

- Singer, *J. Am. Chem. Soc.* **88** (1966) 1324; [2.2.2](1,2,4)(1,3,5)Cyclophan (M. Nakazaki, K. Yamamoto, Y. Miura, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1977, 206) und [2.2.2](1,2,4)(1,2,5)Cyclophan (M. Nakazaki, K. Yamamoto, Y. Miura, *J. Org. Chem.* **43** (1978) 1041; in [16] ist eine wirksamere Methode zur Herstellung dieser Substanz beschrieben).
- [14] a) D. J. Cram, H. J. Reich, *J. Am. Chem. Soc.* **91** (1969) 3517; b) *ibid.* **89** (1967) 3078.
- [15] a) A. E. Murad, H. Hopf, *Chem. Ber.* **113** (1980) 2358; b) D. J. Cram, E. A. Truesdale, *J. Org. Chem.* **45** (1980) 3974.
- [16] H. Hopf, J. Kleinschroth, A. E. Murad, *Isr. J. Chem.* **20** (1980) 291.
- [17] J. Kleinschroth, unveröffentlicht.
- [18] a) V. Boekelheide, Y. Sekine, *J. Am. Chem. Soc.* **103** (1981) 1777; b) Nach Fertigstellung des Manuskripts erschien eine umfassende Studie über das chemische Verhalten von [2.2.2](1,2,3,4,5)Cyclophan **10** (V. Boekelheide, P. F. T. Schirch, *J. Am. Chem. Soc.* **103** (1981) 6873), in der unter anderem über die hohe thermische Beständigkeit dieses Kohlenwasserstoffs berichtet wird (keine Reaktion bei „längerem“ Erhitzen in *p*-Diisopropylbenzol auf 350°C).
- [19] H. J. Lindner, *Tetrahedron* **32** (1976) 753; vgl. K. Nishiyama, M. Sakiyama, S. Saki, H. Horita, T. Otsubo, S. Misumi, *Tetrahedron Lett.* 1977, 3739; H.-J. Lindner, persönliche Mitteilung.
- [20] G. Kaupp, E. Teufel, H. Hopf, *Angew. Chem.* **91** (1979) 232; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **18** (1979) 215.
- [21] R. C. Helgeson, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **88** (1966) 509.
- [22] J. Kleinschroth, Dissertation, Universität Würzburg 1980.
- [23] J. L. Marshall, Th. K. Folsom, *Tetrahedron Lett.* 1971, 757.
- [24] V. Boekelheide, R. A. Hollins, *J. Am. Chem. Soc.* **95** (1973) 3201.
- [25] K. Lonsdale, H. J. Milledge, K. V. Krishna Rao, *Proc. R. Soc. London A* **255** (1960) 82.
- [26] A. W. Hanson, T. S. Cameron, *J. Chem. Res. (M)* **1980**, 4201; *ibid.* (S) **1980**, 336.
- [27] A. W. Hanson, *Acta Crystallogr. B* **33** (1977) 2003.
- [28] H. Irngartinger, J. Hekeler, unveröffentlicht.
- [29] H. Irngartinger, unveröffentlicht.
- [30] A. W. Hanson, T. S. Cameron, *J. Chem. Res. (S)* **1980**, 336; *ibid.* (M) **1980**, 4201.
- [31] H. Wynberg, W. C. Nieuport, H. T. Jonkman, *Tetrahedron Lett.* 1973, 4623; vgl. G. Binsch, *Naturwissenschaften* **60** (1973) 369.
- [32] Zusammenfassung: Th. Wagner-Jauregg, *Synthesis* **1980**, 165, 769.
- [33] H. Hopf, J. Kleinschroth, A. E. Murad, *Angew. Chem.* **92** (1980) 388; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **19** (1980) 389.
- [34] E. Ciganek, *Tetrahedron Lett.* 1967, 3321.
- [35] D. J. Cram, E. A. Truesdale, *J. Am. Chem. Soc.* **95** (1973) 5825.
- [36] R. Gray, V. Boekelheide, *J. Am. Chem. Soc.* **101** (1979) 2128.
- [37] K. Broschinski, unveröffentlicht.
- [38] Über die Photoaddition von Singulett-Sauerstoff an [2.2]Paracyclophanen wurde vor kurzem berichtet: A. de Meijere, I. Erden, P. Göllitz, R. Näder, *Angew. Chem.* **93** (1981) 605; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **20** (1981) 583.
- [39] D. J. Cram, N. L. Allinger, *J. Am. Chem. Soc.* **77** (1955) 6289; vgl. D. J. Cram, *Rec. Chem. Prog.* **20** (1959) 71.
- [40] W. G. Aalbersberg, K. P. C. Vollhardt, *Tetrahedron Lett.* 1979, 1939.
- [41] a) W. Jenny, J. Reiner, *Chimia* **24** (1970) 69; b) J. L. Marshall, B.-H. Song, *J. Org. Chem.* **39** (1974) 1342; c) *ibid.* **40** (1975) 1942; d) J. L. Marshall, L. Hall, *Tetrahedron* **37** (1981) 1271.
- [42] H. O. House: *Modern Synthetic Reactions*, W. A. Benjamin, Menlo Park, CA, 1972, 2. Aufl., S. 145 ff.
- [43] H. M. Frey, R. J. Ellis, *J. Chem. Soc. A* 1966, 552; vgl. S. W. Benson, R. Shaw, *Trans. Faraday Soc.* **63** (1967) 985.
- [44] H. Hopf, K. Menke, *Angew. Chem.* **88** (1976) 152; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **15** (1976) 165.
- [45] D. Wullbrandt, unveröffentlicht.
- [46] H. Horita, T. Otsubo, Y. Sakata, S. Misumi, *Tetrahedron Lett.* 1976, 3899.
- [47] R. Näder, A. de Meijere, *Angew. Chem.* **88** (1976) 153; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **15** (1976) 166.
- [48] Siehe z. B. D. Wendisch in Houben-Weyl-Müller: *Methoden der Organischen Chemie*, Bd. IV/3, Thieme, Stuttgart 1971.
- [49] J. G. O'Connor, P. M. Keehn, *J. Am. Chem. Soc.* **98** (1976) 8446.
- [50] S. El-tamany, K. Broschinski, unveröffentlicht.
- [51] R. B. Moodie, K. Schofield, *Acc. Chem. Res.* **9** (1976) 287.
- [52] A. Rieche, H. Gross, E. Höft, *Chem. Ber.* **93** (1960) 88.

4-Oxo-2-cyclopentenylacetat – ein Synthesebaustein^[1]

Von Michael Harre, Peter Raddatz, Rainer Walenta und Ekkehard Winterfeldt*

Professor Klaus Weissermel zum 60. Geburtstag gewidmet

Die aktuelle Bedeutung von Cyclopentenon-Derivaten für die präparative organische Chemie und besonders die Naturstoffchemie wird an der stereoselektiven Synthese substituierter und anellierter Cyclopentanon-Derivate demonstriert. Speziell 4-Oxo-2-cyclopentenylacetat („4-Acetoxy-2-cyclopenten-1-on“) kann in vielen Reaktionen als Stellvertreter des instabilen und nicht isolierbaren Cyclopentadienons fungieren. Polyfunktionalisierte Cyclopentanon-Derivate sowie carbocyclische und heterocyclische Anellierungsprodukte lassen sich so in einfacher Weise und großer Vielfalt erhalten. Anhand der Totalsynthese von Brefeldin A – einem typischen Naturstoff mit Cyclopentanol-Teilstruktur – werden zahlreiche stereoselektive Transformationen der Addukte vorgeführt. Neben mehreren Verfahren zur Erzeugung von 4-Oxo-2-cyclopentenylacetat werden die wichtigsten Methoden zur enantioselectiven Synthese anderer 4-substituierter 2-Cyclopenten-1-one diskutiert.

1. Vom Prostaglandin zum Dodecahedran – Cyclopentane

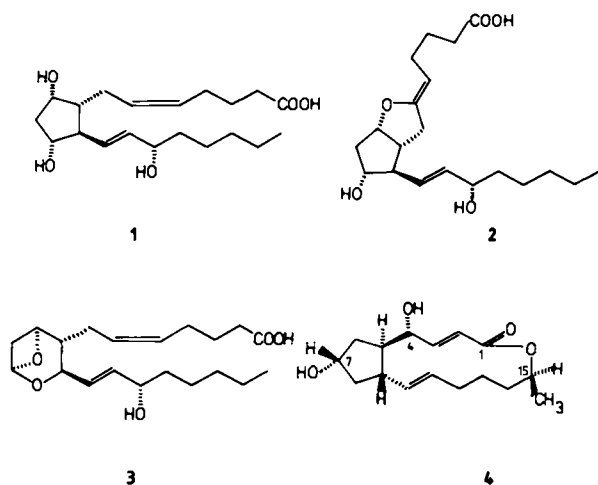
Die Chemie der Cyclopenten-, Cyclopentanon- und Cyclopentenon-Derivate hatte in den letzten zwanzig Jahren

erhebliche Fortschritte zu verzeichnen. Ausgelöst wurden sie wohl vor allem durch die Versuche zur Synthese von Prostaglandinen (z. B. PFG_{2n} **1**^[2]), Prostacyclinen (z. B. PGJ₂ **2**^[3]) und Thromboxanen (z. B. A₂ **3**^[4]) sowie zur Synthese des Makrolidantibiotikums Brefeldin A **4**^[5], das einige Strukturmerkmale von **1–3** aufweist.

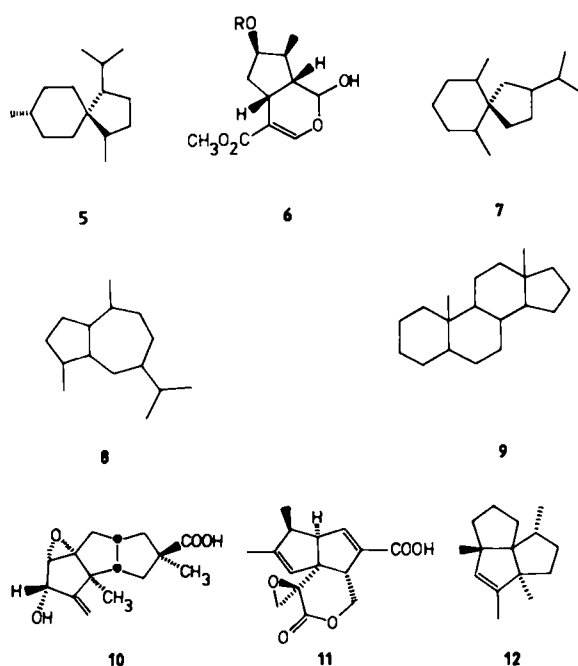
Zusätzliche Impulse gaben das Interesse an cyclopentanoiden Terpenen vom Typ der Acorane **5**^[6], Iridoide **6**^[7], Spirovetivane **7**^[8], Hydroazulene **8**^[9], speziell der Pseudo-guajanolide^[10], der Steroide **9** sowie die Totalsynthesen

[*] Prof. Dr. E. Winterfeldt, M. Harre, R. Walenta
Institut für Organische Chemie der Universität
Schneiderberg 1 B, D-3000 Hannover 1

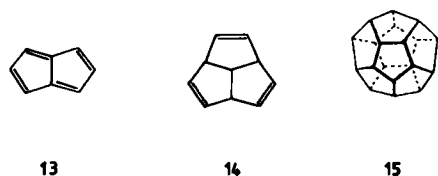
Dr. P. Raddatz
E. Merck, Frankfurter Straße 250, D-6100 Darmstadt



der Hirsutin-Säure **10**^[11], des Pentalenolactons **11**^[12], des Isocomens **12**^[13] und des Modheptens^[14].



