

Kurze Mitteilungen

Maximalumfang: 6 Schreibmaschinenseiten (alles inbegriffen). Bis zum 10. des Monats bei der Redaktion eingehende Manuskripte können günstigenfalls am 15. des folgenden Monats veröffentlicht werden.

Synthese von neuen Carotinoid-Glycosylestern*

Hanspeter Pfander**, Raymond Dumont*** und Manfred Läderach****

Institut für organische Chemie, Universität Bern

Summary

β -D-Galactosyl-8'-apo- β -carotene-8'-oate, crocetin-di-(β -D-galactosyl)-ester and β -D-maltosyl-8'-apo- β -carotene-8'-oate were regio- and stereoselectively synthesised in high yields from the corresponding imidazolidines or triazolides and unprotected carbohydrate according to the method described earlier [3, 5].

1. Einleitung

Im Rahmen unserer Untersuchungen über Carotinoid-glycosylester haben wir die Isolierung von vier neuen Glycosylestern von Crocetin aus Safran (*Crocus sativus*

L.) beschrieben [1, 2]. In der Folge wandten wir uns der Synthese dieser Verbindungen zu, wobei als erstes Pigment der Crocetin-di-(β -D-glucosyl)-ester dargestellt wurde [3]. Für die Synthese dieses Glucosylesters wurden Crocetin-di-imidazolid resp. Crocetin-di-triazolid mit ungeschützter β -D-Glucose in Pyridin als Lösungsmittel und in Anwesenheit einer Base als Katalysator zur Reaktion gebracht. Dabei zeigte sich, dass unter den gewählten Bedingungen eine regio- und stereoselektive Veresterung am anomeren C(1) der Glucose stattfindet. Der Hauptvorteil dieser selektiven Glucosylierungsreaktion besteht in der Tatsache, dass dabei auf Schutzgruppen am Kohlenhydrat verzichtet werden kann.

Da die Glycosylester eine recht häufig verbreitete Naturstoffklasse [4] darstellen, untersuchen wir zur Zeit die Grenzen und Möglichkeiten der von uns beschrie-

* Eingegangen am 8. November 1979.

5. Mitteilung über Carotinoid-glycosylester

4. Mitteilung [5].

** Dr. H. Pfander, Institut für organische Chemie der Universität Bern, Freiestrasse 3, CH-3012 Bern

*** Teil der geplanten Lizentiatsarbeit

**** Teil der geplanten Dissertation

benen neuen Glycosylierungsmethode. Als erstes konnten wir dabei zeigen, dass die Reaktion allgemein für die Darstellung der Glucosylester von Polyencarbon-säuren geeignet ist. 8'-Apo- β -carotin-8'-säure und Vitamin A-säure konnten unter den beschriebenen Bedingungen in guten Ausbeuten regio- und stereoselektiv in die entsprechenden β -D-Glucosylester übergeführt werden [5]. Da dabei die Wasserlöslichkeit des Carotinoides resp. der Vitamin A-säure wesentlich erhöht wird, könnte dies für die Lebensmittelchemie oder für die therapeutische Anwendung der Retinoidsäuren von Wichtigkeit sein.

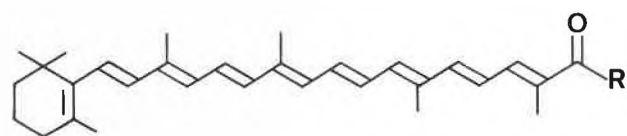
In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob neben der Glucose auch andere Kohlenhydrate für die beschriebene Methode eingesetzt werden können. Da Galactosylester in der Natur vorkommen, wurde als weiteres Monosaccharid die Galactose gewählt. Im Hinblick auf die Synthese des Crocins wurde auch ein Dissaccharid untersucht, wobei wegen der leichten Zugänglichkeit Maltose gewählt wurde.

