

Bei Verwendung von Isopropylisocyanat und methanischer HCl bilden sich unter den angegebenen Bedingungen neben Isopropylcarbamoyl-aminosäure-methylestern auch *N*-Isopropylhydantoine, die zwar ebenfalls gaschromatographisch getrennt werden können, jedoch nicht völlig konfigurationsstabil sind. In einigen Fällen erwies es sich als vorteilhaft, das Peptid vor der Umsetzung mit Isocyanat mit HCl/Isopropylalkohol (1.0 N) zu verestern, denn die Löslichkeit in Pyridin und der Umsatz zum Carbamoylderivat werden dadurch häufig verbessert.

Ein vollständiger Abbau von Peptiden in der Größenordnung von 8–10 Aminosäuren gelang mit 0.5–1 mg Ausgangsmaterial.

Die Methode wurde unter anderem bei der Untersuchung eines synthetischen Octapeptids der Sequenz H-Val-Ala-Leu-Ala-Lys-Lys-Ile-Leu-NH₂ eingesetzt, bei dem die gaschromatographische Überprüfung auf Racemisierung nach Totalhydrolyse für Leu den ungewöhnlich hohen Wert von 8.7% D-Enantiomer ergab. Durch sequentiellen Abbau wurde für Leu³ mit 1.1% D-Anteil ein durchaus üblicher Wert nachgewiesen, wohingegen 10.2% D-Anteil für das C-terminale Leu weit außerhalb des erwarteten Bereiches lag. Dieser Befund läßt sich damit erklären, daß das Peptid nach dem Verfahren von Sheppard et al.^[6,7] an einem Polyacrylamidharz als festem Träger synthetisiert worden war. Dabei wurde das C-terminale Leu unter 4-Dimethylaminopyridin-Katalyse mit dem am Polymer gebundenen Ankermolekül 4-Hydroxymethylbenzoësäure verestert. Die zur vollständigen Veresterung notwendigen langen Reaktionszeiten dürften für die ungewöhnlich starke Racemisierung maßgeblich sein.

Der Vergleich der nach Totalhydrolyse und der nach sequentiellem Abbau bestimmten Racemisierungsanteile (Tabelle 1) läßt erkennen, daß auch die Hydrolyse des Peptids in 6 N HCl zur Racemisierung beiträgt.

Tabelle 1. Anteil an D-Enantiomeren beim synthetischen Octapeptid 1. Gaschromatographische Untersuchung der *N*-Trifluoracetyl-aminosäure-isopropylester nach Totalhydrolyse und der *tert*-Butylcarbamoyl-aminosäure-isopropylester nach sequentiellem Abbau.

1	2	3	4	5	6	7	8
H-Val	Ala	Leu	Ala	Lys	Lys	Ile	Leu-NH ₂

Totalhydrolyse D-Enantiomer [%]	Sequentieller Abbau D-Enantiomer [%]
Σ Ala 3.6	Ala ² 0.8; Ala ⁴ 1.2
Val 1.1	Val <0.3
Σ Leu 8.7	Leu ³ 1.1; Leu ⁸ 10.2
Ile 2.2	Ile 2.2
Σ Lys 3.8	[a]

[a] Siehe Text.

Eine weitere Anwendungsmöglichkeit für das hier beschriebene Verfahren bietet sich bei der Untersuchung von Peptidantibiotika an, in denen D- und L-Aminosäuren in unterschiedlichen Positionen vorkommen.

Bei einigen Aminosäuren (Lys, His, Arg, Trp) sind die Carbamoylderivate für gaschromatographische Untersuchungen nicht ausreichend flüchtig. Hier könnte die HPLC mit chiralen Trägermaterialien alternativ eingesetzt werden. Erste positive Trennergebnisse wurden an Kieselgelen erhalten, die durch kovalent gebundene Glucosederivate modifiziert waren^[8].