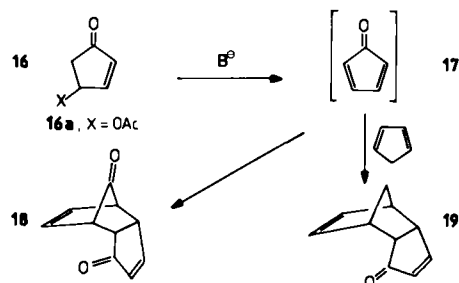
Schließlich haben die vor allem unter theoretischen und stereochemischen Aspekten untersuchten Moleküle Pentalen **13**^[15, 16] und Triquinacen **14**^[16] sowie die zum Dodecahedran **15**^[16] führenden Tetraquinane, Pentaquinane und Hexaquinane unser Wissen über die Chemie der Cyclopentan-Derivate enorm erweitert.



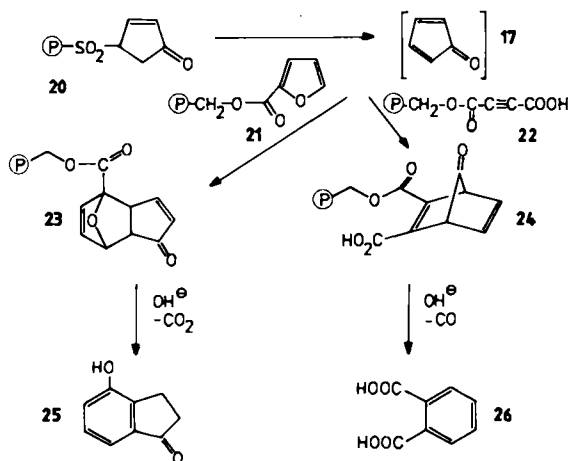
Viele wichtige Zwischenprodukte wurden präpariert, interessante Strategien zum Aufbau cyclopentanoide Systeme entwickelt und eine Reihe spezieller, für das Cyclopentansystem charakteristischer Verhaltensweisen erkannt.

2. Das Wunschedukt: Reaktiv aber zähmbar, vielseitig aber lenkbar

In unserem Laboratorium erweckten die Reaktionen fluchtgruppensubstituierter Cyclopentanone vom Typ **16** besonderes Interesse. Diese Substanzen neigen zu rascher Eliminierung unter Bildung des sehr instabilen und hochreaktiven Cyclopentadienons **17**^[17], das unter normalen Bedingungen im allgemeinen rasch zu **18** dimerisiert und nicht als Monomer isoliert und gehandhabt werden kann.



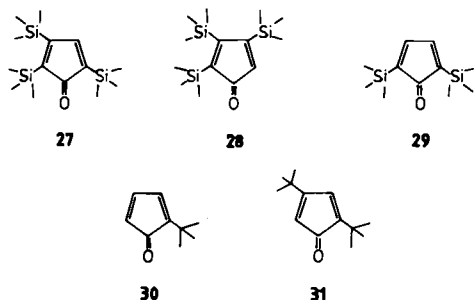
Schon 1964 konnten *dePuy* et al.^[18] diese Dimerisierung durch Zusatz von Cyclopentadien unterbinden, das mit Cyclopentadienon als Dienophil das Cycloaddukt **19** bildet. In dieser Reaktion fungiert also das Dienon **17** exklusiv als 2 π -Komponente, während es bei der sehr raschen, den Nachweis des Monomers ausschließenden Dimerisierung offenbar sowohl als Dienophil als auch als Dien reagiert. Letzte Zweifel an der Existenz des Monomers in Lösung wurden im vorigen Jahr durch einen „Dreiphasen-Test“ ausgeräumt^[19] (P im Kreis symbolisiert das Polymer).



Dabei wird aus dem festphasengebundenen Cyclopentadienon-Vorläufer **20** Cyclopentadienon **17** erzeugt, das auf den ebenfalls festphasengebundenen 2 π -Partner **22** und 4 π -Partner **21** übertragen wird. Durch hydrolytische Ablösung vom Polymer werden die Cycloaddukte **24** bzw. **23** frei, deren stabile Nachfahren **26** bzw. **25** sich isolieren lassen.

Die Erzeugung des Dienons **17** durch Pyrolyse oder Blitzpyrolyse in der Gasphase ist mehrfach beschrieben worden^[20]; kürzlich gelang *Maier* et al.^[21] die Matrix-Isolierung dieser Substanz bei der Vakuum-Blitzpyrolyse des Acetats **16a**. Im Zusammenhang damit fanden *Maier* et al. auch das erste bei Raumtemperatur stabile Cyclopentadie-

non-Äquivalent: Die 2,3,5-trisilylierte Verbindung **27** läßt sich bei Raumtemperatur als Monomer handhaben, während das 2,3,4-Isomer **28** in einer Woche vollständig dimerisiert. Vollhardt et al.^[22] beschrieben das disilylierte Äquivalent **29**, das jedoch wie **28** bei Raumtemperatur dimerisiert.



Daß mehrfache Substitution das Verhalten des Dienons **17** drastisch verändert, war schon früher bekannt^[23]; Garbisch et al. präparierten bereits 1966^[24] durch Eliminierung das rasch dimerisierende *tert*-Butyl-Derivat **30** und die Di-*tert*-butyl-Verbindung **31**, die bei Raumtemperatur nur eine geringe Halbwertszeit hat.

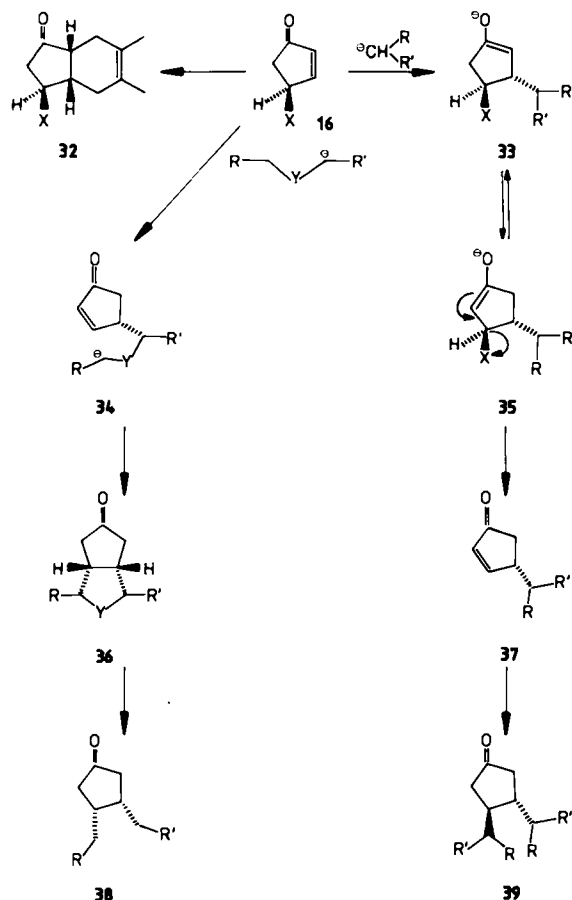
de Selms und Schleigh^[25] wendeten zur Gewinnung von **31** die *o*-Chinon-Decarbonylierung von de Jongh et al.^[26] und Chapman et al.^[27] auf 3,5-Di-*tert*-butyl-*o*-benzochinon an und konnten die Dimerisierungsneigung des Produkts^[24] bestätigen.

Angesichts der speziellen Elektronenstruktur von Verbindungen dieses Typs lag die Vermutung nahe, daß für die hohe Reaktivität und Dimerisierungstendenz die intakte Carbonylgruppe eine *conditio sine qua non* repräsentiert; somit erschien es aussichtsreich, Abhilfe bei Carbonyl-Derivaten mit sp^3 -hybridisiertem Zentrum zu suchen. Die entsprechenden Ketal^[28] dimerisieren jedoch ebenfalls sehr rasch, sogar noch rascher als die Stammverbindung Cyclopentadienon.

Angesichts dieser Befunde mußte der Gedanke aufgegeben werden, Cyclopentadienon **17** als Synthesebaustein zu verwenden. Deshalb suchten wir nach einem synthetischen Äquivalent, das eine große Zahl der von **17** zu erwartenden Reaktionen würde absolvieren können, ohne das nachteilige reaktive 4π -System aufzuweisen.

Es ist ein besonderer Vorteil und eine stimulierende Chance der zielorientierten Totalsynthese, daß ein Synthesebaustein im Grunde nicht so sehr durch strukturelle Details als durch sein Synthesepotential zu definieren ist, durch die Folgeprodukte also, die aus ihm zu gewinnen sind. Warum sich also mit einem diffizilen Molekül befassen, wenn ein stabiles und zuverlässiges synthetisches Äquivalent zu finden ist! So schien es durchaus vernünftig zu erwarten, daß das Acetat **16a** die Stelle des Cyclopentadienons **17** einnehmen kann, denn bei Michael-Additionen z. B. sollten aus **16a** und **17** die gleichen Produkte entstehen (Schema 1).

Verwendet man Michael-Donoren, deren CH-Acidität höher ist als die der Ring-CH₂-Gruppe des Cyclopenten-Derivates **16**, so wird die Michael-Addition ohne Störung durch Umprotonierung und deren Folgereaktionen zum Enolat **33** führen. **33** sollte sich bei geeigneten Bedingungen im Umprotonierungsgleichgewicht mit **35** befin-



Schema 1

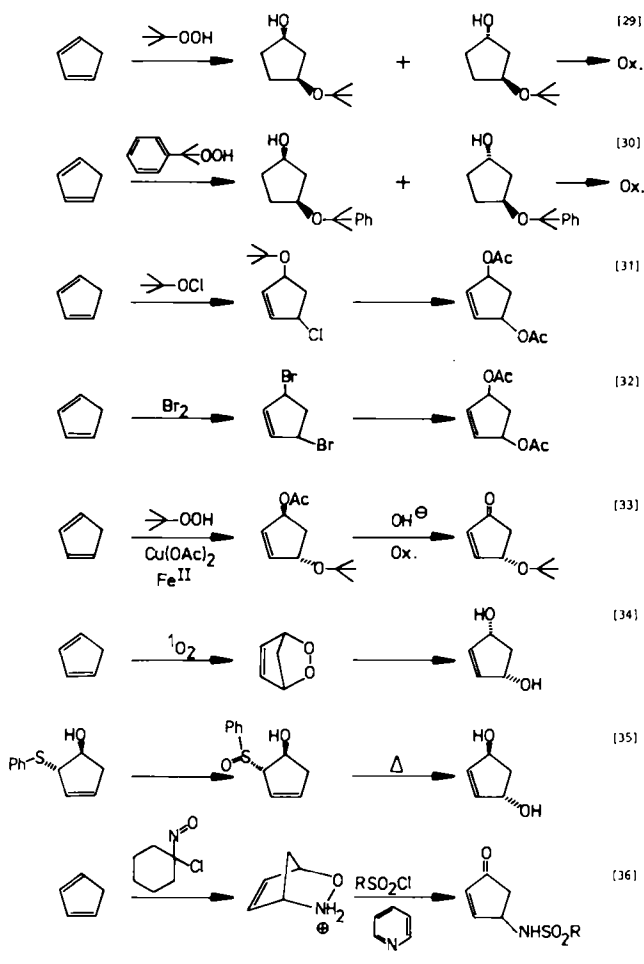
den, aus dem unter Eliminierung **37** hervorgeht – eine Verbindung, die als das Mono-Michael-Addukt an Cyclopentadienon anzusehen ist. Eine Folgeaddition sollte *trans*-disubstituierte Cyclopentanone wie **39** ergeben. Wird ein Doppeldonor mit kurzem Verbindungsglied Y verwendet, so ist via **34** *cis*-Addition zu **36** zu erwarten, das bei Auslegung von Y als „Sollbruchstelle“ auch den Zugang zu *cis*-disubstituierten Cyclopentanonen wie **38** eröffnen sollte. Auch als Dienophil sollte **16** verwendbar sein und zu Produkten vom Typ **32** führen. Lediglich die Rolle als 4π -Komponente bleibt **16** naturgemäß versagt.

