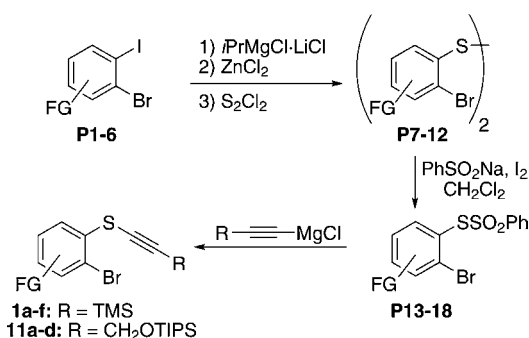


Synthese von funktionalisierten Benzo[*b*]thiophenen durch intramolekulare Kupfer-katalysierte Carbomagnesierung von Alkynyl-(aryl)thioethern**

Thomas Kunz und Paul Knochel*

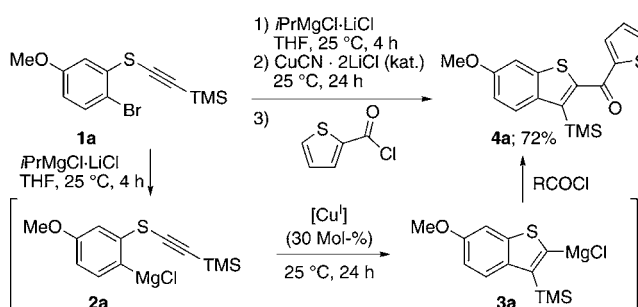
Die Synthese von funktionalisierten Heterocyclen ist ein wichtiges Thema innerhalb der organischen Synthesechemie.^[1] Diverse Methoden für den Aufbau von Indolen, Benzofuranen, Benzothiophenen und weiteren anellierten Verbindungen basieren auf Cyclisierungsreaktionen,^[2] darunter Metallierungen,^[2b,3] Gold-katalysierte Reaktionen,^[2a,4] Kupfer-vermittelte Halocyclisierungen^[5] und Palladium-katalysierte Iodocyclisierungen.^[2d,6,7]

Von besonderem Interesse sind Benzo[*b*]thiophene,^[8] da diese oft Teil biologisch aktiver Verbindungen (z. B. Raloxifen)^[9] oder potentieller Pharmazeutika^[10] sind und darüber hinaus auch in der Materialchemie Verwendung finden.^[11] Larock und Mitarbeiter beschrieben kürzlich eine Pd-katalysierte Iodocyclisierung zum Aufbau von oligomeren Benzo[*b*]thiophenen.^[12] Lautens und Mitarbeiter berichteten über eine neue Tandemreaktion, die aus einer intramolekularen S-Vinylierung und einer nachfolgenden intermolekularen C-C-Verknüpfung besteht.^[13] Mit Blick darauf, dass *ortho*-Alkynylthiophenole nicht durch Sonogashira-Kupplung zugänglich sind,^[14] entwickelten wir eine durch Metallierung herbeigeführte Cyclisierung von Alkynyl(aryl)thioethern. Deren Synthese verläuft über drei einfache Stufen ausgehend von den entsprechenden 1,2-Bromiodarenen (Schema 1).^[15]



Scheme 1. Herstellung der Alkynyl(aryl)thioether **1** und **11**. FG = funktionelle Gruppe, TMS = Trimethylsilyl, TIPS = Triisopropylsilyl.

Wir berichten hier über eine milde und allgemeine Methode zur Herstellung von funktionalisierten Benzo[*b*]thiophenen und Benzo[*b*]thieno[2,3-*d*]thiophenen durch intramolekulare Carbocuprierung^[16,17] ausgehend von Alkynyl-(aryl)thioethern. Die Zugabe von *i*PrMgCl·LiCl^[18] zu Thioether **1a** führt zum entsprechenden Magnesium-Reagens **2a** (25 °C, 4 h, > 95 % Umsatz; Schema 2). In Gegenwart katalytischer Mengen CuCN·2LiCl^[19] (30 Mol-%) wird eine saubere Cyclisierung zur magnesierten Verbindung **3a** beobachtet (25 °C, 24 h).^[20] Eine nachfolgende Acylierungsreaktion mit 2-Thiophencarbonsäurechlorid (0.9 Äquiv.) ergibt das polyfunktionalisierte Benzothiophen **4a** in 72 % Ausbeute. Ebenso konnte mit 4-Chlorbenzoylchlorid das acylierte Benzothiophen **4b** in 80 % Ausbeute isoliert werden (Tabelle 1, Eintrag 1). Mehrere funktionalisierte Alkynyl-(aryl)thioether (**1b–e**) mit einer geschützten Hydroxygruppe (**1b**), einem Chlor- (**1c**), Cyano- (**1d**) oder Ester-Substituenten (**1e**) konnten unter ähnlichen Bedingungen cyclisiert werden. Die dabei gebildeten Mg-Reagentien wurden acyliert oder allyliert und ergaben die polyfunktionellen Benzothiophene (**4b–j**) in 71–91 % Ausbeute (Tabelle 1, Einträge 2–9).



