

PREPARATION D'ACIDES β -AMINO-ETHYL-PHOSPHONIQUES†

J. BLANCHARD et N. COLLIGNON

Laboratoire de Chimie Organique, Institut National Supérieur de Chimie Industrielle de Rouen, BP 8, 76130 Mont-Saint-Aignan, France

et

P. SAVIGNAC et H. NORMANT*

Laboratoire de Synthèse Organique, Tour 44-45, Université Pierre et Marie Curie, 4 Place Jussieu, 75230 Paris, Cedex 05, France

(Received in France 7 July 1975; Received in the UK for publication 23 September 1975)

Résumé—Nous décrivons une méthode nouvelle et pratique de préparation d'acides β -amino ethyl phosphonique; on condense des organolithiens issus de nitriles sur le bis-diméthylamino chlorophosphate, suivi par l'alkylation de ces structures par transfert de phase, la réduction de la fonction nitrile, et l'hydrolyse acide.

Abstract—We describe a new, practical, synthesis of β -amino ethyl phosphonic acids. Organolithium reagents generated from nitriles are condensed with bis(dimethyl amino) chlorophosphates, followed by alkylation using phase transfer catalysis, reduction of nitrile group, and acid hydrolysis.

Les acides aminoalkylphosphoniques occupent une place très importante dans la chimie des composés organophosphorés, déjà largement utilisés comme complexants sélectifs des cations métalliques, ils semblent devoir jouer un rôle déterminant dans de nombreux processus biologiques.¹

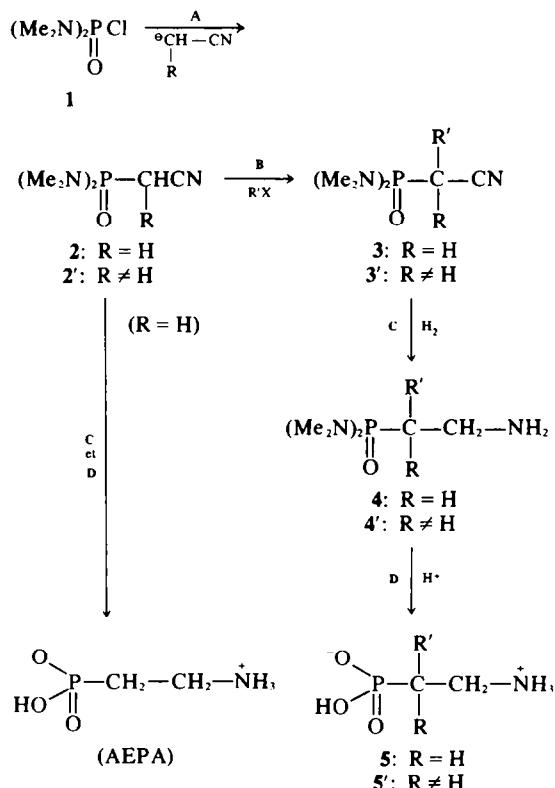
Si les méthodes de préparation des acides α -aminoalkylphosphoniques sont très diversifiées, l'accès aux acides β -amino se limite en général à l'amination d'un groupe phosphonique et les représentants de cette catégorie sont peu nombreux. Le premier terme de la série, l'acide β -aminoéthyl phosphonique (AEPA) est connu depuis longtemps² et sa synthèse a fait l'objet de plusieurs publications.³

Dans ce travail, nous proposons une nouvelle méthode générale de préparation des acides β -aminoalkylphosphoniques en quatre étapes.

La première étape (A) est la condensation de réactifs carbanioniques issus de nitriles sur le bis-diméthylaminochlorophosphate. L'alkylation (B) des cyanomethylphosphonates constitue la seconde étape; elle permet d'accéder à toute une série de phosphonates substitués en α . La troisième étape (C) est la réduction du groupe nitrile et la quatrième (D) l'hydrolyse acide des liaisons phosphore-azote.