Eingegangen am 22. Dezember 1986 [Z 2019]

- [1] H. Frank, G. J. Nicholson, E. Bayer, *Angew. Chem. 90* (1978) 396; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 17* (1978) 363.
- [2] W. A. König, I. Benecke, H. Bretting, *Angew. Chem. 93* (1981) 688; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 20* (1981) 693.
- [3] J. S. Davies, A. K. A. Mohammed, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1984, 1723.
- [4] J. S. Davies, E. Hakeem, *Pept., Proc. Eur. Pept. Symp., 18th*, 1984, 137.
- [5] W. A. König, I. Benecke, N. Lucht, E. Schmidt, J. Schulze, S. Sievers, *J. Chromatogr.* 279 (1983) 555.
- [6] E. Atherton, C. J. Logan, R. C. Sheppard, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1981, 538.
- [7] E. Brown, R. C. Sheppard, B. J. Williams, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1983, 75.
- [8] J. Schulze, W. A. König, *J. Chromatogr.* 355 (1986) 165.

Totalsynthese des enantiomerenreinen Flechten-Makrolids (+)-Aspicilin**

Von Gerhard Quinkert*, Nana Heim, Jürgen Glenneberg, Uta-Maria Billhardt, Volker Autze, Jan W. Bats und Gerd Dürner

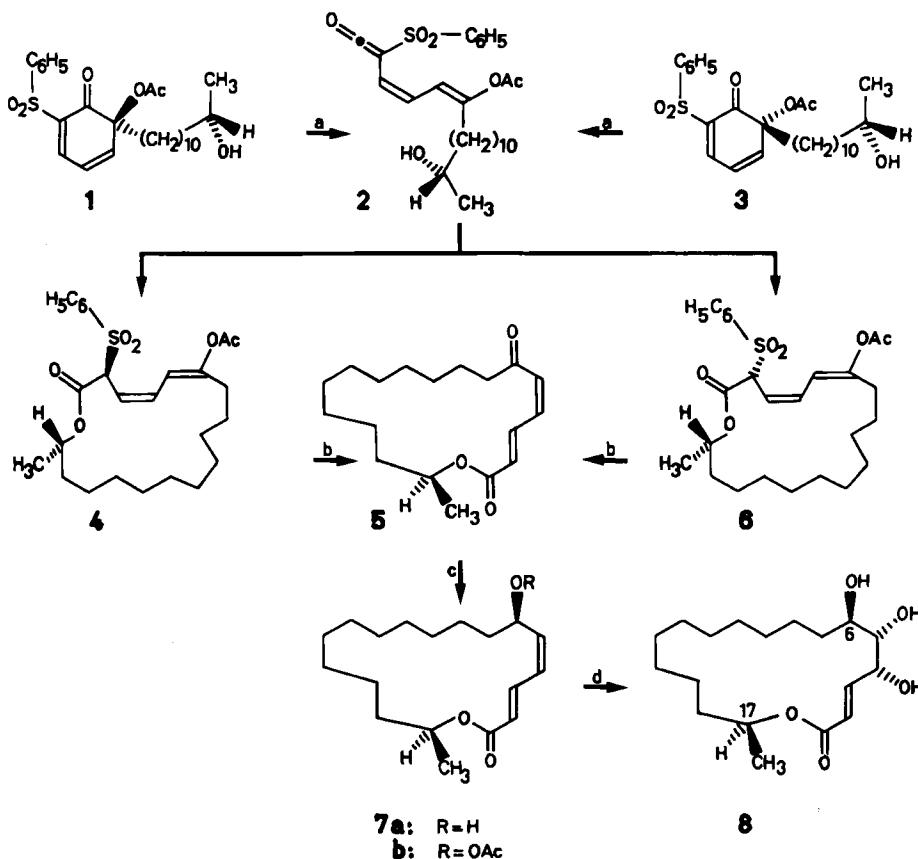
Nachdem wir kürzlich die absolute Konfiguration der Titelverbindung bestimmt^[1] und einen neuen synthetischen Zugang gerade auch zu 18gliedrigen Makroliden erschlossen^[2] haben, synthetisierten wir nun das erste überhaupt bekannt gewordene Flechten-Makrolid. Das Kernstück unserer Synthese von (+)-Aspicilin **8** ist die Photolactonierung der diastereomeren *o*-Chinolacetate **1** und **3** (über das *sec*-isomere Dienketen **2**^[3]) zu den diastereomeren Makroliden **4** und **6** (69%, Verhältnis 2.5:1^[4]; siehe Schema 1). Das Gemisch der Photolactone **4** und **6** geht, ohne daß der Lactonring je wieder geöffnet würde, über das Dienonlacton **5** und das Dienollacton **7a** in die enantiomerenreine Zielverbindung **8** über.