Scheme 2. Herstellung von Benzo[*b*]thiophenen durch Kupfer-katalysierte Carbomagnesierung von Alkynyl(aryl)thioethern **1**.

Im Falle des Cyano-substituierten Thioethers (**1d**) wurde der Br/Mg-Austausch mit *i*PrMgCl·LiCl bei 0 °C (1 h) durchgeführt. Bei dem empfindlicheren Ester-substituierten Thioether (**1e**) fand dieser Austausch bei –25 °C (1 h) statt. Da die Cyclisierung bei dieser Temperatur sehr langsam voranschreitet, höhere Temperaturen (> 0 °C) aber zu Nebenreaktionen führen, wurde in diesem Fall CuCN·2LiCl in stöchiometrischen Mengen zugegeben. Mikrowellenbestrahlung (50 °C, max. 100 W) ermöglichte dann die vollständige Cyclisierung innerhalb 1 h (Tabelle 1, Einträge 8 und 9). Der

[*] M. Sc. T. Kunz, Prof. Dr. P. Knochel
Ludwig Maximilians-Universität München, Department Chemie
Butenandtstraße 5–13, Haus F, 81377 München (Deutschland)
E-Mail: paul.knochel@cup.uni-muenchen.de

[**] Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie und dem European Research Council (ERC) für finanzielle Unterstützung sowie der BASF SE und der Chemetall GmbH für großzügige Chemikalienspenden.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201106734> zu finden.

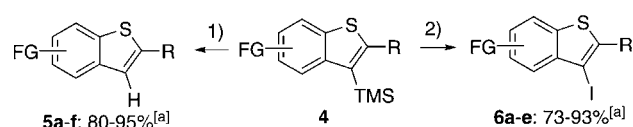
Tabelle 1: Synthese von funktionalisierten Benzothiophenen **4** durch Kupfer-katalysierte Carbomagnesierung und nachfolgende Reaktion mit Elektrophilen.^[a]

Eintrag	Substrat ^[b]	Produkt, Ausbeute ^[c]
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		

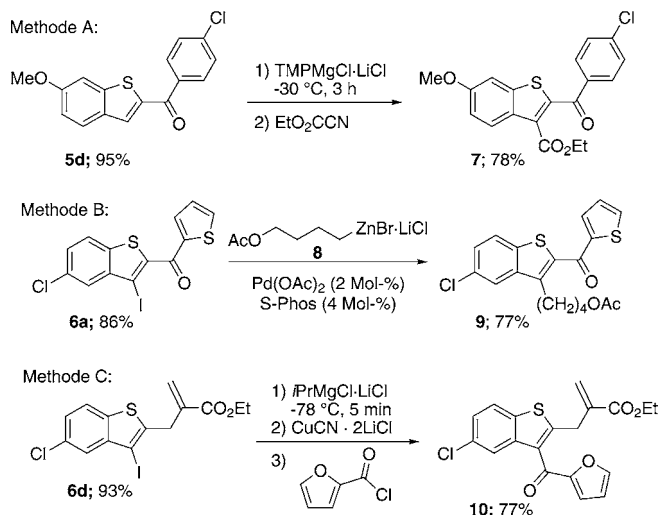
[a] 0.9 Äquiv. Elektrophil wurden verwendet. [b] Genaue Reaktionsbedingungen sind in den Hintergrundinformationen angegeben. [c] Ausbeuten der isolierten, analytisch reinen Produkte.

tert-Buylester wurde deshalb verwendet, weil bei Methyl- und Ethylestern eine konkurrierende Addition von *i*PrMgCl·LiCl an die Estergruppe beobachtet wurde.