Etape A; condensation de carbanions nitriles sur le bis(diméthylamino)-chlorophosphate

Nous avons utilisé l'acétonitrile, le propionitrile et le phénylacétonitrile dont nous préparons les carbanions par les procédés classiques de métallation soit au butyllithium,⁴ soit au diisopropylamide de lithium.⁵ Ce dernier agent métallant fournit les meilleurs résultats notamment avec le propionitrile et le phénylacétonitrile; la métallation prolongée du propionitrile par le butyllithium étant particulièrement néfaste. On réalise la condensation de l'organolithien sur 1 à basse température avec deux



équivalents de lithium pour un de phosphoré afin de compenser la réaction de métallation du cyanométhyl phosphonate 2 ou 2' formé.

Les résultats du Tableau 1 montrent que la méthode proposée constitue une intéressante voie d'accès aux phosphonates fonctionnels du type 2 ou 2'. Dans le cas de l'acétonitrile et du propionitrile, nous avons adapté cette réaction à des quantités semi-industrielles. En réacteur de vingt cinq litres nous préparons de façon reproductible

†Ce travail fait partie du mémoire d'Ingénieur C.N.A.M. soutenu par J. Blanchard Rouen (1975).

Tableau 1.

Nitrile R	Agent métallant	2 ou 2' (%)	Point de fusion des produits
H	BuLi	95	93°
CH ₃ ^a	'Pr ₂ NLi	62	67°
Ph	'Pr ₂ NLi	51	155°

^a La métallation par BuLi donne un rendement de condensation de 53%.

410 g de bisdiméthylaminocyanométhylphosphonate à chaque opération. Le rendements décroissent progressivement dans la série CH₃CN > CH₃CH₂CN > PhCH₂CN. Rappelons que dans le cas du phénylacetonitrile, qui fournit le carbanion le moins basique, sa condensation sur le O,O-diéthylchlorophosphate n'est réalisée qu'avec un rendement de 21%.⁷

Etape B; alkylation de bis-diméthylaminocyanométhylphosphonates

La présence de deux groupes attracteurs adjacents nous a d'abord engagés à suivre les méthodes classiques de métallation-alkylation en milieu anhydre.⁸ Il ne nous a pas été possible d'obtenir de monométhylation sélective de 2 quelles que soient les conditions employées (Tableau 2); nous recueillons toujours un mélange de dérivés monométhylé et diméthylé. Ce mélange inséparable par distillation résulte de l'équilibre acide-base qui s'établit entre 2 et 3 et les dérivés métallés correspondants.

Nous avons alors orienté la réaction vers une dialkylation en employant un excès d'agent métallant. Les exemples du Tableau 3 montrent que les dérivés dialkylés symétriques peuvent être isolés avec de très bons rendements. Pour un même agent alkylant, les résultats dépendent essentiellement de la nature du cation qui détermine la réactivité des carbanions intermédiaires.

Pour résoudre ce problème de la monoalkylation sélective de 2, nous avons adopté la méthode du transfert de phase qui donne des réactions très sélectives dans le cas de composés à méthylène activé. Nous avons utilisé deux techniques, la première due à Makosza¹⁰ utilise le chlorure de triéthylbenzylammonium (TEBA) en quantité catalytique et un chlorure de préférence; la seconde due à Brandstrom¹¹ utilise l'hydroxyde de tétrabutylammonium (TBAH) en quantité équimoléculaire et un iodure.

Les résultats reportés sur le Tableau 4 illustrent l'efficacité de la méthode: il faut noter cependant que la monoalkylation exige l'utilisation de la quantité stoechiométrique d'agent alkylant: par exemple, avec le procédé de Makosza, un excès (40%) de chlorure de benzyle conduit à un mélange riche en dérivé disubstitué.

Tableau 2.