2. Resultate und Diskussion

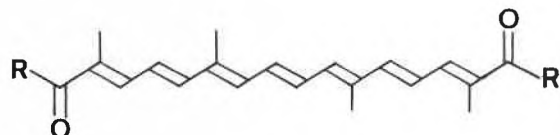
2.1. Galactosylester von Crocetin und 8'-Apo- β -carotin-8'-säure

8'-Apo- β -carotin-8'-säure- β -D-galactosylester (III) konnte durch Umsetzung von β -D-Galactose und 8'-Apo- β -carotin-8'-säure-imidazolid (I) resp. 8'-Apo- β -carotin-8'-säure-1,2,4-triazolid (II) in Pyridin als Lösungsmittel und Natriumhydrid als Katalysator hergestellt werden. Die analoge Umsetzung der Crocetinazolide (V) resp. (VI) lieferte den Crocetin-di-(β -D-galactosyl)-ester (VII). Die spektroskopischen Daten der beiden Galactosylester sind mit den postulierten Strukturen völlig im Einklang. Die UV./VIS.-, IR- und Massenspektren zeigen im Vergleich zu den früher beschriebenen Glucosylestern erwartungsgemäss keine charakteristischen Unterschiede. Im 270-MHz- ^1H -NMR-Spektrum beweisen das Dublett bei 5,39 ppm und eine Kopplungskonstante von $J = 8\text{ Hz}$ und das Multiplett bei 4,67 ppm, welches dem Hydroxylproton der primären Hydroxylgruppe am C(6) zugeordnet werden kann, die β -D-Verknüpfungen der Galactose über das C(1)-Atom. Das Fehlen eines Signals bei ca. 6,0 ppm [4] beweist die ausschliessliche β -Verknüpfung. Die äquatoriale Lage des H-C(4) in der Galactose widerspiegelt sich in der Verschiebung des Signals nach tieferem Feld im Vergleich zu Glucose (3,7 ppm gegenüber 3,2 ppm). Die axiale Lage des Hydroxylprotons am C(4) bewirkt im Vergleich zur Glucose eine Verschiebung der Signallage nach höherem Feld um ca. 0,5 ppm (4,58 resp. 5,03 ppm), so dass bei der Galactose die Hydroxylgruppe am C(4) oberhalb derjenigen am C(6) erscheint.

Wie bereits bei den entsprechenden Glucosylestern beobachtet, zeigte sich auch bei den dargestellten Galactosylestern, dass die Methode via Triazolide im allgemeinen kürzere Reaktionszeiten und höhere Ausbeuten liefert.



A

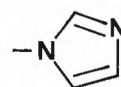


B

R

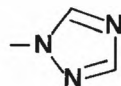
A

B



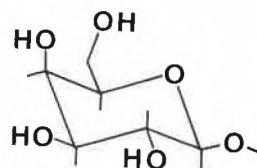
I

V



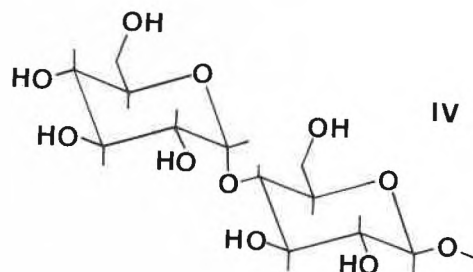
II

VI



III

VII



IV

2.2. 8'-Apo- β -carotin-8'-säure-maltosylester (IV)

Der β -D-Maltosylester der 8'-Apo- β -carotin-8'-säure konnte unter den beschriebenen Bedingungen durch Umsetzung von β -D-Maltose Monohydrat sowohl mit dem Imidazolid (I), als auch mit dem Triazolid (II) in einer Ausbeute von 75 % dargestellt werden. Die stereo- und regioselective Veresterung wird durch das 270 MHz- ^1H -NMR bewiesen. Die Protonen der beiden

freien primären Hydroxylgruppen der Maltose erscheinen als Triplette bei 4,60 und 4,66 ppm ($J = 6$ Hz), während das Signal bei 5,52 ppm mit einer Kopplungskonstanten von $J = 8$ Hz auf die β -D-Verknüpfung der Maltose hinweist. Dass dabei ausschliesslich eine β -Verknüpfung vorliegt wird durch das Fehlen eines Signals um 6,0 ppm [4] bewiesen.

Die vorliegende Arbeit hat ergeben, dass die von uns entwickelte Methode zur stereo- und regioselektiven Veresterung von freien Kohlenhydraten mit Hilfe von Säureazoliden neben Glucose auch für Galactose und, was im Hinblick auf die Erhöhung der Wasserlöslichkeit von besonderer Wichtigkeit erscheint, für Maltose angewendet werden kann. Damit ist die Anwendungsbreite der beschriebenen Methode stark erweitert worden.