Die TMS-substituierten Benzothiophene **4** können leicht in die desilylierten Produkte **5** (Bu₄NF (1.5 Äquiv.), THF, 25 °C, 1 h) oder die 3-Iodobenzothiophene **6** (ICl (1.1 Äquiv.), CH₂Cl₂, 0 °C, 5 min)^[21] überführt werden (Schema 3). Die Heterocyclen **5** und **6** sind präparativ wertvolle Zwischenstufen und können durch drei allgemeine Reaktionstypen



Schema 3. Umwandlung der TMS-substituierten Benzo[*b*]thiophene **4**. 1) Bu₄NF, THF, 25 °C, 1 h; 2) ICl, CH₂Cl₂, 0 °C, 5 min. [a] Alle Verbindungen vom Typ **5** und **6** sind in den Hintergrundinformationen beschrieben.



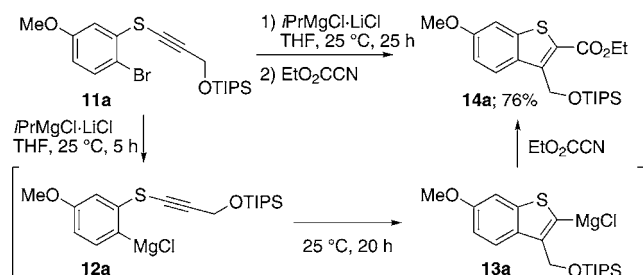
Schema 4. Weitere Funktionalisierung der Benzo[*b*]thiophene vom Typ **5** und **6**.

weiter funktionalisiert werden (Schema 4): direkte Magnesierung (Methode A), Negishi-Kreuzkupplung (Methode B) oder I/Mg-Austausch (Methode C).

Nach Deprotonierung des Benzothiophens **5e** mit TMPMgCl·LiCl^[22] (−30 °C, 3 h, TMP = 2,2,6,6-Tetramethylpiperidyl) und nachfolgender Reaktion mit Ethylcyanoformiat konnte das 2,3-disubstituierte Benzothiophen **7** in 78 % Ausbeute isoliert werden (Methode A, Schema 4). Dabei dient die Carbonylgruppe als dirigierende Gruppe,^[23] und die Metallierung erfolgt regioselektiv an Position 3 des Benzo[*b*]thiophens. Nach der zweiten Methode wurde das heterocyclische Iodid **6a** in einer Pd-katalysierten^[24] Negishi-Kreuzkupplung^[25] mit 4-Acetoxybutylzinkbromid^[26] **8** (25 °C, 1 h) in das polyfunktionalisierte Benzothiophen **9** in 77 % Ausbeute überführt (Methode B). Die dritte Umwandlung umfasst einen I/Mg-Austausch am Iodid **6d** mit *i*PrMgCl·LiCl (−78 °C, 5 min). Die nachfolgende Kupfer(I)-katalysierte Acylierung mit 2-Furancarboxylchlorid ergab das Benzothiophen **10** in 77 % Ausbeute (Methode C). Diese Magnesierung mittels I/Mg-Austausch ist komplementär zur Deprotonierung mit TMPMgCl·LiCl (Methode A) und ist vor allem dann relevant, wenn eine direkte Deprotonierung aufgrund von Problemen der Chemo- und/oder Regioselektivität nicht angewendet werden kann.

Die Dreifachbindung von Substraten mit propargylier Gruppe ist gegenüber Carbometallierungen aktiviert,^[16,17] weshalb die Cyclisierung ohne Zugabe eines Kupferkatalysators erfolgt. So lieferte die Reaktion des Thioethers **11a** mit *i*PrMgCl·LiCl (1.1 Äquiv., 25 °C, 5 h) das Magnesiumreagens **12a**, das nach Ringschluss (25 °C, 20 h) zum Mg-Intermediat

13a führte. Nach Carboxylierung mit Ethylcyanoformiat wurde das Benzothiophen **14a** in 76% Ausbeute erhalten (Schema 5).



Schema 5. Herstellung von Benzo[*b*]thiophenen durch Cyclisierung von geschützten Hydroxymethyl-substituierten Alkynyl(aryl)thioethern.