Durch chemoselektive Azidolyse^[6] der Enolacetatgruppierung von **4** und **6** sowie anschließende Eliminierung des Benzolsulfinat-Ions erhält man ein 1:1:2-Gemisch von **5** mit seinem (E,E)- und (Z,E)-Stereoisomer. Das (E,Z)-Diastereomer **5** ist mit 72proz. Ausbeute (bezogen auf das eingesetzte Gemisch der Photolactone **4** und **6**) isoliert worden: 22% unmittelbar nach azidolytischer Eliminierung, der Rest nach Photoisomerisierung der (E,E)- und (Z,E)-Stereoisomere von **5** mit Licht der Wellenlängen > 340 nm^[7].

Reduktion der Ketogruppe mit dem Yamamoto-Reagens^[8] wandelt das Dienonlacton **5** bei –90°C in Toluol mit bemerkenswert hoher Stereoselektion praktisch ausschließlich in das Dienollacton **7a** (96%) um^[9]. Die relative und – da der (S)-Chiralitätssinn an C-17 durch Verwendung von **12** bekannt ist (siehe Schema 2) – auch die absolute Konfiguration von **7a** sind durch Einkristall-Röntgenstrukturanalyse von *rac*-**7b** festgelegt worden^[10]. Das bereits vor der Reduktion vorhandene Chiralitätszentrum C-17 bestimmt durch die Tendenz der CH₃-Gruppe, die pseudo-äquatoriale Lage einzunehmen, die dominierende Konformation des Dienonlactons **5**. Wegen der bevorzugten Annäherung des Reduktionsmittels aus dem weniger besetzten Halbraum^[11] bestimmt C-17 auch die Konfiguration des Dienollactons **7a**^[12]. Von **7a** gelangt man durch Einwirkung von OsO₄ in Gegenwart von Pyridin bei

[*] Prof. Dr. G. Quinkert, Dipl.-Chem. N. Heim, Dr. J. Glenneberg, Dr. U.-M. Billhardt, Dipl.-Chem. V. Autze, Dr. J. W. Bats, Dr. G. Dürner
Institut für Organische Chemie der Universität Niederruseler Hang, D-6000 Frankfurt am Main 50

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Projekt Qu 15/22), vom Bundesministerium für Wirtschaft (Projekt AIF Nr. 5811), vom Fonds der Chemischen Industrie und von der Hoechst AG gefördert.



Schema 1. a) $h\nu$, $\lambda > 340$ nm, *N*-Methylimidazol (1.3 Äquiv.), CCl_4 , 30 min; Flash-Chromatographie [5]. b) Na_3N (11 Äquiv.), Benzol/Wasser (6 + 1), Methyltrialkyl(C_8-C_{10})ammoniumchlorid (ADOGEN 464®, Janssen), Raumtemperatur (RT), 120 h; Abtrennen von **5** durch Flash-Chromatographie; $h\nu$, $\lambda > 340$ nm, Hexan, 90 min; Flash-Chromatographie und dreimalige Wiederholung des Bestrahlungs-Chromatographie-Cyclus [7]. c) Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol (14 Äquiv.), 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylphenol (28 Äquiv.); Zugabe von **5** in Toluol bei $-90^\circ C$, 2 h bei $-90^\circ C$, 2 h bei $-40^\circ C$; 0.1 N HCl (wässrig); Flash-Chromatographie, Kristallisation. d) OsO_4 (1.25 Äquiv.) in CH_2Cl_2 bei RT zu **7a** (1 Äquiv.), Pyridin (5 Äquiv.) in CH_2Cl_2 , 30 min; Methanol (15fache Menge), 15 min Einleiten von H_2S , Einengen, Lösen des Rückstands in Essigester, Filtration über Celite, semipräparative HPLC.

Raumtemperatur in CH_2Cl_2 mit 40proz. Ausbeute zur Zielverbindung **8**. Tabelle 1 enthält physikalische Daten charakteristischer Syntheseglieder und belegt vor allem die Identität des aus *Aspicilia caesiocinerea* isolierten Makrolids mit der synthetisierten Zielverbindung **8**.