3. Experimenteller Teil

Die allgemeinen Arbeitsbedingungen und die technischen Daten der verwendeten Geräte wurden in [3] beschrieben. Crocetin und 8'-Apo- β -carotin-8'-säure-äthylester wurden uns freundlicherweise von der Firma F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel, zur Verfügung gestellt. Die Darstellung der Azolide wurde in [3] und [5] beschrieben. Zur Herstellung von β -D-Galactose und β -D-Maltose-Monohydrat wurde die Vorschrift von [6] modifiziert [siehe auch 7].

3.1. 8'-Apo- β -carotin-8'-säure- β -D-galactosylester (III)

a) Via 8'-Apo- β -carotin-8'-säure-imidazolid (I): 221.2 mg (0.46 mMol) 8'-Apo- β -carotin-8'-säure-imidazolid, 224.7 mg (1.25 mMol) β -D-Galactose und eine Spatelspitze in Petroläther gewaschene Natriumhydrid-Dispersion wurden mit 30 ml trockenem Pyridin versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach ungefähr 2 Stunden hatte sich die schwarze Aufschlammung in eine tiefrote Lösung verwandelt. Nach einer Reaktionszeit von 14 Stunden wurde zwischen Butanol-(1) und Phosphatpuffer pH7 verteilt, die Butanolphase viermal mit Wasser gewaschen und azeotrop mit Wasser eingedampft. Der Rückstand wurde in Äthanol/Aceton gelöst und zwischen Petroläther/Toluol (1:1) und Methanol (90 %) verteilt, wobei der 8'-Apo- β -carotin-8'-säure- β -D-galactosylester in die Methanolphase überging. Nach dem Eindampfen wurde aus Äthanol/Aceton kristallisiert. Ausbeute 178.4 mg (30 %).

b) Via 8'-Apo- β -carotin-8'-säure-1,2,4-triazolid (II): 302.4 mg (0.63 mMol) 8'-Apo- β -carotin-8'-säure-1,2,4-triazolid, 500.2 mg (2.78 mMol) β -D-Galactose und eine Spatelspitze in Petroläther gewaschene Natriumhydrid-Dispersion wurden mit 30 ml trockenem Pyridin versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach ungefähr einer halben Stunde hatte sich die schwarze Aufschlammung in eine tiefrote Lösung verwandelt. Nach 14 Stunden wurde wie unter a) aufgearbeitet. Ausbeute: 226 mg (60.8 %). – Smp.: 160 °d. – UV./VIS. (EtOH, log ϵ): 450 (4.99). – IR (KBr): 973 s, 1076 s, 1235 s, 1277 s, 1530 m, 1575 m, 1617 m, 1692 s, 2940 s, 3440 s. – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6): 1.01 (s, 6H, $\text{H}_3\text{C}(16)$ und $\text{H}_3\text{C}(17)$); 1.41–1.47 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}(2)$); 1.48–1.62 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}(3)$); 1.69 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}(18)$); 1.85–2.07 (m, 14H, $\text{H}_2\text{C}(4)$, $\text{H}_2\text{C}(19)$, $\text{H}_2\text{C}(19')$, $\text{H}_2\text{C}(20)$ und $\text{H}_2\text{C}(20')$); 3.36–3.62 (m, 5H, H-C(2), H-C(3), H-C(5), $\text{H}_2\text{C}(6)$ des Galactoserests); 3.69 (m, 1H, H-C(4) des Galactoserests); 4.58 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, HO-C(4) des Galactoserests); 4.67 (m, $J = 5.5$ Hz, 1H, HO-C(6) des Galactoserests); 4.91 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, HO-C(3) des Galactoserests); 5.16 (d, $J = 5$ Hz, 1H, HO-C(2) des Galactoserests); 5.39 (d, $J = 8$ Hz, 1H, H-C(1) des Galactoserests); 6.17 (s, 2H, H-C(7) und H-C(8)); 6.24 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, H-C(10)); 6.36 (d, $J = 11$ Hz, 1H, H-C(14)); 6.41 (d, $J = 15$ Hz, 1H, H-C(12)); 6.52 (d, $J = 11$ Hz, 1H, H-C(14'));

6.56–6.87 (m, 5H, H-C(11'), H-C(15'), H-C(15), H-C(12') und H-C(11)); 7.36 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, H-C(10')).