In ähnlicher Weise konnten durch Cu-katalysierte Acylierungen oder Pd-katalysierte Kreuzkupplungen die Benzothiophene **14b–d** in 74–87% Ausbeute erhalten werden (Tabelle 2, Einträge 1–3). Die Cyclisierung des Ester-substituierten Arens **11c** wird bei tieferer Temperatur durchgeführt (–5 bis 0 °C, 52 h), um der Zersetzung der empfindlichen Zwischenstufe entgegenzuwirken. Das Benzothiophen **14e** wurde in 78% Ausbeute isoliert (Eintrag 4).

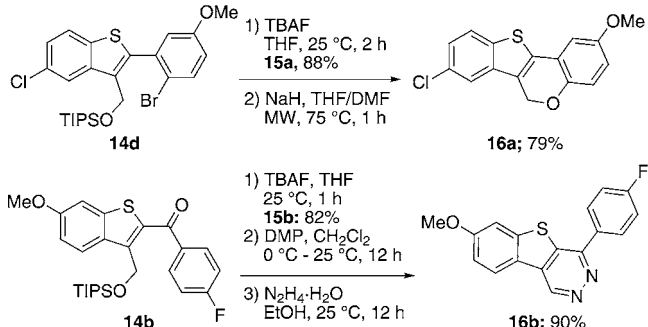
Die benzyliche Hydroxygruppe der Benzothiophene **14** wurde weiter genutzt, um neue Heterocyclengerüste aufzubauen. Desilylierung von **14d** (Bu_4NF (1.5 Äquiv.), THF, 25 °C, 2 h, **15a**, 88%), Deprotonierung des freien Alkohols

Tabelle 2: Synthese von funktionalisierten Benzothiophenen **14** durch Carbomagnesierung von Alkynyl(aryl)thioethern **11** und nachfolgende Reaktion mit Elektrophilen.^[a]

Eintrag	Substrat ^[b]	Produkt, Ausbeute ^[c]
1		 14b , 74%
2	11a	 14c , 87%
3		 14d , 75%
4		 14e , 78%

[a] 0.9 Äquiv. Elektrophil wurden verwendet. dba = Dibenzyldienacetone, tfp = Tri(2-furyl)phosphan. [b] Genaue Reaktionsbedingungen sind in den Hintergrundinformationen angegeben. [c] Ausbeuten der isolierten, analytisch reinen Produkte.

(NaH (2 Äquiv.), THF/DMF, 25 °C, 2 h) und schließlich nukleophile aromatische Substitution unter Mikrowellenbestrahlung (75 °C, max. 150 W, 2 h) führten zum Thieno[3,2-*c*]chromen **16a** in 79% Ausbeute (Schema 6). Der entschützte benzyliche Alkohol **15b** wurde mit Dess-Martin-

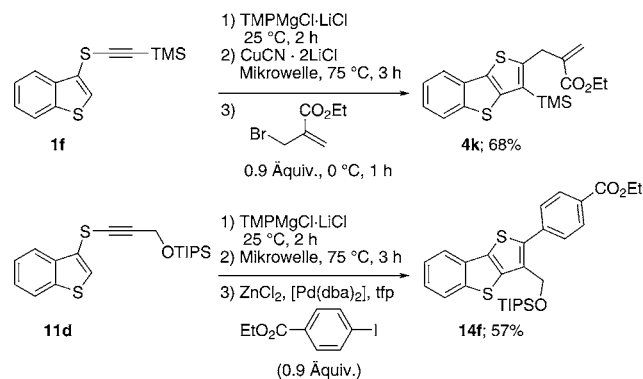


Schema 6. Intramolekulare aromatische Substitution zur Herstellung neuer Heterocyclengerüste. TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid, DMP = Dess-Martin-Periodinan.

Periodinan (2 Äquiv, CH_2Cl_2 , 0 °C, 12 h) zum Aldehyd oxidiert, und Kondensation mit Hydrazinhydrat (3 Äquiv., EtOH, 25 °C, 12 h) ergab das Thieno[2,3-*d*]pyridazin **16b** in 90% Ausbeute (Schema 6).