Agent métallant	Conditions de réaction	Agent alkylant	Conditions d'alkylation ^a	Produits ^b (%)	
				3	3'
HNa	1 h, 20°	ICH ₃	20°, i	55	45
HNa	2.5 h, 20°	ICH ₃	20°, d	70	30
'Pr ₂ NLi	1 h, -50°	SO ₂ Me ₂	0°, d	70	30
'Pr ₂ NLi	1 h, -50°	ICH ₃	-50°, i	80	20
'Pr ₂ NLi	3 h, -40°	ICH ₃	-40°, d	70	30

^a d: Introduction directe; i: introduction inverse.

^b Les % de 3 et 3' sont déterminés par RMN sur le spectre du mélange brut.

Tableau 3.

Agent métallant	Agent alkylant	3' (%)	Produits
'Pr ₂ NLi	ICH ₃	60	E ₀ /0.5 = 102° F = 61°
'Pr ₂ NLi	BrC ₂ H ₅	"	
HNa	ICH ₃	72	E ₀ /0.5 = 102° F = 61°
HNa	BrC ₂ H ₅	82	E ₀ /0.3 = 113-116°
HNa	Br(CH ₂) ₂ CH ₃	79	E ₀ /0.3 = 132°
HNa	ClCH ₂ Ph	60	E ₀ /0.2 = 203-206° F = 93°

^a Mélange inséparable de dérivé mono (25%) et dialkylé (75%).

Tableau 4.

Méthode ^a	Agent alkylant	3 (%)	Produits
M	Cl-CH ₂ Ph	70	E ₀ /0.01 = 167° F = 87°
B	I-C ₂ H ₅	93	F = 58°
B	I(CH ₂) ₂ CH ₃	94	F = 46°
B	I-CH(CH ₃) ₂	87	E ₀ /1.2 = 140° F = 64°

^a M: Makosza, B: Brandstrom.

L'emploi d'halogénures moins réactifs tel que le chlorure d'isopropyle s'est avéré inefficace. En opérant suivant Brandstrom, l'alkylation de 2 par l'iodure de méthyle conduit à un mélange de dérivé mono (64%) et diméthylé (36%).

La difficulté précédente se trouve naturellement levée si l'on part d'un dérivé monosubstitué: on peut alors travailler sans inconvenients avec un excès d'agent alkylant et revenir à la technique peu onéreuse de Makosza. Nous avons illustré cette possibilité avec le bis-diméthylamino α -méthylcyanométhylphosphonate 2' pour la synthèse de phosphonates disubstitués dissymétriques 3'. La réactivité du chloracetonitrile et du chlorure de méthylène surtout est tout à fait surprenante.

Mis à part l'échec avec le chlorure d'isopropyle les résultats rassemblés sur le Tableau 5 montrent clairement l'intérêt synthétique de la méthode du transfert de phase appliquée à cette catégorie de substrats. L'essentiel de ces résultats a été publié dans une note préliminaire.¹²

Etape C; réduction des bis(diméthylamino)-cyanométhylphosphonates

L'hydrogénéation catalytique sur nickel Raney à pression et température ordinaires du phénylacetonitrile et des nitriles aliphatiques donne d'excellents résultats.¹³ Par ce procédé le cyanométhylphosphonate de diéthyle a également été réduit. Nous l'avons utilisé pour transformer les dérivés 3 ou 3' en β -aminophosphonates 4 ou 4'.

Pour R = H, le temps de réaction est de 2 h; il est de quatre heures pour R ≠ H!

Le Tableau 6 rassemble nos résultats. Par cette voie très simple nous obtenons les β -aminophosphonates avec

Tableau 5.

Agent alkylant	3' (%)	Produits
Cl-CH ₂ -Ph	78	F = 82°
Cl-CH ₂ -CH=CH ₂	100	E ₀ /0.2 = 108°
Br-(CH ₂) ₂ -CH ₃	100	E ₀ /0.2 = 115°
Cl-CH ₂ -Cl	89	E ₀ /0.4 = 125° F = 66°
Cl-CH ₂ -CN	97	F = 95°

Tableau 6.