Schema 2 zeigt, wie sich die *o*-Chinolacetate **1** und **3** aus den wohlfeilen C_6 -, C_9 - und C_3 -Bausteinen – Phenol

9a, 1,9-Nonadiol **10a** (aus Azelainsäure) bzw. (*S*)-(-)-Methyloxiran **12** (aus (*S*)-(-)-Milchsäure-ethylester^[16]) – glatt aufbauen lassen.

Es soll nicht unerwähnt bleiben, daß die Phenylsulfonylgruppe in **14c** nicht nur wegen der späteren Überführung der Photolactone **4** und **6** in die stereoisomeren Dienolactone, sondern auch wegen der regioselektiven Wessely-

Tabelle 1. Einige physikalische Daten der Verbindungen **4**, **5**, **6**, **7a**, *rac*-**7b** und **8** [13].

4: $F_p = 120.5^\circ C$ (Ether/Pentan); UV (Methanol): $\lambda_{max}(\epsilon) = 221$ (16300), 253 nm (21480); IR (KBr): $\bar{\nu} = 3050$ und 3030 (jeweils w, $C=C$), 1750 (s, Enolacetat), 1725 (s, Lacton), 1660 (m, $C=C$), 1310, 1145 cm^{-1} (m bzw. s, $SO_2C_6H_5$); 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 1.17-1.55$ (m, 2 H-8 bis 2 H-16), 1.27 (d, $J = 6.2$ Hz, CH₃), 2.13 (s, CH₃-CO), 2.24 (m, H-7), 2.56 (m, H'-7), 4.88 (d, $J = 10.4$ Hz, H-2), 5.04 (m, H-17), 5.61 (t, $J = 11$ Hz, H-3), 5.84 (d, $J = 12$ Hz, H-5), 6.44 (t, $J = 11.4$ Hz, H-4), 7.55 (wt, 2m-H), 7.67 (m, p-H), 7.89 (wd, 2o-H); $[\alpha]^{20}_D = 1.008$ in Dioxan) + 20.3 (589), + 20.9 (578), + 23.4 (546), + 39.7 (436), + 71.6° (365 nm); $[\alpha]^{20}_{589} (c = 0.865$ in Chloroform) + 43.2°

5: $F_p = 45.7^\circ C$ (Pentan); UV (Methanol): $\lambda_{max}(\epsilon) = 267$ nm (20830); UV (*n*-Hexan): $\lambda_{max}(\epsilon) = 267$ (20850), 341 nm (110); IR (Film): $\bar{\nu} = 3070$, 3030 (jeweils w, $C=C$), 1710 (s, ungesättigtes Lacton), 1685 (s, ungesättigtes Keton), 1625, 1575 (jeweils m, $C=C$), 965 cm^{-1} (w, (E)-CH=CH-); 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 1.15-1.85$ (m, 2 H-8 bis 2 H-16), 1.29 (d, $J = 6.2$ Hz, CH₃), 2.53 (m, 2 H-7), 4.98 (m, H-17), 6.05 (d, $J = 15.6$ Hz, H-2), 6.33 (d, $J = 11.4$ Hz, H-5), 6.46 (wt, $J = 11.3$ Hz, H-4), 7.98 (dd, $J = 11.4$, 15.6 Hz, H-3); $[\alpha]^{20}_D (c = 1.2460$ in Chloroform) + 13.7 (589), + 14.5 (578), + 16.5 (546), + 28.7° (436 nm)