Im Detail zu klären sein wird der Anwendungsbereich von Michael-Donoren in Abhängigkeit von der elektronischen Qualität und dem Platzbedarf der Acceptoren R und R', der Einfluß der Kettenlänge des Verbindungsglieds Y auf die Konfiguration des anellierten Ringsystems sowie die Möglichkeiten zum Bindungsbruch bei Y.

3. Der nächste Wunsch: erreichbar auf vielen Wegen – und enantioselektiv!

Im Gegensatz zum Cyclopentadienon haben nun die Verbindungen vom Typ **16** glücklicherweise den zusätzlichen großen Vorteil, auf vielen Wegen und auch in großer Menge zugänglich zu sein sowie auch die für ein Startmaterial wünschenswerte Stabilität aufzuweisen. In Tabelle 1 sind einige Prozesse zusammengestellt, die einen präparativen Zugang zu 1,3-difunktionalisierten Cyclopentanen und Cyclopentanen ermöglichen sollten.

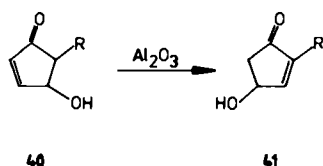
Tabelle 1. Beispiele für die Synthese 1,3-difunktionalisierter Cyclopentane und Cyclopentenone.



Die so gewonnenen Alkohole und Ester können entweder direkt oder nach partieller Verseifung, Veresterung oder Veretherung zu Cyclopentenonen oxidiert werden.

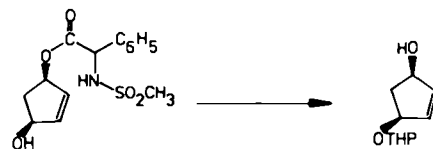
Tabelle 2 zeigt Wege, auf denen man direkt zu Ketonen vom Typ 16 gelangt.

Für die Nutzung dieser Cyclopentenon-Derivate ist noch die Beobachtung erwähnenswert, daß Verbindungen vom Typ 40, die direkt aus Furanen gewonnen werden können, sich leicht zu 41 isomerisieren lassen; dies erweitert die Anwendungsmöglichkeiten. Die Hydroxygruppe ist für die Isomerisierung nicht erforderlich.



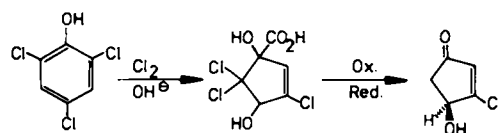
Erinnert man sich der vielen interessanten Substanzklassen, für deren Synthesen diese substituierten Cyclopentenone angewendet werden können, so nimmt es nicht wunder, daß auch die Herstellung der reinen Enantiomere angestrebt wurde. Nachdem Fischli et al.^[44] an Verbindungen dieses Typs das Konzept der ökonomischen enantioselektiven Synthese entwickelt hatten, war es naheliegend, es auch auf Cyclopenten-Derivate zu übertragen^[45] (Schema 2).

bei keine leichte Aufgabe, und die Durchführung der Sequenz in unserem Laboratorium ließ Bedenken aufkommen, ob sie auf große Ansätze übertragbar ist.



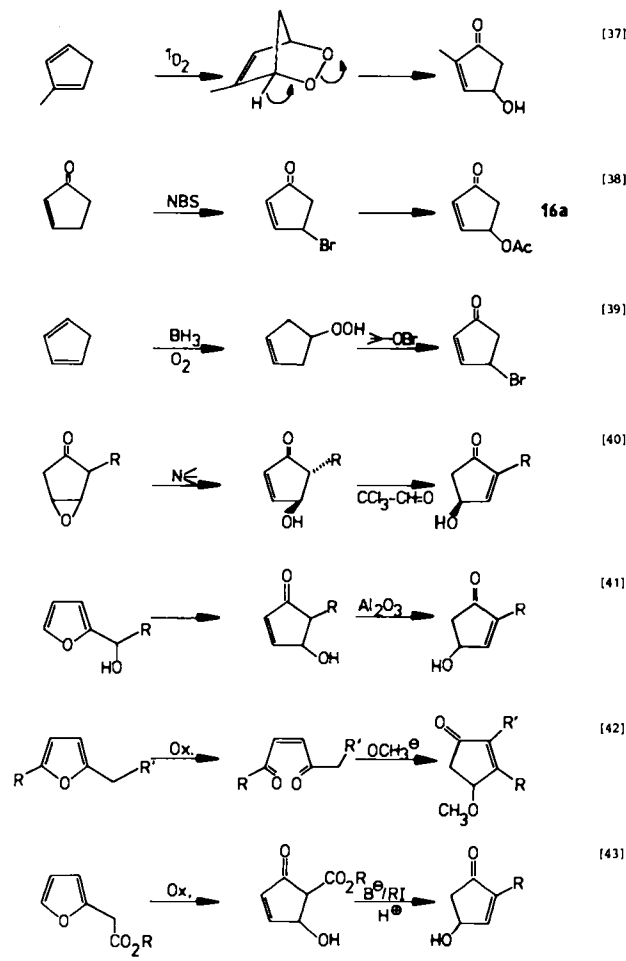
Schema 2. Reaktionsfolge: 1) Diastereomerentrennung, 2) Umsetzung mit Dihydropyran, 3) alkalische Verseifung (THP = Tetrahydropyranyl).

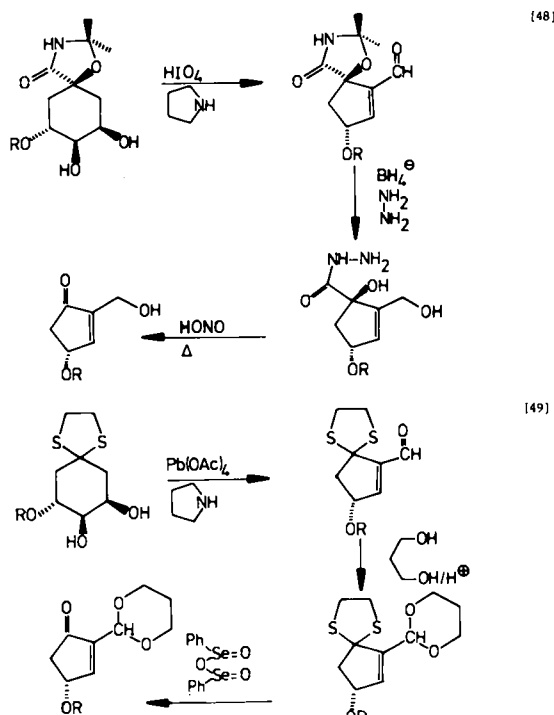
Ebenfalls nicht unproblematisch ist das von Trichlorphenol ausgehende Verfahren von Gill, Rickards et al.^[46] (Schema 3). Involviert ist unter anderem die Racemattrennung einer durch Ringkontraktion gewinnbaren α -Hydroxycarbonsäure. Die Nacharbeitung ließ auch hier für die „Produktion“ von Ausgangsmaterial noch Wünsche offen. – Da sich die Halogenatome am sp^3 -hybridisierten Zentrum durch Reduktion selektiv entfernen lassen, erhält man ein vinyloges Säurechlorid, das über einfache Folgereaktionen substituierte Hydroxycyclopentenone ergibt^[47].



Schema 3

Tabelle 2. Beispiele für die Synthese funktionalisierter Cyclopentenone vom Typ 16. NBS = N-Bromsuccinimid.

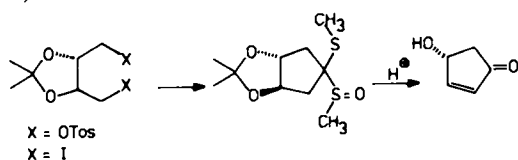




Schema 4

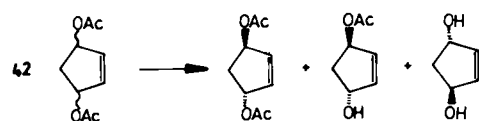
So zugängliche substituierte chirale Alkoxy-cyclopentenone wurden auch ohne Trennverfahren auf zwei Wegen^[48, 49] aus dem „chiral pool“ (Chinasäure) präpariert (Schema 4). Beim zweiten Verfahren ist bemerkenswert, daß die Konfiguration des entscheidenden Chiralitätszentrums auch auf der Stufe des ungesättigten Aldehyds nicht verändert wird und man den Aldehyd und das Acetal in guter optischer Ausbeute herstellen kann.

Ebenfalls aus dem „chiral pool“ schöpft man bei der Methode von Ogura et al.^[50] Das aus Weinsäure zugängliche und bereits kommerziell angebotene Ditosylat wird über das Diiodid und dessen Alkylierung in das Thioketal-Monosulfoxid umgewandelt. Dieses ergibt bei der sauren Hydrolyse das chirale Hydroxycyclopentenon (Schema 5).



Schema 5

Die Möglichkeit der Hydrolyse mit Bäckerhefe^[51] wurde am Stereoisomergemisch von **42** studiert. Aus dem dabei entstehenden Gemisch von Verbindungen kann das chirale *trans*-Monoacetat isoliert und zu **16a** oxidiert werden.

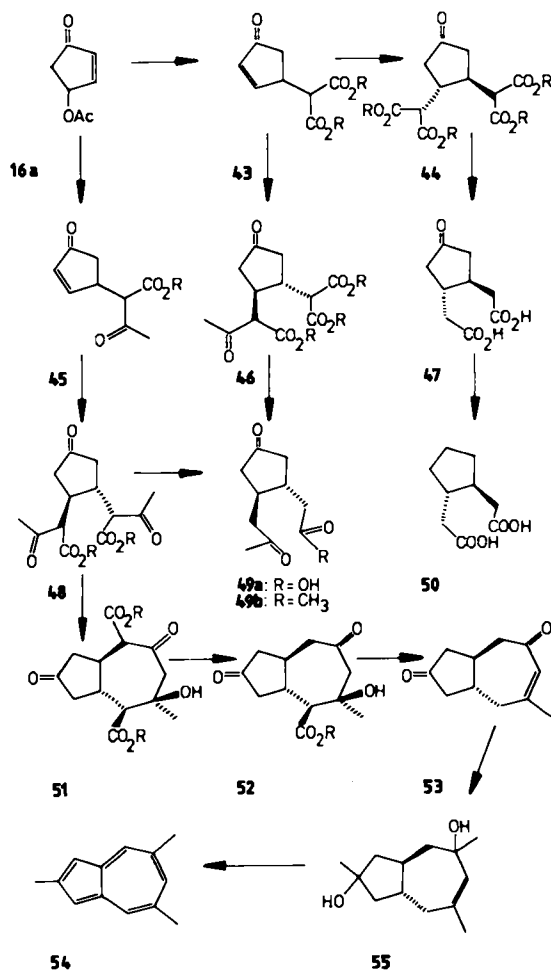


Ohne die chemische Leistung dieser enantioselektiven Techniken in irgendeiner Weise herabsetzen zu wollen, vermittelt eine experimentelle Überprüfung doch den Ein-

druck, daß hier durchaus noch Verbesserungen möglich sind, speziell, wenn große Mengen der chiralen Cyclopenten-Derivate hergestellt werden sollen.

4. Mit der richtigen Fluchtgruppe geht vieles ...

Welche präparativen Lücken beim chiralen Startmaterial auch immer noch zu schließen sein mögen – die gewünschten Cyclopentenone sind, wie aus den Tabellen 1 und 2 hervorgeht, in großer Breite zugänglich. Wir prüfen nun, welche Fluchtgruppe X am besten den Anforderungen in Schema 1 gerecht werden kann. Diese Frage ist keinesfalls trivial, denn eine kritische Analyse des Schemas lehrt, daß man auf einem schmalen Grat wandert. Wählt man eine besonders gute Fluchtgruppe X aus, so wird die Gefahr heraufbeschworen, daß X zur Unzeit – nämlich vor der Michael-Addition – unter Bildung des rasch dimerisierenden Cyclopentadienons eliminiert wird. Unabhängig davon, daß Michael-Additionen selbst bei hohem Donorangebot wahrscheinlich langsamer als die Dimerisierung verlaufen, würde das achirale Intermediat im Falle der Verwendung chiraler Edukte auch den Erfolg aller vorangegangenen Bemühungen zunichte machen. Diese Gefahr besteht außerdem, wenn X selbst Acceptoreigenschaften hat, denn die dadurch bedingte erhöhte Acidität am Chiralitätszentrum würde im alkalischen Medium rasch Racemisierung auslösen. Wählt man dagegen eine zu schwache Fluchtgruppe X, kommt es zu Sekundärreaktionen, unerwünschten Umprotonierungen und einer ungünstigen Lage des Additionsleichgewichts.