Die Methode konnte auf die Herstellung von Benzothiophenothiophenen erweitert werden. So wurde das Ethinylbenzothiophen **1f** leicht mit TMPMgCl-LiCl (25 °C, 2 h) metalliert. Der Ringschluss ist hier anspruchsvoller, da ein fünfgliedriger Ring an einem bestehenden Fünfring aufgebaut wird, was gegenüber einem sechsgliedrigen Ring benachteiligt ist. Die Umsetzung kann mit katalytischen Mengen $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$ (30 Mol-%) und Mikrowellenbestrahlung (75 °C, max. 200 W, 3 h) erreicht werden, und dementsprechend ergab die Cu^I -katalysierte Allylierung mit Ethyl(2-bromomethyl)acrylat^[27] das Benzo[*b*]thieno[3,2-*d*]thiophen **4k** in 68% Ausbeute (Schema 7). Wie zu erwarten, cyclisierte die aktivierte Verbindung **11d** auch in Abwesenheit des Cu-Katalysators unter sonst gleichen Bedingungen. Nach Transmetallierung mit ZnCl_2 und Pd-katalysierter Kreuzkupplung mit 4-Iodethylbenzoat wurde das funktionalisierte Benzothiophenothiophen **14f** in 57% Ausbeute isoliert.

Zusammenfassend haben wir eine neue intramolekulare Kupfer-katalysierte Carbomagnesierungsmethode vorge-



Schema 7. Funktionalisierte Benzo[*b*]thieno[2,3-*d*]thiophene durch Carbomagnesierung und folgende Reaktion mit Elektrophilen.

stellt, die die Herstellung von magnesierten Benzothiophenen aus Alkynyl(aryl)thioethern ermöglicht. Weitere Reaktionen mit verschiedenen Elektrophilen bieten Zugang zu hochfunktionalisierten Benzo[2,3-*b*]thiophenen und Benzo[*b*]thieno[2,3-*d*]thiophenen in sehr guten Ausbeuten. Die Methode toleriert eine Vielzahl an funktionellen Gruppen, und die weitere Derivatisierung der Cyclisierungsprodukte führt zu verschiedensten Benzothiophenderivaten und neuen heterocyclischen Verbindungen.

Eingegangen am 22. September 2011,
veränderte Fassung am 25. November 2011
Online veröffentlicht am 17. Januar 2012

Stichwörter: Benzo[*b*]thiophene · Carbomagnesierungen · Cyclisierungen · Heterocyclensynthese · Kupfer-Katalyse