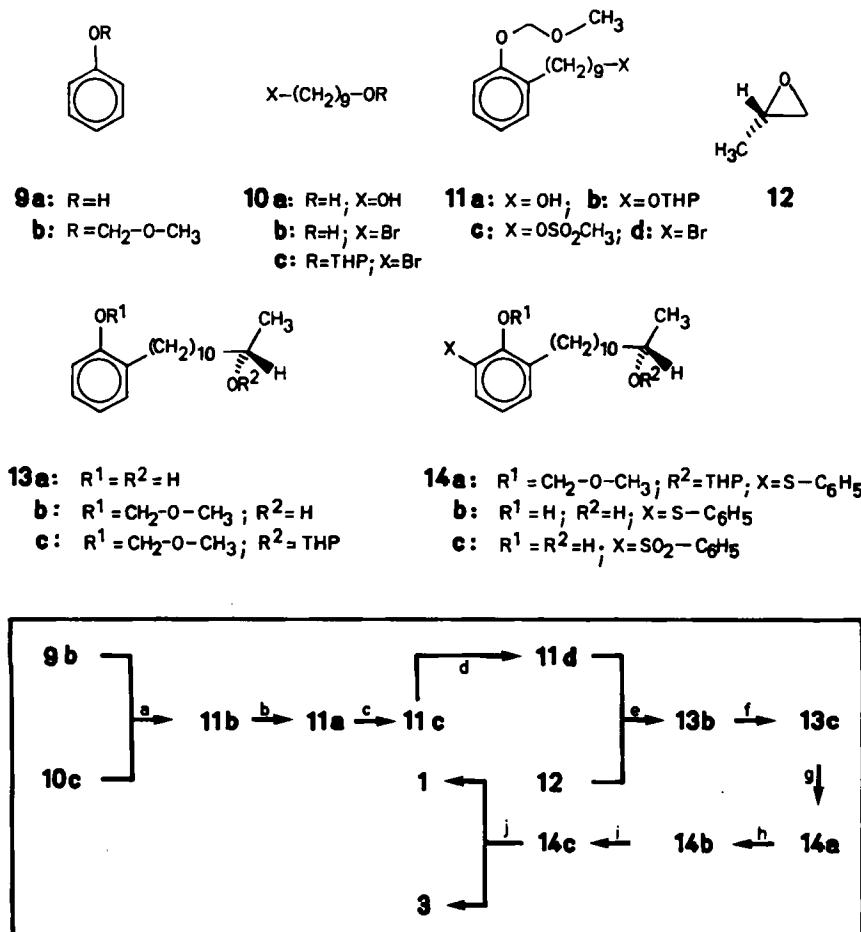
6: $F_p = 130-132^\circ C$ (ab $126^\circ C$ Modifikationsänderung); UV (Methanol): $\lambda_{max}(\epsilon) = 221$ (14740), 254 nm (22370); IR (KBr): $\bar{\nu} = 3060$, 3040 und 3020 (jeweils w, $C=C$), 1745 (s, Enolacetat), 1730 (s, Lacton), 1650 (m, $C=C$), 1320, 1145 cm^{-1} (m bzw. s, $SO_2C_6H_5$); 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 1.07-1.50$ (m, 2 H-8 bis 2 H-16), 1.14 (d, $J = 6.2$ Hz, CH₃), 2.16 (s, CH₃-CO), 2.33 (m, H-7), 2.55 (m, H'-7), 4.91 (d, $J = 10.4$ Hz, H-2), 5.01 (sext., $J = 6.5$ Hz, H-17), 5.39 (dt, $J = 10.9$, 0.7 Hz, H-3), 6.02 (d, $J = 11.7$ Hz, H-5), 6.48 (t, $J = 11.2$ Hz, H-4), 7.54 (wt, 2m-H), 7.66 (m, p-H), 7.90 (wd, 2o-H); $[\alpha]^{20}_D (c = 1.5068$ in Dioxan) - 128.8 (589), - 135.5 (578), - 158.5 (546), - 321.6 (436), - 655.1° (365 nm); $[\alpha]^{20}_{589} (c = 1.395$ in Chloroform) - 142.0°

7a: $F_p = 84^\circ C$ (Ether/Pentan); UV (Methanol): $\lambda_{max}(\epsilon) = 259$ nm (22600); IR (KBr): $\bar{\nu} = 3340$ (m, breit, OH), 1700 (s, ungesättigtes Lacton), 1640, 1600 (m bzw. w, $C=C$), 965 cm^{-1} (w, (E)-CH=CH); 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 1.00-1.85$ (m, 2 H-7 bis 2 H-16 und OH), 1.25 (d, $J = 6.3$ Hz, CH₃), 4.83 (m, H-6), 5.20 (m, H-17), 5.71 (wt, $J = 10$ Hz, H-5), 5.93 (d, $J = 15.2$ Hz, H-2), 6.22 (wt, $J = 11$ Hz, H-4), 7.57 (ddd, $J = 11.6$, 15.2, 1.0 Hz, H-3); $[\alpha]^{20}_D (c = 0.9308$ in Chloroform) - 99.2 (589), - 104.0 (578), - 121.5 (546), - 242.9 (436), - 479.6° (365 nm); $\theta(1) = - 30880$ (253 nm) (Methanol)