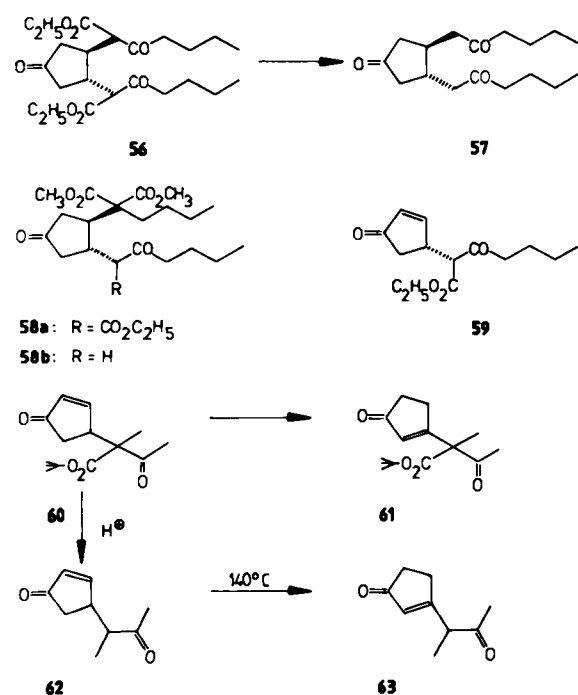


Erste orientierende Studien mit Acetessigester und Malonester als Donor wiesen uns sehr bald den Weg zu 4-Oxo-2-cyclopentenylacetat **16a** als gut geeignetem Startmaterial^[52]. Monoaddukte (**43**, **45**) wie auch Bisaddukte (**44**, **46**, **48**) ließen sich mit Malonester oder Acetessigester erzeugen. Mit **44**, R=CH₃, konnte über Decarboxylierung und Reduktion zu **50** die *trans*-Konfiguration nachgewiesen werden. **48**, R=CH₃, cyclisierte schnell zum Hydroazulen **51**.

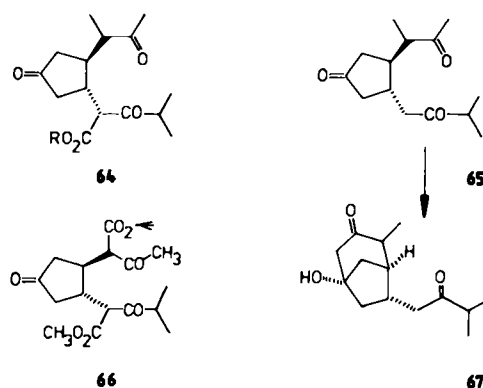
Durch stufenweise Decarboxylierung und Dehydratisierung von **51** gelangt man zum ungesättigten Keton **53**, einem interessanten Zwischenprodukt in dieser Reihe, das aber leicht durch Umsetzung mit Methylolithium und Dehydratisierung in das Trimethylazulen **54** umgewandelt werden kann – ein weiterer Beweis der Hydroazulenstruktur.

5. ... aber nicht alles!

Zwar lassen sich an Cyclopentenon-Derivate **16** auch langkettige β -Ketoester zu **56** addieren^[53] und daraus die Triketone **57** herstellen, und es können auch substituierte Malonester und anschließend β -Ketoester addiert werden, so daß man z. B. den Triester **58a** gewinnen kann, der sich in guter Ausbeute zu **58b** decarboxylieren läßt, doch werden bei diesen Studien auch Grenzen der Methode erkennbar. So kann man bei der Herstellung von **58a** die Reihenfolge der Nucleophile nicht umkehren. Setzt man **16** zuerst mit Valerylessigester um, so erhält man zwar in 65% Ausbeute **59**, aber es gelingt nicht, anschließend *n*-Butylmalonsäuredimethylester zu **58a** zu addieren. Bei Versuchen, die Zweitaddition zu erzwingen, zeigen sich sehr rasch die Nachteile dieser Technik. Hauptsächlich kann es unter Dimerisierung des freiwerdenden Cyclopentadienons zu Retro-Michael-Additionen kommen. Aber auch die hohe Tendenz der Verbindungen vom Typ **59**, zu stabilen, höher substituierten Olefinen zu isomerisieren, setzt der Anwendung drastischer Reaktionsbedingungen enge Grenzen.



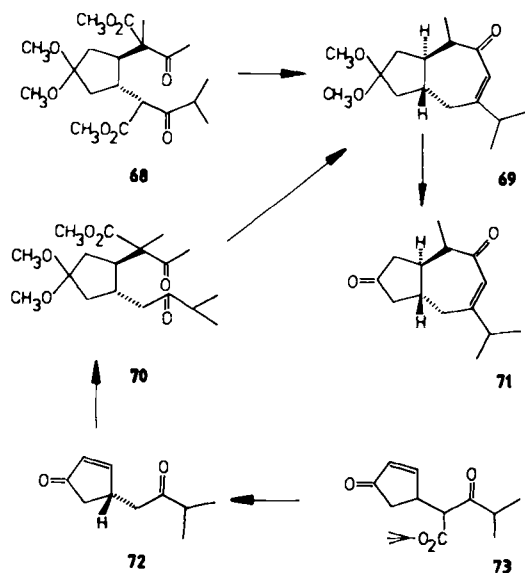
Diese Schwierigkeiten treten auch bei der Addition substituierter Acetessigester auf. **60** wandelt sich thermisch in **61** um, und **62**, das quantitativ durch Behandlung von **60** mit Trifluoressigsäure entsteht, wird beim Destillieren glatt zu **63** isomerisiert, wenn man nicht vorher sorgfältig alle Säurespuren beseitigt^[54]. Dieses Verhalten der Cyclopentenone ist im Prinzip seit langem bekannt, jedoch glücklicherweise für die Zweitaddition ohne Bedeutung, da keine Säure im Spiel ist. Hier ist die Retro-Michael-Reaktion sehr viel störender; sie löst auch bei der im Falle der Hydroazulencyclisierung notwendigen Basebehandlung unerwünschte Nebenreaktionen aus.



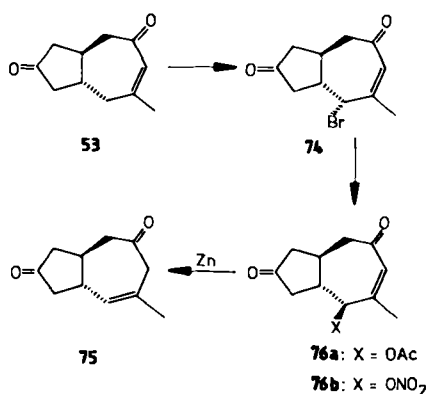
So ist z. B. **64** in guter Ausbeute zugänglich, aber eine Cyclisierung zum Hydroazulen kann nicht erzwungen werden. Decarboxyliert man **64** zu **65**, so gelingt zwar unter sehr milder Basekatalyse ein Ringschluß, jedoch zum bicyclischen Diketon **67**, wie die spektroskopischen Daten (Verschwinden der Fünfring-Carbonylbande) ergaben^[55]. Auch bei β -Ketoester-Michael-Addukten vom Typ **66** vereiteln Retroprozesse die Cyclisierung zum Hydroazulensystem. Für diese Vorstufen zuverlässige Cyclisierungstechniken zu finden, ist nun aber von besonderer Wichtigkeit für den Aufbau von Hydroazulen-Derivaten mit dem typischen terpenoiden Substitutionsmuster, wie es bei vielen Naturstoffen angetroffen wird. Die bisherigen Beobachtungen legen nahe, die Ketogruppe im fünfgliedrigen Ring vor der Weiterverarbeitung der Bisaddukte **66** oder **68** zu ketalisieren.

6. Cyclisierungen

Die Ketalisierung – leicht mit Methanol/Methylorthoformiat unter Protonenkatalyse durchgeführt – wirkt Wunder. **68** läßt sich leicht zu **69** cyclisieren und decarboxylieren; die anschließende Ketalspaltung führt zum gewünschten Diketon **71**^[54]. Eine Verbesserung der Gesamtausbeute erreicht man durch Verwendung des *tert*-Butylesters **73**, der sich durch milde Decarboxylierung und vorsichtige Destillation ohne Isomerisierung zum Monoaddukt **72** umsetzen läßt. Zweitaddition und Ketalisierung, die trotz der drei Ketogruppen mit ausgezeichneter Selektivität gelingen, führen zur cyclisierungsfähigen Zwischenstufe **70**, die in hoher Ausbeute in **69** und **71** umgewandelt werden kann. Eine genaue Analyse der Produktzusammensetzung nach der Ketalspaltung zeigt, daß **71** stets von geringen Anteilen des dekonjugierten Ketons begleitet ist. Eine solche Dekonjugation der Doppelbindung kann ganz gezielt



und vollständig durch Reduktion γ -substituierter Derivate bewirkt werden. Untersuchungen dieser Art wurden am einfachen Modell **53** durchgeführt. Von *N*-Bromsuccinimid wird es mit hoher Regioselektivität und Stereoselektivität zum Bromketon **74** umgesetzt^[56]. Durch nucleophile Substitution gewinnt man daraus das Acetat **76a** und das Nitrat **76b**, das sich mit Zn glatt zum β,γ -ungesättigten Keton **75** reduzieren läßt.

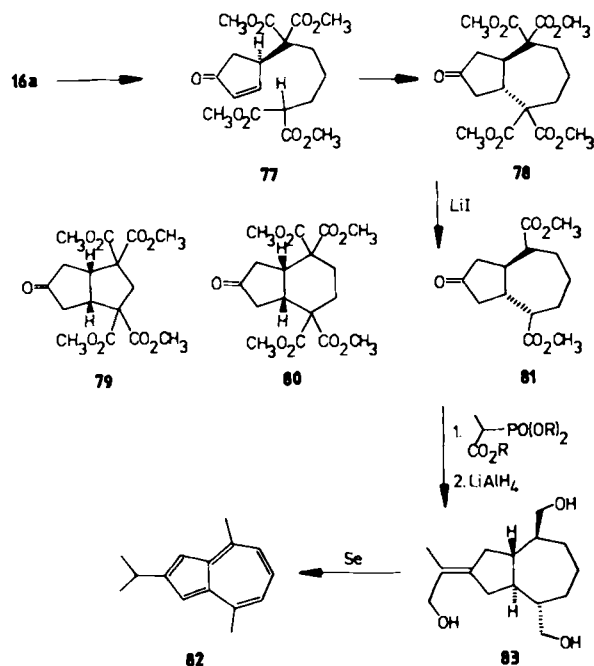


7. Anellierungen

Wie in Schema 1 angedeutet, sind in der Tat mit Doppeldonoren Anellierungen möglich, wobei neben den Hydropentalen- und Hydroinden-Derivaten **79** bzw. **80** auch Hydroazulene **78** erhältlich sind. Diese Serie bietet sich an zum Studium des sterischen Verlaufes der Anellierung in Abhängigkeit von der Länge der Kette Y, wobei die Konfigurationszuordnung über NMR-Daten, speziell der leicht zu bereitenden Dimethylketale, vorgenommen werden kann^[57]. Während **79** und **80** erwartungsgemäß *cis*-anelliert sind, ist bei den Hydroazulen **78** und **81** auch der *trans*-Fall zu diskutieren. Die Tatsache, daß die Dimethylketale von **79** und **80** sehr unterschiedliche Signale zeigen, wie man sie für ein *cis*-System erwarten kann, beim Dimethylketal von **78** aber absolute Identität der Resonanzen beobachtet wird, ist in Einklang mit der konfigurativen Zuordnung.