- [1] J. Alvarez-Builla, J. J. Vaquero, J. Barluenga in *Modern Heterocyclic Chemistry* (Hrsg.: J. Alvarez-Builla, J. J. Vaquero, J. Barluenga), Wiley-VCH, Weinheim, **2011**.
- [2] a) Y. Zhang, J. P. Donahue, C.-J. Li, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 627; b) M. Nakamura, L. Ilies, S. Otsubo, E. Nakamura, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2803; c) Y. Zhang, J. W. Herndon, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4177; d) K. O. Hessian, B. L. Flynn, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4377; e) J. Barluenga, M. Trincado, E. Rubio, J. M. González, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2508; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2406; f) D. Yue, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1905; g) R. C. Larock, D. Yue, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6011; h) D. Fischer, H. Tomeba, N. K. Pahadi, N. T. Patil, Y. Yamamoto, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4848; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4764; i) M. Kienle, A. J. Wagner, C. Dunst, P. Knochel, *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 517.
- [3] R. Sanz, V. Guilarte, E. Hernando, A. M. Sanjuán, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7443.
- [4] I. Nakamura, T. Sato, Y. Yamamoto, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4585; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4473.
- [5] W.-D. Lu, M.-J. Wu, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 356.
- [6] a) F. Manarin, J. A. Roehrs, R. M. Gay, R. Brandão, P. H. Meneses, C. W. Nogueira, G. Zeni, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2153; b) B. L. Flynn, P. Verdier-Pinard, E. Hamel, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 651; c) B. L. Flynn, G. P. Flynn, E. Hamel, M. K. Jung, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2341.
- [7] Übersichtsartikel: a) I. Nakamura, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2127–2198; b) G. Zeni, R. C. Larock, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2285–2309; c) G. Battistuzzi, S. Cacchi, G. Fabrizi, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2671–2681.
- [8] Übersichtsartikel über S-substituierte aromatische Systeme und S-Heterocyclen: M. Gingras, J.-C. Raimundo, Y. M. Chabre, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1718; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1686.
- [9] a) Z. Qin, I. Kasrati, E. P. Chandrasena, H. Liu, P. Yao, P. A. Petukhov, J. L. Bolton, G. R. J. Thatcher, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 2682; b) A. D. Palkowitz, A. L. Glasebrook, K. J. Thrascher, K. L. Hauser, L. L. Short, D. L. Phillip, B. S. Muehl, M. Sato, P. K. Shetler, G. J. Cullinan, T. R. Pell, H. U. Bryant, *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1407; c) Z. Chen, V. P. Mocharla, J. M. Farmer, G. R. Pettit, E. Hamel, K. G. Pinney, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8811.
- [10] a) M.-J. R. P. Queiroz, R. C. Calhelha, L. A. Vale-Silva, E. Pinto, M. Sao-José Nascimento, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 1893; b) K. G. Pinney, A. D. Bounds, K. M. Dingeman, V. P. Mocharla, G. R. Pettit, R. Bai, E. Hamel, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1081; c) C. D. Jones, M. G. Jevnikar, A. J. Pike, M. K. Peters, L. J. Black, A. R. Thompson, J. F. Falcone, J. A. Clemes, *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 1057.
- [11] a) I. McCulloch, M. Heeney, M. L. Chabinyc, D. DeLongchamp, R. J. Kline, M. Cölle, W. Duffy, D. Fischer, D. Gundlach, B. Hamadani, R. Hamilton, L. Richter, A. Salleo, M. Shkunov, D. Sparrowe, S. Tierney, W. Zhang, *Adv. Mater.* **2009**, *21*, 1091; Übersichtsartikel: b) T. Y. Zhang, J. O'Toole, C. S. Proctor, *Sulfur Rep.* **1999**, *22*, 1.
- [12] S. Mehta, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1652.
- [13] C. S. Bryan, J. A. Braunger, M. Lautens, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 7198; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7064.
- [14] A. M. Malte, C. E. Castro, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 6770.
- [15] Alkynyl(aryl)thioether vom Typ **1** und **11** wurden in drei einfachen Stufen aus den entsprechenden 1,2-Bromiodarenen hergestellt. Für genaue experimentelle Vorschriften siehe die Hintergrundinformationen.
- [16] a) J. P. Das, H. Chechik, I. Marek, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 128; b) A. Abramovitch, I. Marek, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4924; c) I. Marek, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7460. Übersichtsartikel über Carbocuprierungen: d) J. F. Normant, A. Alexakis, *Synthesis* **1981**, 841; e) A. Basheer, I. Marek, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, DOI: 10.3762/bjoc.6.77.
- [17] N. Chinkov, D. Tene, I. Marek in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2. Aufl. (Hrsg.: F. Diederich, A. de Meijere), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [18] a) A. Krasovskiy, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3396; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3333; b) A. Krasovskiy, B. F. Straub, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 165; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 159.
- [19] P. Knochel, M. C. P. Yeh, S. C. Berk, J. Talbert, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2390.
- [20] Ohne Kupfersalz wurde keine Cyclisierung beobachtet.
- [21] Z. Bo, A. D. Schlüter, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5327.
- [22] a) A. Krasovskiy, V. Krasovskaya, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3024; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2958; b) W. Lin, O. Baron, P. Knochel, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5673; c) M. Mosrin, P. Knochel, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2497; d) F. M. Piller, P. Knochel, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 445.
- [23] a) T. Macklin, V. Snieckus in *Handbook of C-H Transformations* (Hrsg.: G. Dyker), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**, S. 106; b) C. G. Hartung, V. Snieckus in *Modern Arene Chemistry* (Hrsg.: D. Astruc), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, S. 330.
- [24] S-Phos oder Tri-2-furylphosphan wurden als Liganden verwendet; siehe Hintergrundinformationen und: a) T. E. Barder, S. D. Walker, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4685; b) V. Farina, S. R. Baker, D. A. Benigni, C. Sapi- no, Jr., *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5739.
- [25] a) E. Negishi, A. O. King, N. Okukado, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821; b) E. Negishi, L. F. Valente, M. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3298; c) E. Negishi, *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340; d) X. Zeng, M. Quian, Q. Hu, E. Negishi, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2309; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2259; e) K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4373; f) K. Tamao, *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 23; g) G. Wang, N. Yin, E. Negishi, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 4118; h) E. Negishi, X. Zeng, Z. Tan, M. Qian, Q. Hu, Z. Huang in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2. Aufl. (Hrsg.: A. de Meijere, F. Diederich), Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, S. 815–877.
- [26] a) A. Krasovskiy, V. Malakhov, A. Gavryushin, P. Knochel, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6186; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6040; b) T. D. Blümke, F. M. Piller, P. Knochel, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4082.
- [27] J. Villieras, M. Rambaud, *Synthesis* **1982**, 924.