rac-**7b**: $F_p = 55-57^\circ C$ (Ether/Pentan); UV (Methanol): $\lambda_{max}(\epsilon) = 254$ nm (23540); IR (KBr): $\bar{\nu} = 3060$, 2985 (w bzw. m, $C=C$), 1740 (s, Acetat), 1710 (s, ungesättigtes Lacton), 1640, 1610 (jeweils m, $C=C$), 965 cm^{-1} (m, (E)-CH=CH); 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 1.22-1.85$ (m, 2 H-7 bis 2 H-16), 1.25 (d, $J = 6.3$ Hz, CH₃-C17), 2.04 (s, CH₃-CO), 5.19 (m, H-17), 5.58-5.81 (m, H-2 und H-6), 5.93 (wd, $J = 15.3$ Hz, H-5), 6.25 (wt, $J = 10.5$ Hz, H-3), 7.67 (dd, $J = 11$, 1 Hz, H-4)

8 (totalsynthetisch gewonnen): $F_p = 155-157^\circ C$ (Essigester/Hexan); UV (Methanol): $\lambda_{max}(\epsilon) = 210$ nm (11500); IR (KBr): $\bar{\nu} = 3450$, 3380, 3280 (s, OH), 1720 (s, Lacton), 1660 cm^{-1} (m, $C=C$); 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 1.25$ (d, $J = 6.2$ Hz, CH₃), 1.33-1.59 (m, 2 H-7 bis 2 H-16), 2.41 (s, OH), 3.25 (s, OH), 3.50 (s, OH), 3.58 (s, H-5), 3.75-3.79 (m, H-6), 4.58 (m, H-4), 5.05 (m, H-17), 6.12 (dd, $J = 15.8$, 1.8 Hz, H-2), 6.91 (dd, $J = 15.8$, 5.0 Hz, H-3); $[\alpha]^{20}_D (c = 0.734$ in Methanol) + 42.6 (589), + 44.8 (578), + 53.3 (546), + 86.4 (436), + 133.6° (365 nm)

8 (aus *Aspicilia caesiocinerea* isoliert): F_p , UV- und IR-Spektren völlig identisch mit den Daten des Syntheseprodukts. Mit Ausnahme der Signale für H-O (mit D_2O austauschbar, s bei 2.60, m bei 3.16-3.18 und m bei 3.38-3.41) stimmen auch die 1H -NMR-Spektren völlig überein. $[\alpha]^{20}_D (c = 1.000$ in Methanol) + 42.9 (589), + 45.6 (578), + 51.5 (546), + 86.6 (436), + 133.5° (365 nm)



Acetoxylierung eingeführt worden ist. Die Oxidation von **14c** mit $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ muß dann allerdings durch Lewis-Säure katalysiert werden: Mit BF_3 -Ether in einem Gemisch aus Methanol und Essigester^[17] erhält man die *o*-Chinolacetate **1** und **3** mit 85proz. Ausbeute.

Alles in allem zeigt die Synthese von 8 erstmalig, wie nützlich die Photolactonisierung zum Aufbau von Makroliden wirklich ist, und ein weiteres Mal, daß bei einem cyclischen System die Information eines abgelegenen Chiralitätszentrums an ein entstehendes Chiralitätszentrum in hohem Maße weitergegeben werden kann.

Eingegangen am 22. Dezember 1986,
veränderte Fassung am 26. Januar 1987 [Z 2021]

[1] G. Quinkert, N. Heim, J. W. Bats, H. Oschkinat, H. Kessler, *Angew. Chem.* 97 (1985) 985; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 987.

[2] G. Quinkert, G. Fischer, U.-M. Billhardt, J. Glenneberg, U. Hertz, G. Dürner, E. F. Paulus, J. W. Bats, *Angew. Chem.* 96 (1984) 430; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 440.

[3] Bildung von Dienketenen aus α -Chinolacetaten: G. Quinkert, E. Kleiner, B.-J. Freitag, J. Glenneberg, U.-M. Billhardt, F. Cech, K. R. Schmieder, C. Schudok, H.-C. Steinmetzer, J. W. Bats, G. Zimmermann, G. Dürner, D. Rehm, E. F. Paulus, *Helv. Chim. Acta* 69 (1986) 469.