Nur im Falle von **78** kann ein Zwischenprodukt, nämlich **77**, isoliert werden. Bei **79** und **80** dagegen erfolgt der

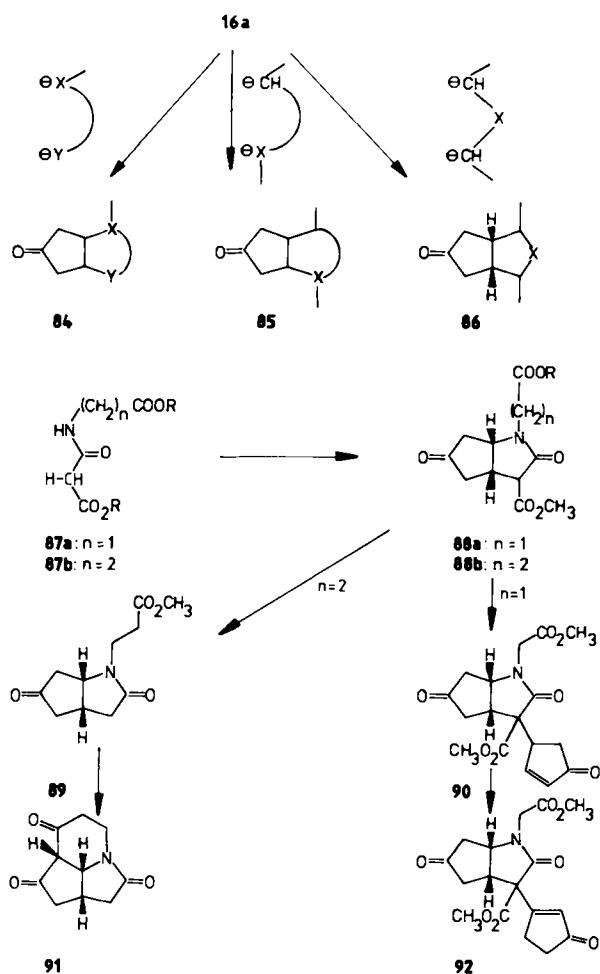
Rinschluß unmittelbar nach der Addition; monocyclische Additionsprodukte können nicht entdeckt werden.



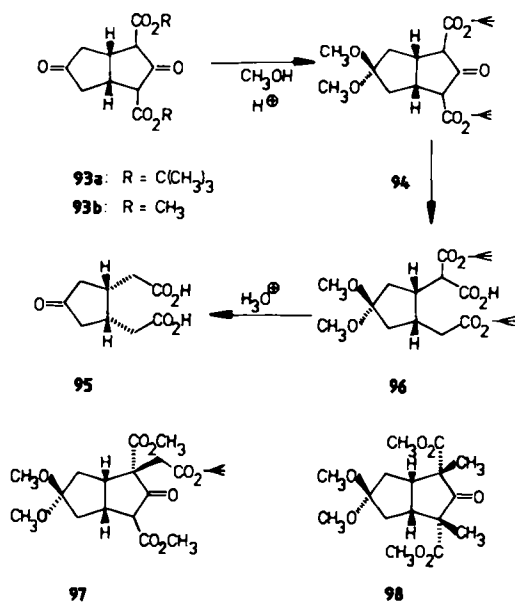
Der durch nucleophile Esterspaltung aus **78** gewinnbare Diester **81** erfüllt wichtige strukturelle Voraussetzungen für eine einfache Synthese des Vetivazulens **82** und kann tatsächlich über Olefinierung und Aluminatreduktion in das Triol **83** umgewandelt werden, das mit Selen Vetivazu- len ergibt.

Im Prinzip sollten Anellierungen dieses Typs auch unter Beteiligung von Heteroatomen möglich sein, wobei entweder beide Donorzentren wie in **84** Heteroatome sind oder wie in **85** ein Carbanion und ein Heteroatom kombiniert werden. Auch der Einbau eines Heteroatoms in das Verbindungsglied zwischen den Donorpositionen kann ins Auge gefaßt werden. In diesem Fall kann man zum einen eventuell von der zusätzlichen CH-Acidifizierung durch dieses Heteroatom profitieren, zum anderen kann dieses Zentrum X die Rolle einer Sollbruchstelle übernehmen und über Zwischenstufen vom Typ **86** *cis*-disubstituierte Verbindungen zugänglich machen. Als Beispiel für die gemischte Variante, die zu **85** führt, sei die Addition von Malonamiden erwähnt^[57].

Die Ester **87a** und **87b** addieren sich glatt und in guten Ausbeuten an **16a**, und es muß sogar ein Überschuß des Michael-Acceptors vermieden werden, da **88a** sonst zu **90** weiterreagiert, das sich bei Säureeinwirkung in das thermodynamisch stabilere ungesättigte Keton **92** umlagert. Aus dieser stabilen Form sind durch Spaltung an der Doppelbindung interessante Folgeprodukte zu gewinnen. Decarboxyliert man die homologe Verbindung **88b**, so ist das tricyclische Lactam **91** leicht über eine Dieckmann-Cyclisierung zu erreichen. Durch Angriff auf die Lactamcarbonylgruppe leitet man die Ringöffnung zu *cis*-disubstituierten Cyclopentanonen ein; die Möglichkeiten dieser Strategie wurden zunächst an den mit Acetondicarbonsäureestern leicht herstellbaren Ketonen vom Typ **93** studiert^[57].

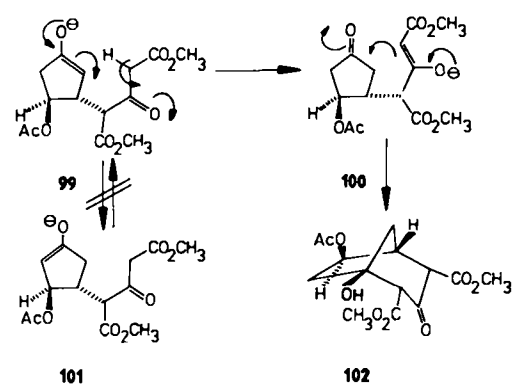


Um den nucleophilen Angriff der Base auf die esterflankierte Carbonylgruppe zu lenken, wurde der *tert*-Butylester gewählt und die andere Carbonylgruppe zur Vermeidung von Retro-Michael-Prozessen ketalisiert. Nach der Ringöffnung wurde im Fall der einfachen Verbindung **96** hydrolysiert und decarboxyliert und die *cis*-Dicarbonsäure **95** durch Vergleich mit authentischem Material konstitutionell und konfiguratig gesichert. Aus **93a** und **93b** lassen sich viele mono- und dialkylierte Verbindungen herstellen,



z. B. **97** und **98**, die bei der β -Dicarbonylsplattung verzweigte Analoga von **96** und daraus symmetrische und unsymmetrische *cis*-disubstituierte Cyclopentanone vom Typ **95** ergeben.

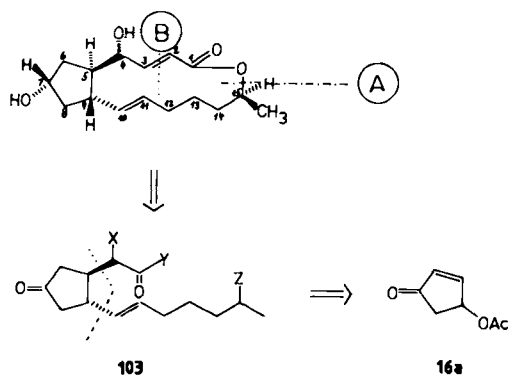
Bei allen bisher erwähnten Additionen wird eine ausgezeichnete Lenkung der Zweitaddition durch das beim ersten nucleophilen Angriff entstehende Chiralitätszentrum registriert; es bleibt nun die Frage, ob auch das Chiralitätszentrum in 4-Oxo-2-cyclopentenylacetat **16a** bereits beim Primärschritt eine sterische Lenkung ausübt. Dieser Punkt ist von einiger Bedeutung für die Verwendung von optisch aktivem **16a** als Startmaterial und das Ausmaß des dann zu erwartenden Chiralitätstransfers. Diese Frage wurde am Beispiel der Acetondicarbonsäureester-Addition an **16a** geprüft.



Bei der Bildung der Produkte **93a** und **93b** mit NaH in Tetrahydrofuran (THF) reagiert dieser Michael-Donor wie in Schema 1 prognostiziert. Führt man die Reaktion jedoch mit Kalium-*tert*-butylalkoholat als Protonenacceptor in Glyme durch, so läuft die Umprotonierung aus der Seitenkette der die Eliminierung einleitenden Umprotonierung im fünfgliedrigen Ring den Rang ab. Es bildet sich das Enolat **100**, die Ring-Carbonylgruppe wird regeneriert, die Eliminierung bleibt aus, und der nucleophile Angriff auf eben diese Carbonylgruppe führt zum Bicyclo[3.2.1]octanon-Derivat **102**. Die NMR-Daten dieser Verbindung beweisen die angegebene Konfiguration, in der sich die Acetoxygruppe *trans* zur neu geknüpften CC-Bindung befindet. Eine sterische Lenkung findet also auch hier bereits statt, und somit stehen die Chancen für Chiralitätstransfer gut – ein Problem, dem derzeit unsere Aufmerksamkeit gilt.

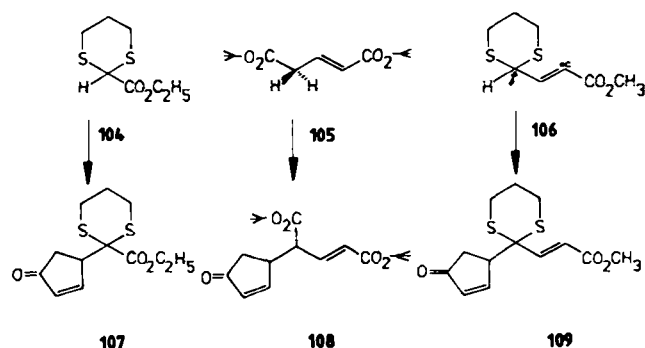
8. Additionen – auf zum Brefeldin A

Die bisher verwendeten Michael-Donoren stammen fast ausschließlich aus der Reihe der 1,3-Dicarbonylverbindungen, und es blieb zu prüfen, ob auch andere Michael-Donoren anwendbar sind. Als Prüfstein für die Leistungsfähigkeit eines synthetischen Verfahrens ist die stereoselektive Totalsynthese komplexer Naturstoffe bestens geeignet; wir haben daher, um den Wert unserer Vorstufe und die Vielseitigkeit der Additionen an einem konkreten Molekül mit komplizierter Struktur auf die Probe zu stellen, das antifungal und cytostatisch wirksame Antibiotikum Brefeldin A **4**^[5] ausgewählt. Seine Synthese ist bereits mehreren Arbeitsgruppen gelungen.



Visiert man als ringbildenden Schritt die Lactonisierung (Trennlinie A) oder die Wittig-Horner-Cyclisierung (Trennlinie B) an, so kann man **103** als einen für unseren Cyclopentenonbaustein **16a** maßgeschneiderten Bilderbuchfall retrosynthetischer Analyse ansehen. Die Aufgabe besteht bei der retrosynthetischen Analyse im allgemeinen darin, das Zielmolekül an einigen strategisch günstigen Bindungen so in einfache, leicht synthetisierbare und stereoselektiv wieder zu vereinigende Bausteine zu zerlegen, daß die Prozesse für die Knüpfung dieser Bindungen eine möglichst hohe Analogie zu bekannten oder an Modellverbindungen erprobten Transformationen aufweisen.