R	R'	4 ou 4' (%)	Produits
H	H	95	$E_b 0.7 = 115^\circ$ F = 25°
Me	H	100	$E_b 0.3 = 110^\circ$
Ph	H	97	$E_b 0.5 = 167^\circ$
Et	H	96	$E_b 0.2 = 103^\circ$
PhCH ₂	H	100	$E_b 0.6 = 176^\circ$ F = 63°
Me	Me	100	$E_b 0.7 = 118^\circ$ F(HCl) ^a = 163°
Et	Et	100	$E_b 0.35 = 121^\circ$
nBu	nBu	100	$E_b 0.5 = 140^\circ$
Me	PhCH ₂	96	F(HCl) ^a = 110°
Me	CH ₂ -CH-CH ₂ ^b	97	$E_b 0.3 = 110^\circ$, F(HCl) ^a = 130°
Me	nBu	92	$E_b 0.15 = 122^\circ$ F = 48°

^a Point de fusion du chlorhydrate.^b L'hydrogénéation catalytique sature le groupe allyle.

des rendements pratiquement quantitatifs et un haut degré de pureté, ce qui permet de les engager directement dans l'étape suivante sans purification.

Etape D: hydrolyse des bis(diméthylamino)- β -amino-éthylphosphonates

La dernière de cette synthèse est aussi simple à mettre en oeuvre que les précédentes; elle consiste à rompre les liaisons phosphore azote en milieu acide. Nous avons utilisé l'acide chlorhydrique 6N porté à 100° pendant plusieurs heures. La précipitation ultérieure des acides β -aminoéthylphosphoniques en milieu eau-éthanol est favorisée par l'addition progressive d'aniline jusqu'à pH 3-4.

Les rendements de l'hydrolyse reportés sur le Tableau 7 sont souvent supérieurs à 60%. Les quelques valeurs plus basses que nous avons enregistrées n'ont pu être améliorées en prolongeant les temps de réaction. L'accumulation de groupes volumineux au voisinage du phosphore tétraédrique peut expliquer les difficultés d'approche de la molécule d'eau:¹⁵ les rendements décroissent régulièrement au fur et à mesure que l'encombrement en α augmente.

À cours de ce travail, nous avons mis au point une méthode simple et pratique d'accès à des acides β -aminoéthylphosphoniques, nouveaux pour la plupart. Des quatre étapes, seule, la première nécessite des précautions particulières; nous l'avons cependant transposée avec succès à l'échelle semi-industrielle.

Les trois autres étapes sont réalisées en milieu protique, l'eau et l'éthanol. La technique par transfert de phase d'une mise au point très simplifiée, peu onéreuse, conduit à des produits de grande pureté avec des rendements élevés. La réduction de la fonction nitrile réalisée dans des conditions douces conduit également à des produits purs. Enfin, l'hydrolyse acide est effectuée sans précautions particulières. Ce bilan nous conduit à proposer la synthèse suivante de l'acide β -aminoéthylphosphonique (AEPA).

PARTIE EXPERIMENTALE

Chaque composé a été identifié par son analyse élémentaire, ses caractéristiques spectroscopiques: spectres IR et RMN ¹H (spectromètre Varian 60A; solvants: CDCl₃, D₂O ou NaOD;

Tableau 7.

R	R'	Temps de réaction ^a (h)	5 ou 5' (%)
H	H	4	75.5
Me	H	18	72
Et	H	20	61
PhCH ₂	H	24	67
Me	Me	24	56
Et	Et	24	34
nBu	nBu	20	70
Me	nBu	20	64.5
Me	PhCH ₂	24	39

^a Le temps de réaction a été prolongé au maximum afin d'obtenir le meilleur rendement.

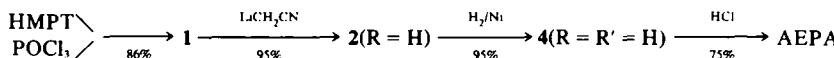
référence interne: TMS) et ses constantes physiques (points de fusion non corrigés, pris sur banc Kofler).