3.2. Crocetin-di-(β -D-galactosyl)-ester (VII)

a) Via Crocetin-di-imidazolid (V):

302.2 mg (0.71 mMol) Crocetin-di-imidazolid, 493.3 mg (2.74 mMol) β -D-Galactose und eine Spatelspitze in Petroläther gewaschene Natriumhydrid-Dispersion wurden mit 40 ml trockenem Pyridin versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach ungefähr 2 Stunden hatte sich die schwarze Aufschlammung in eine rotgefärbte Lösung verwandelt. Nach einer Reaktionszeit von 6 Stunden wurde der Ansatz zwischen Butanol-(1) und Phosphatpuffer pH7 verteilt und die Butanolphase dreimal mit Wasser gewaschen. Die Wasserphase wurde noch zweimal mit Butanol-(1) ausgezogen. Die vereinigten Butanolphasen wurden mit Wasser azeotrop eingedampft. Der Rückstand wurde aus Äthanol (80 %) zweimal umkristallisiert. Ausbeute: 224.7 mg (48.8 %).

b) Via Crocetin-di-(1,2,4-triazolid) (VI):

309.4 mg (0.72 mMol) Crocetin-di-(1,2,4-triazolid), 462.2 mg (2.57 mMol) β -D-Galactose und eine Spatelspitze in Petroläther gewaschene Natriumhydrid-Dispersion wurden mit 40 ml trockenem Pyridin versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach ungefähr einer halben Stunde hatte sich die schwarze Aufschlammung in eine tiefrote Lösung verwandelt. Nach einer Reaktionszeit von 3 Stunden wurde der Ansatz wie unter a) aufgearbeitet. Ausbeute: 290.1 mg (61 %). – UV./VIS. (EtOH, log ϵ): 433 (5.02), 459 (4.97). – IR (KBr): 969 m, 1081 s, 1235 s, 1274 m, 1582 m, 1617 m, 1688 s, 2925 w, 3444 m. – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6): 1.97 (s, 12H, H_3C - der Polykette); 3.43–3.62 (m, 10H, H-Atome an C(2), C(3), C(5) und C(6) der beiden Galactosereste); 3.69 (m, 2H, H-C(4) der beiden Galactosereste); 4.57 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H, HO-C(4) der beiden Galactosereste); 4.66 (m, 2H, HO-C(6) der beiden Galactosereste); 4.91 (nicht aufgelöstes Doublett, 2H, HO-C(3) der beiden Galactosereste); 5.13 (d, $J = 5$ Hz, 2H, HO-C(2) der beiden Galactosereste); 5.39 (d, $J = 8$ Hz, 2H, H-C(1) der beiden Galactosereste); 6.51–6.87 (m, 8H, olefinische Kettenprotonen); 7.34 (d, 2H, H-C(10) resp. H-C(10')).

3.3. 8'-Apo- β -carotin-8'-säure- β -D-maltosylester (IV)

a) Via 8'-Apo- β -carotin-8'-säure-imidazolid (I):

118.9 mg (0.25 mMol) 8'-Apo- β -carotin-8'-säure-imidazolid, 122.3 mg (0.34 mMol) β -D-Maltose Monohydrat und eine Spatelspitze in Petroläther gewaschene Natriumhydrid-Dispersion wurden mit 20 ml trockenem Pyridin versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach ungefähr 2 Stunden hatte sich die schwarze Aufschlammung in eine tiefrote Lösung verwandelt. Nach 6 Stunden wurde zwischen Butanol-(1) und Phosphatpuffer pH7 verteilt, die Butanolphase viermal mit Wasser gewaschen und azeotrop mit Wasser eingedampft. Der Rückstand wurde in Äthanol/Aceton gelöst und zwischen Petroläther/Toluol (1:1) und Methanol (90 %) verteilt, wobei der 8'-Apo- β -carotin-8'-säure- β -D-maltosylester in die Methanolphase überging. Nach dem Einengen der polaren Phase wurde der Rückstand mit Aceton versetzt. Die nicht gelöste Maltose wurde abzentrifugiert. Kristallisation aus Äthanol/Aceton ergab 141.1 mg (75.7 %) 8'-Apo- β -carotin-8'-säure- β -D-maltosylester.

b) Via 8'-Apo- β -carotin-8'-säure-1,2,4-triazolid (II):