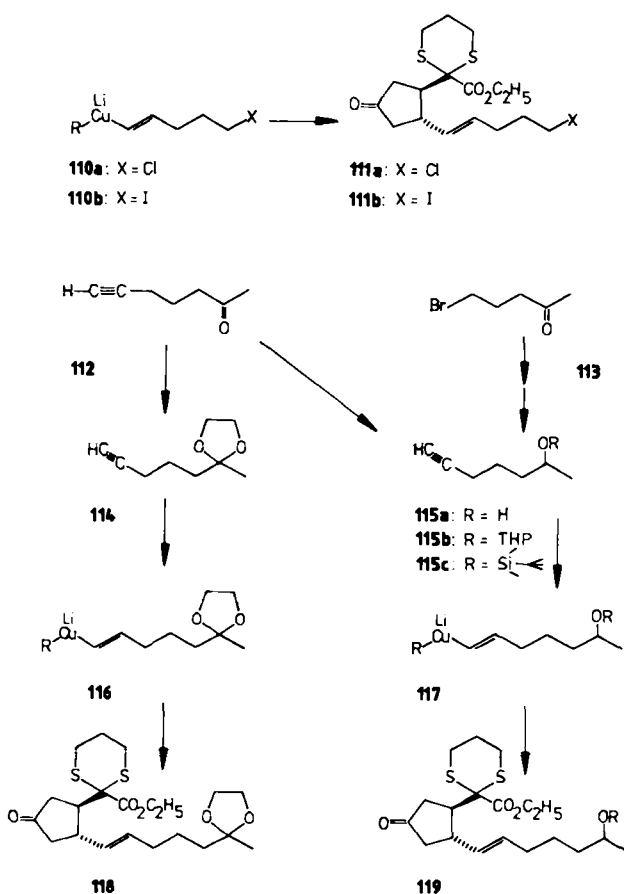
Ausgehend von **16a** wäre in diesem Fall die „obere“ Kette als α -funktionalisierte Essigsäure- oder eventuell auch als γ -funktionalisierte Crotonsäure-Einheit einzubauen, während für die „untere“ Kette wegen der Notwendigkeit einer 1,4-Addition ein funktionalisiertes Vinylcuprat vorzusehen ist.



Als aussichtsreiche Kandidaten für die „obere“ Seitenkette wurden daher die Donoren **104**, **105** und **106** geprüft^[58]. Aus **104** bildet sich das Addukt **107** glatt und in guten Ausbeuten, und es ist auch in größeren Mengen reproduzierbar herzustellen. **108** kann zwar aus Glutaconsäure-di-*tert*-butylester **105** (Vermeidung von Selbstkondensationen) nach Deprotonierung mit Lithium-tetramethylpiperidid in hoher Ausbeute gewonnen werden, enttäuscht aber in der Selektivität der Zweitaddition an das Cyclopentensystem^[59]. Die gleichen Probleme treten bei **109** auf, jedoch verläuft hier noch zusätzlich die Michael-Addition von **106** zu **109** nicht regioselektiv genug: Selbst im unpolaren Solvens Toluol bei -78°C wird das gewünschte Produkt der γ -Addition (70%) von 30% des α -Additionsproduktes begleitet. In THF überwiegt das α -Additionsprodukt sogar so stark, daß es unter diesen Bedingungen im präparativen Maßstab gewonnen werden

kann^[60]. – Ohne Zweifel ist also das Dithioketal **107** das Monoaddukt der Wahl, zumal es alle durch das Zielmolekül gestellten Anforderungen erfüllt.

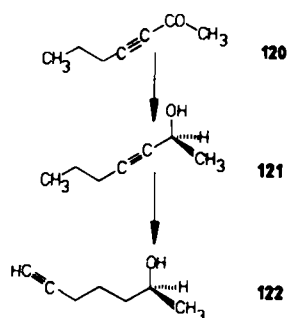
Für die „untere“ Seitenkette wurde von Anbeginn auf die Verwendung des Gilman-Reagens^[61] gesetzt, das aus dem entsprechenden Vinylolithium-Derivat durch Zusatz von Pentylkupfer gewonnen werden kann, hohe Nucleophilie aufweist und sehr zuverlässig 1,4-Additionen absolviert. Auf dem Papier ist die Vielfalt der Möglichkeiten groß, in der Realität indessen erweist sich nur eine kleine Gruppe so erzeugter Vinylcuprate als brauchbar^[62]. **110a** und **110b** – leicht herstellbar aus 5-Chlor-1-pentin durch Addition von Diisobutylaluminiumhydrid (DIBALH), Iodierung sowie anschließenden Iod/Lithium-Austausch und Zusatz von 1-Pentylkupfer – geben mit **107** gute Ausbeuten an **111a** bzw. **111b**, und speziell bei **110b** ist die hohe Selektivität bemerkenswert, mit der das intermediäre Vinyljodid mit Butyllithium reagiert, ohne daß das Iodat am sp^3 -hybridisierten Zentrum ausgetauscht wird (Schema 6).



Schema 6. R = $\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$.

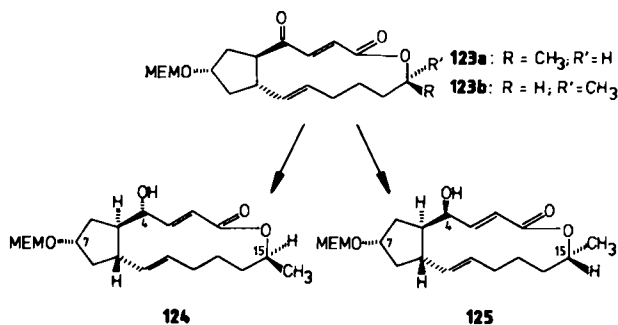
Zum Einbau der kompletten „unteren“ Seitenkette leistet das Acetylenketon **112** sehr gute Dienste. Es kann aus Methylcyclohexanon durch Eschenmoser-Fragmentierung^[63] gewonnen werden und ergibt bei der Reduktion den Alkohol **115a** und bei der Ketalisierung **114**. Der Alkohol **115a** und seine Derivate **115b** und **115c** können auch aus dem Bromketon **113** durch Reduktion, Einführung der Schutzgruppe und Kupplung mit Lithiumacetylid erhalten werden.

In diesen Fällen ist es jedoch nicht ratsam, die für die Vinylcupratherstellung notwendigen Vinyljodide über DIBAH-Addition zu bereiten, da bei der DIBAH-Einwirkung Nebenreaktionen auftreten (z. B. reduktive Ketal-spaltung). Statt dessen wird Tributylzinnhydrid^[64] addiert und die so erhaltene Zwischenstufe mit Iod^[65] umgesetzt. Präparativ besonders interessant sind die Additionen des Ketals **116** und des Silylethers **117c** an **107**. Der Tetrahydropyranylether **117b** enttäuscht allerdings; die Ausbeute an **119b** ist noch schlechter als die des – aus **117a** über das Dianion erzeugten – Alkohols **119a**. Obwohl **111a** und **111b** sowie **118** und **118c** etwa gleich gut zugänglich sind, wurde für die weitere Synthese der Silylether **119c** gewählt, da alle Resultate wegen der sp^3 -Hybridisierung am späteren C 15 direkt auf den entsprechenden chiralen Silylether übertragbar sind. Chirales **119c** konnte aus dem Keton **120** durch enantioselektive Reduktion mit *Moshers* Reagens^[66] gewonnen werden, dessen spezielle Meriten bei Acetylenketonen *Brinkmeyer* und *Kapoor*^[67] bei einer vergleichenden Studie erkannten. Isomerisierung von **121** mit *Kapa*^[1] nach der leicht modifizierten Vorschrift von *Brown et al.*^[68] treibt die Dreifachbindung an das Ende der Kette und erzeugt so den chiralen Alkohol **122**, aus dem in üblicher Weise der Silylether gewonnen werden kann.



119c ist eine attraktive Zwischenstufe für eine Brefeldin-A-Synthese; da die Konfigurationen an C7 und C15 einstellbar sind, lassen sich mit dieser Verbindung auch einige interessante und sehr spezielle Selektivitätsprobleme dieses Ringsystems untersuchen.

So hat sich bei Versuchen zur Synthese von Brefeldin A die Beobachtung von *Corey* und *Wollenberg*^[69] stets als nützlich erwiesen, daß die 7-MEM-Ether^[**] der C15-epimeren Ketone **123** mit ausgezeichneter Stereospezifität reduziert wurden. **123a** mit natürlicher Konfiguration an C15 bildet dabei weit überwiegend den Alkohol **124** und



[*] *Kapa* = Kalium-3-aminopropylamid [68a].

[**] MEM = (2-Methoxyethoxy)methyl; E. J. Corey, J. L. Gras, P. L. Ulrich, *Tetrahedron Lett.* 1975, 617.

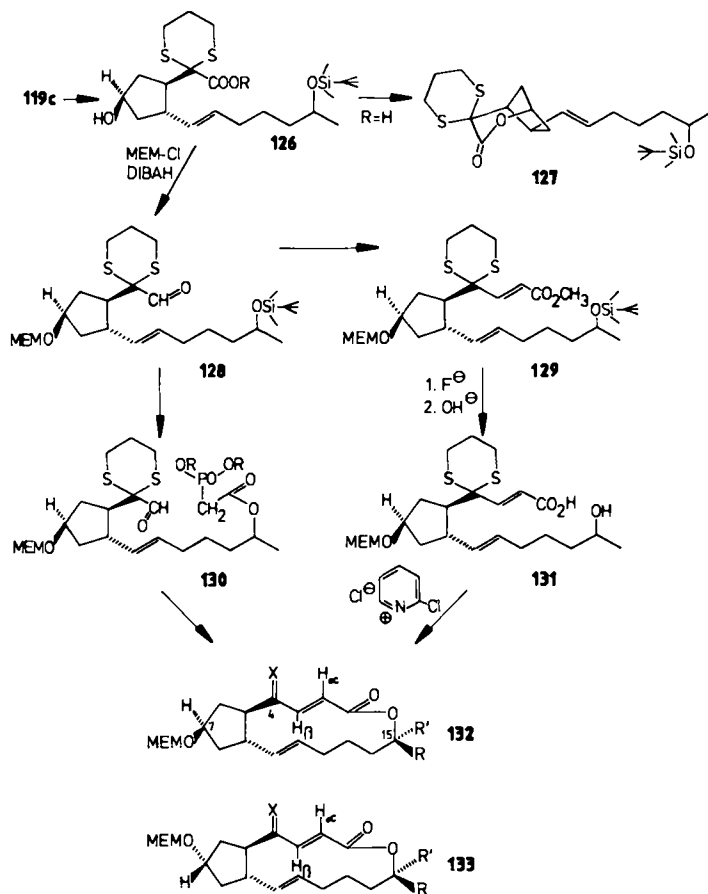
somit schließlich Brefeldin A, während aus der 15-*epi*-Verbindung **123b** mit etwa der gleichen Selektivität die 4-*epi*-15-*epi*-Verbindung **125** erzeugt werden kann.

Da kaum anzunehmen ist, daß das weit entfernte Zentrum C15 direkt den Reduktionsprozeß lenkt, ist eher zu vermuten, daß die Konfiguration an C15 dem Lactonring eine Konformation aufzwingt, in der die Ringsubstituenten den Innenraum des Ringes möglichst nicht beanspruchen. An einigen typischen Beispielen hat *Still*^[70] kürzlich derartige konformativ bedingte Stereoselektivitäten demonstriert.

Neben dieser Wirkung der C15-Konfiguration auf die Reduktion wurde auch ein beträchtlicher Einfluß dieses Zentrums auf die Lactonisierungsgeschwindigkeit gefunden^[69]. Der 4,7-Bis-MEM-veretherte Alkohol mit natürlicher Konfiguration an C15 cyclisierte rascher als die epimere Verbindung. Auch hierfür können unterschiedliche Konformationen der angestrebten Lactone maßgebend sein. Da Übergangszustände von Cyclisierungsreaktionen in der Regel produktnah sind, werden sie schon früh von allen Schwierigkeiten des Ringsystems betroffen.