Préparation du bis-diméthylamino cyanométhylphosphonate 2: R = H

La réaction est conduite dans un réacteur de 25 l., en acier inoxydable, à double enveloppe, équipé d'un agitateur mécanique, d'une ampoule isobare, d'un thermomètre et balayé par un courant d'argon sec. On introduit la solution commerciale de *n*-butyllithium (3.5 l; 4.9 moles) dans l'hexane, refroidit à -70°C et ajoute 3.51 moles de THF. L'acétonitrile (0.222 kg; 5.4 moles) en solution dans le THF (4.8 l) est additionné et le mélange agité 1 h à -70°C. 0.420 kg (2.45 moles) de bis(diméthylamino)-chlorophosphate (préparé¹⁶ à partir de HMPT et POCl₃ avec un Rdt de 86%), en solution dans le THF (0.8 l) est ajouté, puis la température du mélange réactionnel est ramenée à 0°C sur une période de 4 h, sous agitation. On hydrolyse avec 1.21 d'eau. La phase aqueuse est extraite au chlorure de méthylène (3 x 1.5 l). Les couches organiques rassemblées sont séchées sur MgSO₄ anhydre et évaporées. Le résidu (pur par RMN; 0.410 kg; Rdt: 95%) est solide. Il recristallise du mélange éther/diméthoxy-éthane (20/1), F = 93°C (cristaux blancs).

Préparation du bis-diméthylamino α méthylcyanométhylphosphonate 2; R = Me

Dans le même réacteur de 25 l contenant la di-isopropylamine (0.330 kg; 3.27 moles) en solution dans le THF (4 l), on ajoute à 0°C le *n*-butyllithium dans l'hexane (2.35 l; 3.29 moles). La solution est agitée 1 h à température ambiante puis refroidie à -60°C. Le propionitrile (0.180 kg; 3.26 moles) en solution dans le THF (0.5 l) est ajouté et le mélange agité 10 min à -60°C. La solution jaune



le rendement global s'établit à 58%.

Tableau 8. Caractéristiques RMN des acides aminophosphoniques

Acide amino-phosphonique	δ (ppm)	J (Hz)
	-CH ₂ -N m 1.7-2.3	-CH ₂ - m 3-3.5
	-CH ₃ d. Dédouble 1.3 $J_{P-CH} = 16.5$ $J_{H-H} = 7$	-CH- m 1.6-2.4 m 2.8-3.4 -CH ₂ -
	-CH ₃ d 1.1 $J_{P-CH} = 15$	-CH ₂ - d 3.1 $J_{P-CH} = 17$
	-C ₂ H ₅ m 0.7-2	-CH ₂ - d 2.9 $J_{P-CH} = 19$
	-CH ₂ -CH-CH ₂ m 2.2-3.5	C ₆ H ₅ s 7.2
	-CH ₂ -CH ₂ m 3-3.6	-C ₂ H ₅ m 0.9-2.2
	-C ₄ H ₉ m 0.8-1.8	-CH ₂ - d 2.7 $J_{P-CH} = 17$
	-CH ₃ d 0.9 $J_{P-CH} = 15$	-CH ₂ -C(CH2-Ph)-CH ₂ m 2.3-3 s 7.3 C ₆ H ₅
	-C ₄ H ₉ m 0.9-1.7 $J_{P-CH} = 15$	-CH ₃ d 1 d 2.9 $J_{P-CH} = 19$

résultante est transférée dans un second réacteur contenant le bis-diméthylaminochlorophosphate (0.278 kg; 1.63 moles) en solution dans le THF (4 l) et refroidi à -60°C. Le mélange réactionnel est réchauffé jusqu'à 0°C sur une période de 1 h, puis à 25°C, maintenu 30 min à cette température, il est hydrolysé ensuite par 0.71 d'eau. La couche aqueuse est extraite au chlorure de méthylène (2 x 1 l). Les phases organiques jointes, séchées sur MgSO₄, sont évaporées. Le résidu, distillé sous pression réduite ($E_{0.07} = 127-135^\circ\text{C}$) donne 0.190 kg de produit pur par RMN (Rdt: 61.5%) qui cristallise lentement. $F = 67^\circ\text{C}$ après recristallisation (éther).