[4] Nachdem die Konfiguration bei den niederen Homologen von 4 und 6 mit 16gliedrigem Ring durch Einkristall-Röntgenstrukturanalyse bestimmt worden war [5], gelang es, 4 und 6 durch NMR-spektroskopisch fundierten Analogieschluß zu unterscheiden.

[5] G. Quinkert, U.-M. Billhardt, H. Jakob, G. Fischer, J. Glenneberg, P. Nagler, V. Autze, N. Heim, M. Wacker, T. Schwalbe, Y. Kurth, J. W. Bats, G. Dürner, G. Zimmermann, H. Kessler, *Helv. Chim. Acta*, im Druck.

[6] Das Azid-Ion ist eine bessere Abgangsgruppe als das Alkoholat-Ion der Lactongruppierung und eine schlechtere Abgangsgruppe als das Dienolet-Ion der Enolacetatgruppierung.

unter Angabe der Eintragsnummern CSD 92 100, der Autoren und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.

[11] Das mehr oder weniger planare Dienonlacton-Ringstück unterteilt den dreidimensionalen Raum in zwei Halbraume. Im einen Halbraum befindet sich das Polymethylen-Ringstück, im anderen Halbraum findet die Reduktion durch das sperrige Reagens statt.

[12] W. C. Still hat wohl als erster darauf hingewiesen, daß bei mittleren und großen Ringen bereits eine Methylgruppe an einem Chiralitätszentrum genügt, um durch Begünstigung einer Konformation selbst ein abgelegenes Chiralitätszentrum, das neu entsteht, zu beeinflussen; siehe W. C. Still, I. Galynker, *Tetrahedron* 37 (1981) 3981.

[13] Die Verbindung *rac*-7b stammt aus der racemischen Reihe, die für Optimierungen verwendet wurde; siehe N. Heim, *Dissertation*, Universität Frankfurt am Main, voraussichtlich 1987.

[14] J. P. Yardley, H. Fletcher III, *Synthesis* 1975, 244.

[15] A. Butenandt, E. Hecker, M. Hopp, W. Koch, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 658 (1962) 39.

[16] B. Seuring, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* 60 (1977) 1175.

[17] Zur Oxidation mit $Pb(OAc)_4$, die durch BF_3 -Ether katalysiert wird, siehe U.-M. Billhardt, *Dissertation*, Universität Frankfurt am Main 1985.

Schema 2. a) BuLi (1.5 Äquiv.), Tetramethylmethylenediamin (TMEDA) (1.5 Äquiv.), Tetrahydrofuran (THF); Zugabe von 9b (1.7 Äquiv.; aus 9a [14] bei 0°C; Zugabe von 10c (1 Äquiv.; aus 10a [15] über 10b): 80%; THP = Tetrahydropyranyl. b) Methanol, Pyridinium-p-tolulsulfonat (katalytisch), 45 min Rückfluß, Filtration (SiO₂): 98%; c) Methansulfonylchlorid (1.1 Äquiv.), Triethylamin (1.3 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0°C bis RT, ca. 12 h; Filtration (SiO₂): 98%. d) LiBr (4 Äquiv.), THF, RT, 3 d; Destillation: 98%. e) THF, Mg (1.05 Äquiv.), 12 [16] (1.3 Äquiv.), CuCl-Cyclooctadien-Komplex (0.1 Äquiv.), -4°C bis RT; Filtration (SiO₂): 80%. f) 3,4-Dihydro-2H-pyran (5 Äquiv.), Pyridinium-p-tolulsulfonat (katalytisch), CH₂Cl₂, 0°C bis RT, 15 h; Filtration (SiO₂): 98%. g) BuLi (1.2 Äquiv.), TMEDA (1.25 Äquiv.), THF; Diphenyldisulfid (1.4 Äquiv.), 0°C bis RT, 14 h; präparative HPLC: 80%. h) p-Tolulsulfonsäure (katalytisch), Methanol, 3 h Rückfluß; Filtration (SiO₂): 99%. i) m-Chlorperbenzoësäure (2 Äquiv.), Methanol, RT, 16 h; Kristallisation: 86%. j) Pb(OAc)₄ (1.5 Äquiv.), BF₃·Ether (1.5 Äquiv.), Essigester/Methanol (4+1), 1.5 h, -10°C; 30 min RT; Flash-Chromatographie.