Um zur Klärung dieser Fragen beizutragen, synthetisierten wir die beiden an C7 epimeren Alkohole und cyclisierten sie mit zwei prinzipiell verschiedenen Techniken, so daß möglichst verschiedenartige Übergangszustände durchlaufen werden. Bei konformativer Lenkung dürfte C15 größeren Einfluß als C7 haben. Anschließend reduzierten wir in beiden Serien das C4-Keton, um auf diese Weise zu überprüfen, ob in der Tat die Konfiguration an C7 – obwohl in unmittelbarer Nachbarschaft – weniger Einfluß ausübt als das zwar weiter entfernte, aber die Konformation diktierende C15. Ausgehend von dem am besten zugänglichen Silylether **119c** waren nur wenige Reaktionsstufen erforderlich.

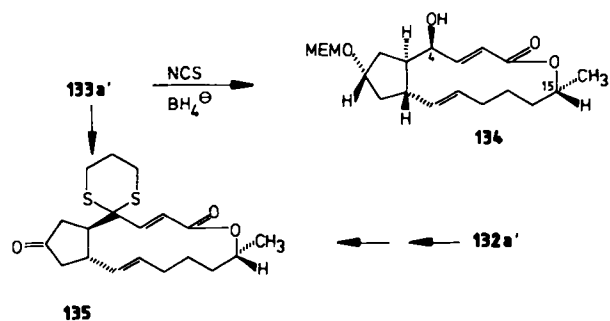
Bedingt durch den Platzbedarf der Dithioketalgruppe entsteht bei der Reduktion der 7-Ketogruppe in **119** mit *Selectrid* (Lithium-tri-*sec*-butylhydridoborat) mit hoher Stereoselektivität die β -Hydroxyverbindung **126**. Den Konfigurationsbeweis lieferte die Lactonbildung zu **127**^[71]. Liegt die Carboxygruppe in **126** als MEM-Ester und die Hydroxygruppe als MEM-Ether vor, so kann **126** direkt mit DIBAH in Toluol zum Aldehyd **128** reduziert werden. **128** läßt sich mit beiden Techniken cyclisieren. Wittig-Reaktion ergibt den ungesättigten Ester **129**, der nach Freilegung der Hydroxysäure **131** am besten mit *Mukaiyamas*^[72] Pyridiniumsalz zum Lactongemisch **132a**/**132a'** cyclisiert wird. Unter diesen Bedingungen hängt die Lactonisierung beim Edukt **131** überhaupt nicht von der Konfiguration ab. Die C15-epimeren Lactone **132a** und **132a'** bilden sich exakt im gleichen Mengenverhältnis (Schema 7). Völlig anders dagegen die Wittig-Horner-Cyclisierung^[73] des Phosphonats **130**, das aus dem Aldehyd **128** via Silyletherspaltung und Dicyclohexylcarbodiimid-Veresterung mit Phosphonoessigsäure leicht zugänglich ist. Hier wird die Cyclisierung bei Raumtemperatur durch langsames, mit einer Dosierpumpe kontrolliertes Einspritzen in die Lösung $[\text{LiOC}(\text{CH}_3)_3]$ oder Suspension $[\text{NaH}]$ eines Protonenacceptors ausgelöst. Nach 15 h haben fast 50% des Eduktes reagiert. Das Produkt jedoch besteht überwiegend ($\approx 10:1$) aus dem Stereoisomer **132a**, dessen Konfiguration leicht gesichert werden konnte^[58]. Invertiert man nämlich die C7-Konfiguration des Alkohols



Schema 7. Substituenten von **132** und **133**:

a: X = S(CH ₂) ₂ S,	R = CH ₃ ,	R' = H
a': X = S(CH ₂) ₂ S,	R = H,	R' = CH ₃
b: X = O,	R = CH ₃ ,	R' = H
b': X = O,	R = H,	R' = CH ₃
c: X = αH, βOH,	R = H,	R' = CH ₃
d: X = αOH, βH,	R = CH ₃ ,	R' = H

126 mit *Mitsunobu* Reagents^[*], so kann man es wie sein Epimer über Aldehyd und Phosphonat cyclisieren; auch hier wird überwiegend nur ein stereoisomeres Lacton gewonnen, und zwar **133a'** (Schema 7). Diese Konfiguration ist leicht zu diagnostizieren. Da Thioketalspaltung mit *N*-Chlorsuccinimid (NCS) und Reduktion mit Tetrahydridoborat zu **134** führen, aus dem sich durch MEM-Etherspaltung 4,15-*epi*-Brefeldin A bildet, gibt es keinen Zweifel, daß die Wittig-Horner-Cyclisierung in diesem Falle stereoselektiv das 15-*epi*-Thioketal **133a'** erzeugt hat.



[*] *Mitsunobu* Reagents ist Triphenylphosphan/Azodicarbonsäuredimethylester.

Daß die gleiche Stereoselektivität das Cyclisierungsverhalten in der 7β-MEM-Ether-Serie diktiert, zeigt der Befund, daß beide Cyclisierungsprodukte **133a'** und **132a'** nach MEM-Ether-Spaltung und Oxidation zum gleichen Keton **135** führen^[58]. C15-Konfigurationsabhängige Konformationen in den beiden C15-epimeren-Serien sind auch aus den ¹H-NMR-Spektren von **132a** und **133a** verglichen mit denen von **132a'** und **133a'** ablesbar. Während in der Serie mit „natürlicher“ C15-Konfiguration das Signal des β-Protons der Acrylstergruppe bei δ = 7.16 registriert wird, zeigt das Spektrum des „unnatürlich“ konfigurierten Wittig-Horner-Cyclisierungsprodukts eben dieses Proton bei δ = 6.72. Einen so gravierenden Unterschied der speziellen Raumanordnung eines Protons oder einer Methylgruppe anlasten zu wollen, wäre sicher leichtfertig und wenig überzeugend. Bei konfigurationsabhängiger Konformation jedoch könnte dieser Effekt sehr viel befriedigender mit unterschiedlicher relativer Lage und unterschiedlichem Eintauchen in das π-System der Doppelbindung zwischen C10 und C11 gedeutet werden. Zur Untermauerung dieser Deutung muß erwähnt werden, daß die C4,C15-epimeren Alkohole **133c** und **133d** einer solchen Wechselwirkung der π-Systeme entsprechend sehr unterschiedliche Signale von H10 und H11 erkennen lassen. Während diese Protonen bei der „natürlichen“ C15-Konfiguration **133d** bemerkenswert aufgesplante Signale zeigen, erscheinen beide Protonen bei **133c** als ein Zwei-Protonen-Multipllett normaler Lage. Auch hier wurden offenbar Konformationseffekte transanular wirksam. Zusammenfassend kann festgestellt werden: Liegt an C4 ein Dithioketal vor, so kann die C15-Konfiguration den Lactonisierungsprozeß nicht beeinflussen. Den gleichen Befund teilten übrigens *Bartlett* et al.^[75] für das C4-Keton mit. Die Wittig-Horner-Cyclisierung favorisiert dagegen unabhängig von der Konfiguration an C7 eindeutig die 15-*epi*-Konfiguration (**132a'** und **133a'**). Somit hat man nun für beide Konfigurationen an C15 einen stereoselektiven Cyclisierungsprozeß^[76].

Zum Schluß wird die 4-Ketogruppe reduziert. Aus den C15-epimeren Ketonen (**133b** und **133b'**) entstehen in bekannter Weise Brefeldin A bzw. 4,15-*epi*-Brefeldin A^[77]. Aber auch aus den 7β-MEM-Ethern vom Typ **132** erhält man nur zwei Alkohole (**132c** und **132d**), wobei wiederum der sterische Ausgang der Reduktion ausschließlich von der C15-Konfiguration gesteuert wird. Alles spricht für einen konformativen Effekt; anders ist es wohl kaum zu erklären, daß die Konfiguration des relativ fernen C15 mehr Einfluß auf die Reduktion der dem Fünfring direkt benachbarten Ketogruppe an C4 nimmt als die räumliche Anordnung einer MEM-Ether-Funktion an eben diesem Ring.

9. Ausblick

Die bisher mitgeteilten Resultate – wenn auch zunächst noch auf relativ wenige Problemkreise beschränkt – geben wohl dennoch einen Eindruck, wie vielfältig 4-Oxo-2-cyclopentenylacetat **16a** zum stereoselektiven und enantioselektiven Aufbau cyclopentanoider Verbindungen, auch Naturstoffen, verwendet werden kann. Das weite Feld der heteroatomaktivierten Donoren und Doppeldonoren, die stereoselektiv zu nicht-aromatischen Heterocyclen führen, liegt noch weitgehend brach. Dabei können derartige Dop-

peladditionen entweder direkt zu Polycyclen führen, oder das Heteroatom, z. B. Schwefel, kann zur weiteren Funktionalisierung und/oder als Sollbruchstelle dienen. Bei den Monoaddukten gilt es vor allem, die vielfältigen Möglichkeiten der intermolekularen sowie der intramolekularen, Regioselektivität garantierenden Cycloadditionen auszuloten. Produkte wie **72**, **107**, **108** und **109** eröffnen interessante Reaktionswege, und man sollte sich hier der häufig glatt durchführbaren Isomerisierung zum Cyclopentenon-Derivat mit höher substituierter Doppelbindung erinnern (siehe **40**→**41**), um die Flexibilität der Methodik richtig zu beurteilen. Entsprechen die reaktionsbedingten Substitutionsmuster nicht direkt den Vorstellungen, so bieten sich schließlich noch die zahlreichen, derzeit sehr intensiv bearbeiteten Funktionalitätstransformationen an. Angesichts dieses beträchtlichen Potentials scheint 4-Oxo-2-cyclopentenylacetat ein vielversprechender Synthesebaustein zu sein.

Die in Hannover erarbeiteten Resultate entstammen auszugsweise den Diplom- und Doktorarbeiten von Vera Osterthun, Heinrich Schneider, Yeikin Köksal, Peter Raddatz, Michael Harre, Rainer Walenta und Karl-Heinz Marx. Während des im Institut für Organische Chemie durchgeführten Forschungspraktikums leisteten auch Andreas Meier und Martin Bohnenpoll wichtige Beiträge. Allen diesen Mitarbeitern sei für ihre engagierte, einfallsreiche und geschickte Durchführung der Experimente, die stets stimulierende und fröhliche Atmosphäre im Laboratorium sowie ihr Verantwortungsbewußtsein herzlich gedankt. – Dr. H. Rudolph, Bayer AG, Leverkusen, danken wir alle für großzügige Cyclopentenon-Spenden, die stets raschen Zugang zum Ausgangsmaterial sicherten, zusammen mit den Silberacetat-Spenden der Degussa, Hanau, für die wir uns ebenfalls bedanken. Trotz dieser vielfältigen Hilfe wäre die Durchführung des Projekts nicht möglich gewesen ohne die entscheidende finanzielle Förderung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (Wi 206/34, Wi 206/35-6) und den Fonds der Chemischen Industrie sowie weitere großzügige Chemikalienspenden, an denen auch die Hoechst AG nicht unwesentlich beteiligt war.