Préparation¹¹ du bis(diméthylamino)- α -isopropyl/cyano-méthylphosphonate, 3; R = 'Pr

Dans un tricôl de 250 ml contenant de l'eau (36 ml), de la soude (1.45; 0.036 mole) et de l'hydroxyde de tétrabutylammonium (TBAH) (9.3 g; 0.036 mole), on ajoute rapidement une solution de

bis(diméthylamino)cyanométhylphosphonate (5.25 g; 0.03 mole) et d'iode d'isopropyle (12.2 g; 0.072 mole) dans le chlorure de méthylène (30 ml). Le mélange hétérogène est agité 30 min à température ambiante puis porté au reflux pendant 30 min. Le milieu réactionnel, refroidi, est extrait, au chlorure de méthylène (2 x 50 ml). Les phases organiques sont séchées et évaporées. Après addition de 100 ml d'éther, l'iode de tétrabutylammonium se sépare, il est filtré et lavé à l'éther (2 x 100 ml). La phase éthérée est évaporée et le résidu, pur par RMN (5.65 g; Rdt: 87%) recristallise du mélange éther/hexane (1.5 l), donnant cristaux blancs hygroscopiques, $F = 64^\circ\text{C}$.

Préparation¹⁰ du bis(diméthylamino)- α -méthyl- α -butyl/cyano-méthylphosphonate 3'; R = Me, R' = nBu

Dans un tricôl de 50 ml, un mélange de bis(diméthylamino)- α -méthylcyanométhylphosphonate (5.7 g; 0.03 mole), de bromure de n-butyle (5.15 g; 0.037 mole), de chlorure de triéthylbenzyl-

ammonium (TEBA) (0.075 g ; 3×10^{-4} mole) et de soude aqueuse à 50% (7.5 ml) est agité vigoureusement, pendant 3 h à température ambiante. Le mélange réactionnel est dilué avec de l'eau (8 ml) puis extrait au chloroforme ($3 \times 25\text{ ml}$). Les extraits séchés, sont évaporés et donnent un liquide jaune, pur par RMN (7.3 g ; 100%). La distillation ($E_{6,0-2} = 115^\circ$) fournit un liquide incolore (6.7 g ; 91.5%).

Préparation du bis(diméthylamino)- α -diéthyl β -aminoéthylphosphonate, 4'; R = Et, R' = Et

Le bis(diméthylamino)- α -diéthylcyanométhylphosphonate (6.9 g ; 0.03 mole), éthanol (40 g), soude (0.07 g ; 1.7×10^{-3} mole) et le nickel de Raney (4.7 g) sont agités ensemble en présence d'hydrogène. Le volume théorique d'hydrogène est absorbé en 4 h à pression et température ordinaires. Après filtration du catalyseur et élimination du solvant, le résidu obtenu est pur par RMN (7 g ; 100%), $E_{6,0-35} = 121-122^\circ$.

