Helv. Chim. Acta* **1979**, 62, 2825.
- [4] H. Iida, K. Hayashida, M. Yamada, K. Takahashi, K. Yamada, *Synth. Commun.* **1973**, 3, 255.
- [5] W. D. Cotton, D. Ch. Toepker, Ger. Pat. 2804892.2 vom 4.2.1978.
- [6] Attenburrow, D. F. Elliott, G. F. Penny, *J. Chem. Soc.* **1948**, 310.
- [7] K. Pfister, C. A. Robinson, A. C. Shabica, M. Tishler, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 1101.
- [8] D. F. Elliott, *J. Chem. Soc.* **1950**, 62; D. F. Elliott, *ibid.* **1949**, 589.
- [9] T. Kaneko, T. Inui, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1962**, 35, 1145, *Nippon Kagaku Zasshi* **1961**, 82, 1075; A. Shanzer, L. Somekh, D. Butina, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 3967.