248.6 mg (0.51 mMol) 8'-Apo- β -carotin-8'-säure-1,2,4-triazolid, 203.9 mg (0.57 mMol) β -D-Maltose Monohydrat und eine Spatelspitze in Petroläther gewaschene Natriumhydrid-Dispersion wurden mit 40 ml trockenem Pyridin versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach ungefähr einer halben Stunde hatte sich die schwarze Aufschlammung in eine tiefrote Lösung verwandelt. Nach einer Reaktionszeit von 4 Stunden wurde der Ansatz wie unter a) aufgearbeitet. Die Ausbeute betrug 200 mg (51.5 %). – Smp.: 169–171 °d. – UV./VIS. (EtOH, log ϵ): 449 (5.00). – IR (KBr): 970 s, 1050 s, 1075 s, 1235 m, 1279 w, 1530 w, 1577 w,

1617 m, 1707 s, 2942 m, 3424 m. – $^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6): 1.01 (s, 6H, $\text{H}_3\text{C}(16)$ und $\text{H}_3\text{C}(17)$); 1.41–1.47 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}(2)$); 1.48–1.62 (m, 2H, $\text{H}_2\text{C}(3)$); 1.69 (s, 3H, $\text{H}_3\text{C}(18)$); 1.85–2.07 (m, 14H, $\text{H}_2\text{C}(4)$, $\text{H}_3\text{C}(19)$, $\text{H}_3\text{C}(19')$, $\text{H}_3\text{C}(20)$, $\text{H}_3\text{C}(20')$); 3.23–3.79 (m, 12H, H–C(2) bis H–C(6) und H–C(2') bis H–C(6') des Maltoserests); 4.60 und 4.66 (t, $J = 6\text{ Hz}$, 2H, HO–C(6) und HO–C(6') des Maltoserests); 4.93–5.07 (m, 2H, 2HO des Maltoserests); 5.11 (d, $J = 4\text{ Hz}$, 1H, $\text{H}_{\text{eq}}\text{–C}(1')$ des Maltoserests); 5.49 (d, $J = 6\text{ Hz}$, 1H, 1HO des Maltoserests); 5.52 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H, H–C(1) des Maltoserests); 5.57 (d, $J = 6\text{ Hz}$, 1H, 1HO des Maltoserests); 5.71 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1H, 1HO des Maltoserests); 6.17 (s, 2H, H–C(7) und H–C(8)); 6.24 (d, $J = 11.5\text{ Hz}$, 1H, H–C(10)); 6.36 (d, $J = 11\text{ Hz}$, 1H, H–C(14)); 6.41 (d, $J = 15\text{ Hz}$, 1H, H–C(12)); 6.52 (d, $J = 11\text{ Hz}$, 1H, H–C(14')); 6.56–6.93 (m, 5H, H–C(11'), H–C(15'), H–C(15), H–C(12') und H–C(11)); 7.41 (d, $J = 11.5\text{ Hz}$, 1H, H–C(10')).

Wir danken dem Schweizerischen Nationalfonds und der Firma F. Hoffmann-La Roche & Co. AG (Basel) für die Unterstützung dieser Arbeit. Besonderer Dank gilt den Herren Drs. L. Chopard, G. Englert und W. Vetter, sowie Herrn W. Meister für die Aufnahme von Spektren. Ferner gilt unser Dank Herrn Dr. U. Vögeli für die Mithilfe bei der Interpretation der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren.

Literaturverzeichnis

- 1 H. Pfander und F. Wittwer: *Helv. Chim. Acta* 58, 1608 (1975).
- 2 H. Pfander und F. Wittwer: *Helv. Chim. Acta* 58, 2233 (1975).
- 3 H. Pfander und F. Wittwer: *Helv. Chim. Acta* 62, 1944 (1979).
- 4 M. Läderach: Dissertation, Bern 1979.
- 5 H. Pfander, M. Läderach und F. Wittwer: *Helv. Chim. Acta*, im Druck.
- 6 C. S. Hudson und E. Yanovsky: *J. Amer. Chem. Soc.* 39, 1013 (1917).
- 7 R. Dumont: Lizentiatsarbeit, Bern 1980.

A Facile Synthesis of 4,4'-Dipyridylacetylene*

Martin Tanner and Andreas Ludi**

Institut für Anorganische Chemie, Universität Bern, CH-3000 Bern 9.

Abstract

Trans 4,4'-dipyridylethylene is converted to its perbromide by bromination in 63% HBr. Subsequent dehydrobromination produces 4,4'-dipyridylacetylene in high yield. Spectroscopic properties and pK_a -values are given.