Préparation de l'acide α -méthyl β -aminoéthylphosphonique, 5'; R = Me, R' = H

Dans un triclo de 250 ml , on porte au reflux pendant 18 h une solution de chlorhydrate de bis(diméthylamino)- α -méthyl- β -aminoéthylphosphonate (2.3 g ; 0.01 mole) dans 120 ml d'HCl 6N. L'acide est chassé sous vide et le résidu lavé plusieurs fois à l'eau, puis repris par un mélange eau/éthanol (1/1). L'addition de quelques gouttes d'aniline favorise la précipitation de l'acide qui est essoré et séché (1 g ; Rdt: 72%). Il est recristallisé dans le mélange eau/éthanol (1/1), $F = 260^\circ$.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹M. I. Kabachnik, T. Y. Medved', N. M. Dyatlova, O. G. Arkhipova et M. V. Rudomino, *Russ. Chem. Rev.* **37**, 503 (1968).
- ²L. D. Quin, *Topics in Phosphorus Chemistry*, Vol. 4, p. 23. Grayson & Griffith, New York (1966).
- ³J. Finkelstein, *J. Am. Chem. Soc.* **68**, 2397 (1946); V. Chavanne, *C.R. Acad. Sci. Paris* **224**, 406 (1947); G. M. Kosolapoff, *J. Am. Chem. Soc.* **69**, 2112 (1947); A. Carayon-Gentil, P. Savignac, T. N. Thanh et P. Chabrier, *Bull. Soc. chim. Biol.* **49**, 873 (1967); J. Barycki, P. Mastalerz et M. Soroka, *Tetrahedron Letters* 3147 (1970); A. F. Isbell, J. P. Berry et L. W. Tansey, *J. Org. Chem.* **37**, 4399 (1972); M. Kiyoshi et I. Tsugihiro, *Brev. Japan* 7,246,574 (1972), *Chem. Abstr.* **78**, 72363d (1973).
- ⁴E. M. Kaiser et C. R. Hauser, *J. Org. Chem.* **33**, 3402 (1968).
- ⁵D. S. Watt, *Tetrahedron Letters* 707 (1974).
- ⁶M. Makosza, *Tetrahedron* **24**, 175 (1968).
- ⁷M. Kirilov, D. Ivanov, G. Petrov et G. Golemchinski, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3053 (1973).
- ⁸A. N. Pudovik et N. M. Lebedeva, *Zhur. Obshch. Khim.* **25**, 2235 (1955), *Chem. Abstr.* **50**, 9280d (1956); M. Kirilov et G. Petrov, *Chem. Ber.* **104**, 3073 (1971); G. Petrov, I. Velinov et M. Kirilov, *Monatsh. Chem.* **104**, 1301 (1973); V. Lachkova et M. Kirilov, *Ann. Chem.* 496 (1974); G. Lavielle et D. Reisdorf, *C.R. Acad. Sci. Paris* **272C**, 100 (1971); G. Sturtz, *Les phosphonates en synthèse organique*, Edit. CNRS, Paris (1969), p. 217; G. Sturtz, G. Lavielle et H. Normant, *Chem. Ztg.* 503 (1972); D. Ivanov, G. Vassilev et I. Panatov, *Synthesis* 83 (1975).
- ⁹J. Dockx, *Synthesis* 441 (1973); E. V. Dehmlov, *Angew. Chem. Internat. Edit.* **13**, 170 (1974).
- ¹⁰M. Makosza, B. Serafin et T. Urbanski, *Chim. Ind.* **93**, 537 (1965) et références citées; M. Makosza et al., *Reactions of Organic Anions*, articles II à LIV, publiés dans *Roczn. Chem.* de 1965 à 1975; M. Makosza, *Tetrahedron Letters* 673 (1969); M. Makosza et M. Fedorynski, *Synthesis* 274 (1974).
- ¹¹A. Brandstrom et U. Junggren, *Tetrahedron Letters* 473 (1972) et références citées.
- ¹²J. Blanchard, N. Collignon, P. Savignac et H. Normant, *Synthesis* (sous presse).
- ¹³M. Fluchaire et F. Chambret, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 22 (1944); F. E. Gould, G. S. Johnson et A. F. Ferris, *J. Org. Chem.* **25**, 1658 (1960).
- ¹⁴A. W. Garrison et C. E. Boozer, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 3486 (1968).
- ¹⁵P. Haake et T. Kiozumi, *Tetrahedron Letters* 4845 (1970).
- ¹⁶P. Lester, *Brev. U.S.* 2,678,335 (1954); *Chem. Abstr.* **49**, 6300g (1955).