4,4'-Dipyridylethane and -ethylene have been employed extensively as bridging ligands in binuclear metal complexes to investigate the properties induced by metal-metal interaction [1]. Surprisingly, the third member of this series, 4,4'-dipyridylacetylene, has been unknown until very recently. The corresponding 2,2'-isomer has been synthesized using cuprous iodide and

acetylene. The reported yields, however, have been disappointingly low, about 10% [3]. This communication presents a rather simple and efficient synthesis of the title compound. Our procedure uses the following reactions:

Experimental

5 g of trans-4,4'-dipyridylethylene (Aldrich) are dissolved in 50 mL of concentrated HBr (63%) at 0°C. 15.4 g Br_2 are added while stirring, producing immediately an orange precipitate. After the addition of all of the bromine the reaction mixture is heated to 120°C and stirred for 1 hr. It is then cooled to 0°C and the perbrominated orange solid I is isolated by filtration. It is transformed to the white dibromide II by treatment with 2 M NaOH. For the final dehydrobromination a suspension of 5 g of II in 20 mL of hot tertiary butanol is given in small portions to a boiling solution of 1.4 g Na in 150 mL of absolute tertiary butanol. This mixture is refluxed for 30 min and then evaporated to about 80 mL. Excess of butanolate is destroyed by adding a few mL of H_2O . After complete evaporation of the solvent under reduced pressure the solid white residue is extracted with ether. The ether solution is again evaporated to dryness. Pure III is obtained by recrystallization of the crude product from petroleum ether. Overall yields of more than 70% are easily obtained.

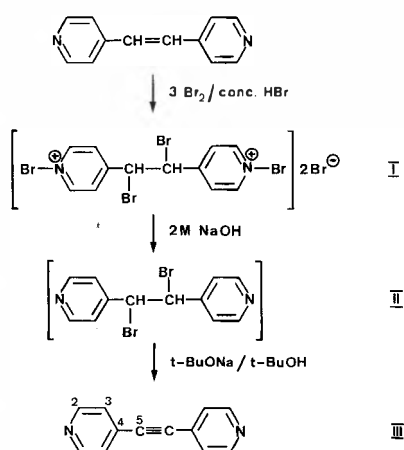
Properties of 4,4'-Dipyridylacetylene

$\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2$ (180.21) Calculated C 79.98, H 4.48, N 15.55 %
Found C 80.07, H 4.48, N 15.67 %
Melting point: 114°C (uncorrected)

UV (MeOH, λ_{max} (log ϵ)): 291 (4.34), 283 shoulder, 274 (4.45), 260 shoulder, 227 shoulder.

IR (CCl_4): 3080 m, 3050 m, 1935 w, 1685 w, 1600 vs, 1548 m, 1536 vw, 1497 w, 1410 s, 1216 m, 1065 w, 989 m, 860 s, 822 s, 546 w, 530 s.

$^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CCl_4 , δ in ppm): 8.6 (2H₂), 7.3 (2H₂)
 $J = 6.0\text{ Hz}$, $J' = 1.5\text{ Hz}$



a palladium complex as catalysts [2]. This procedure has been modified slightly to prepare 4,4'-dipyridyl-

* Received November 26, 1979.

** Address for correspondence: Prof. A. Ludi, Institut für Anorganische Chemie der Universität, Freiestrasse 3, CH-3000 Bern 9.

^{13}C -NMR (25 MHz, CDCl_3): 149.81 (98 %) C_2 , 130.06 (9 %) C_4 , 125.40 (100 %) C_3 , 90.51 (3 %) C_5

MS (70 eV, 20 °C, m/e (rel. intensity): 181(13), M^+ 180(100), 179(23), 154(4), 153(8), 152(8), 140(6), 127(6), 126(8), 100(4), 90(4)

$pK_{a1} = 3.51(5)$, $pK_{a2} = 4.67(5)$ (1 M KNO_3 ; 25 °C)

We thank Dr. *H. Wagner*, Ciba-Geigy AG, Basel, for the microanalysis. This work is part of project No. 2.872-0.77 of the Swiss National Science Foundation.

References

- 1 *R. W. Callahan, G. M. Brown, and T. J. Meyer*: Inorg. Chem. **14** (1975) 1443;
F. Felix and A. Ludi: Inorg. Chem. **17** (1978) 1782.
- 2 *K. Sonogashira, Y. Tohda and N. Hagihara*: Tetrahedron Lett. **50** (1976) 4467.
- 3 *U. T. Müller-Westerhoff*: personal communication;
J. E. Sutton: Ph.D. Thesis, Stanford University, 1979.