Eingegangen am 1. März 1982 [A 416]

- [1] Dieser Fortschrittsbericht gilt als 6. Mitteilung der Serie „Cyclopentenonderivate“. – 5. Mitteilung: [57].
- [2] a) J. E. Pike, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **28** (1970) 313; b) U. Uxen, J. E. Pike, W. P. Schneider in J. ApSimon: *The Total Synthesis of Natural Products*. Wiley-Interscience, New York 1973, Bd. 1, S. 81 ff; c) J. S. Bindra in [2b], 1981, Bd. 4, S. 353 ff; d) W. Bartmann, *Angew. Chem.* **87** (1975) 143; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **14** (1975) 337; e) E. J. Corey, I. Vlattas, K. Harding, *J. Am. Chem. Soc.* **91** (1969) 535; f) R. B. Woodward, J. Gosteli, I. Ernest, R. J. Friary, G. Nestler, H. Raman, R. Sitrin, Ch. Suter, J. K. Whitesell, *ibid.* **95** (1973) 6853; g) J. K. Sutherland, T. R. Peel, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1974**, 151; h) E. J. Corey, J. S. Bindra, A. Grodski, Th. K. Schaaf, *J. Am. Chem. Soc.* **95** (1973) 7522.
- [3] a) E. J. Corey, G. E. Keck, I. Szekeley, *J. Am. Chem. Soc.* **99** (1977) 2006; b) K. C. Nicolaou, W. E. Barnette, G. P. Gasic, R. L. Magolda, W. J. Sibi, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 630; c) K. C. Nicolaou, W. E. Barnette, *ibid.* **1977**, 331; d) J. Fried, J. Barton, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **74** (1977) 2199; e) K. C. Nicolaou, G. P. Gasic, W. E. Barnette, *Angew. Chem.* **90** (1978) 360; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **17** (1978) 293; f) A. Barco, S. Benetti, P. Pollini, P. G. Garibaldi, C. Gandolfi, *J. Org. Chem.* **45** (1980) 4776; g) Y. Konishi, M. Kawamura, Y. Arai, M. Hayashi, *Chem. Lett.* **1979**, 1437; h) A. Sugie, H. Shimomura, J. Katsube, H. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2607; i) M. Shibasaki, J. Ueda, S. Ikegami, *ibid.* **1979**, 433; j) K. Kojima, K. Sakai, *ibid.* **1978**, 3743; k) W. Skuballa, H. Vorbrüggen, *Angew. Chem.* **93** (1981) 1080; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **20** (1981) 1046; l) W. Bartmann, G. Beck, J. Knolle, R. H. Rupp, *ibid.* **92** (1980) 850 bzw. **19** (1980) 819.

- [4] a) W. P. Schneider, R. A. Morge, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3283; b) N. A. Nelson, R. W. Jackson, *ibid.* **1976**, 3275; c) R. C. Kelly, I. Schletter, S. J. Stein, *ibid.* **1976**, 3279; d) E. J. Corey, M. Shibasaki, J. Knolle, *ibid.* **1977**, 1625; e) S. Hanessian, P. Lavallee, *Can. J. Chem.* **55** (1977) 562; f) E. J. Corey, M. Shibasaki, J. Knolle, T. Sugahara, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 785.
- [5] a) E. J. Corey, K. C. Nicolaou, L. S. Melvin, *J. Am. Chem. Soc.* **97** (1975) 654; b) E. J. Corey, R. H. Wollenberg, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 4701; c) E. J. Corey, R. H. Wollenberg, D. R. Williams, *ibid.* **1977**, 2243; d) R. Baudouy, P. Crabbé, A. E. Greene, C. Ledrian, *ibid.* **1977**, 2973; e) D. P. Durran, D. Scholz, *Monatsh. Chem.* **108** (1977) 1401; f) T. Kitahara, K. Mori, M. Matsui, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 3021; g) P. A. Bartlett, F. R. Green, *J. Am. Chem. Soc.* **100** (1978) 4858; h) A. E. Greene, C. Ledrian, P. Crabbé, *ibid.* **102** (1980) 7584; i) M. Honda, K. Hirata, H. Sueoka, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **22** (1981) 2679.
- [6] J. A. Marshall, St. F. Brady, N. H. Andersen, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **31** (1974) 285.
- [7] A. F. Thomas, Y. Bessiere in [2b], 1981, Bd. 4, S. 494.
- [8] J. A. Marshall, St. F. Brady, N. H. Andersen, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **31** (1974) 309.
- [9] a) K. Hermann, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **25** (1977) 183; b) W. Renold, G. Ohloff, T. Norin, *Helv. Chim. Acta* **62** (1979) 985; c) H. O. House, Ch. Ch. Yau, D. van Derveer, *J. Org. Chem.* **44** (1979) 3031; d) J. P. Marino, M. P. Ferro, *ibid.* **46** (1981) 1828; e) T. Tokoroyama, K. Matsuo, H. Kotsuki, R. Kanazawa, *Tetrahedron* **36** (1980) 3377; f) G. Büchi, W. Hofheinz, J. V. Paukstelis, *J. Am. Chem. Soc.* **91** (1969) 6473; g) H. Surburg, A. Mondon, *Chem. Ber.* **114** (1981) 118.
- [10] a) P. A. Grieco in W. Bartmann, E. Winterfeldt: *Stereoselective Synthesis of Natural Products*. Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford 1979, S. 121; b) M. Vandewalle, P. de Clerc, M. Demuynck, P. Kock, G. Rozing, F. Scott in [10a], S. 130; c) M. R. Roberts, R. H. Schlessinger, *J. Am. Chem. Soc.* **101** (1979) 7626; d) G. J. Qualich, R. H. Schlessinger, *ibid.* **101** (1979) 7627; e) J. A. Marshall, R. H. Ellison, *ibid.* **98** (1976) 4312; f) M. F. Semmelhack, A. Y. Yamashita, J. C. Tomesch, J. Hirotsu, *ibid.* **100** (1978) 5545; g) P. A. Wender, M. A. Eisenstat, M. P. Filosa, *ibid.* **101** (1979) 2198; h) J. J. Christie, T. E. Varkey, J. A. Whittle, *J. Org. Chem.* **46** (1981) 3590; i) F. E. Ziegler, J. J. Piwinski, *J. Am. Chem. Soc.* **102** (1980) 6577; j) F. E. Ziegler, J. M. Fang, *J. Org. Chem.* **46** (1981) 825; k) P. A. Grieco, Y. Ohfune, *ibid.* **45** (1980) 2251; l) G. H. Posner, K. A. Babiak, G. L. Loomis, W. J. Frazee, R. D. Mittal, I. L. Karle, *J. Am. Chem. Soc.* **102** (1980) 7498; m) P. T. Lansbury, A. K. Serlis, J. E. Hengeveld, D. G. Hangauer Jr., *Tetrahedron* **36** (1980) 2701; n) J. Romo, A. Romo de Vivar, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **25** (1973) 190.
- [11] a) W. A. Ayer, L. M. Browne, *Tetrahedron* **37** (1981) 2199; b) B. M. Trost in [10a], S. 106; c) B. M. Trost, C. D. Shuey, F. di Nanno Jr., S. S. McElvain, *J. Am. Chem. Soc.* **101** (1979) 1284; d) H. Hashimoto, K. Tsuzuki, F. Sakan, H. Shirahama, T. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.* **1974**, 3745; e) P. T. Lansbury, N. Y. Wang, J. E. Rhodes, *ibid.* **1972**, 2053; f) K. Hayano, Y. Ohfune, H. Shirahama, T. Matsumoto, *ibid.* **1978**, 1991; g) K. Tatsuta, K. Akimoto, M. Kinoshita, *J. Am. Chem. Soc.* **101** (1979) 6116; h) S. Danishefsky, R. Zamboni, M. Kahn, S. J. Etheredge, *ibid.* **103** (1981) 3460; i) T. Hudlicky, T. M. Kutschan, S. R. Wilson, D. T. Mao, *ibid.* **102** (1980) 6351; j) M. Shibasaki, K. Iseki, S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.* **21** (1980) 3587; k) R. D. Little, G. L. Carroll, *ibid.* **22** (1981) 4389; l) K. E. Stevens, L. A. Paquette, *ibid.* **22** (1981), 4393.
- [12] a) S. Danishefsky, M. Hiram, K. Gombatz, T. Harayama, E. Berman, P. Schuda, *J. Am. Chem. Soc.* **100** (1978) 6538; b) W. H. Parson, R. H. Schlessinger, M. L. Quesada, *ibid.* **102** (1980) 889; c) L. A. Paquette, H. Schostarez, G. D. Annis, *ibid.* **103** (1981) 6526.
- [13] a) F. Bohlmann, N. L. Van, J. Pickardt, *Chem. Ber.* **110** (1977) 3777; b) L. H. Zalkow, R. N. Harris, D. van Derveer, J. A. Bertrand, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1977**, 456; c) M. C. Pirrung, *J. Am. Chem. Soc.* **101** (1979) 7130; d) *ibid.* **103** (1981) 82; e) W. Oppolzer, K. Battig, T. Hudlicky, *Helv. Chim. Acta* **62** (1979) 1493; f) L. Paquette, Y. K. Han, *J. Org. Chem.* **44** (1979) 4015; g) *J. Am. Chem. Soc.* **103** (1981) 1835.
- [14] a) M. Karpf, A. S. Dreiding, *Tetrahedron Lett.* **21** (1980) 4569; b) M. Karpf, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **64** (1981) 1123; c) A. B. Smith III, P. J. Jerris, *J. Am. Chem. Soc.* **103** (1981) 194; d) H. Schostarez, L. A. Paquette, *ibid.* **103** (1981) 722; e) W. Oppolzer, F. Marazza, *Helv. Chim. Acta* **64** (1981) 1575; f) W. Oppolzer, K. Bättig, *ibid.* **64** (1981) 2489.
- [15] a) K. Hafner, *Pure Appl. Chem. Suppl.* **2** (1971) 1; b) K. Hafner, M. Suda, *Angew. Chem.* **88** (1976) 341; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **15** (1976) 104; c) K. Hafner, H. U. Süss, *ibid.* **85** (1973) 626 bzw. **12** (1973) 575; d) K. Hafner, H. Diehl, H. U. Süss, *ibid.* **88** (1976) 121 bzw. **15** (1976) 104; e) M. Suda, K. Hafner, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 2453.
- [16] L. A. Paquette, *Top. Curr. Chem.* **79** (1979) 41.
- [17] K. Hafner, K. Goliasch, *Chem. Ber.* **94** (1961) 2909.
- [18] C. H. de Puy, M. Isaaks, K. L. Eilers, G. F. Morris, *J. Org. Chem.* **29** (1964) 3503.
- [19] F. Gavina, A. M. Costero, P. Gil, B. Palazon, S. V. Luis, *J. Am. Chem. Soc.* **103** (1981) 1797.
- [20] T. Koenig, M. Smith, W. Snell, *J. Am. Chem. Soc.* **99** (1977) 6663.
- [21] G. Maier, H. W. Lage, H. P. Reisenauer, *Angew. Chem.* **93** (1981) 1010; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **20** (1981) 976.

- [22] E. R. F. Gesing, J. P. Tane, K. P. C. Vollhardt, *Angew. Chem.* 92 (1980) 1057; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 1023.
- [23] M. Ogliaruso, M. G. Romanelli, E. I. Becker, *Chem. Rev.* 65 (1965) 261.
- [24] E. W. Garbisch, R. F. Sprecher, *J. Am. Chem. Soc.* 88 (1966) 3433.
- [25] R. D. de Selms, W. R. Schleigh, *Synthesis* 1973, 614.
- [26] D. C. de Jongh, D. A. Brent, *J. Org. Chem.* 35 (1970) 4204.
- [27] O. L. Chapman, C. L. McIntosh, *Chem. Commun.* 1971, 770.
- [28] a) E. Vogel, E. G. Wyes, *Angew. Chem.* 74 (1962) 489; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1 (1962) 404; b) C. H. de Puy, B. W. Ponder, J. D. Fitzpatrick, *ibid.* 74 (1962) 489 bzw. 1 (1962) 404; c) *J. Org. Chem.* 29 (1964) 3508; d) P. A. Eaton, R. A. Hudson, *J. Am. Chem. Soc.* 87 (1965) 2769; e) R. W. Hoffmann, J. Csomor, *Chem. Ber.* 109 (1976) 1577.
- [29] H. Haubenstock, P. G. Mennit, P. E. Butler, *J. Org. Chem.* 35 (1970) 3208.
- [30] G. Stork, M. Isobe, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975) 6260.
- [31] a) R. Riemenschneider, R. Nehring, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 660 (1962) 41; b) *ibid.* 660 (1962) 45.
- [32] T. Toru, S. Kurozumi, T. Tanaka, S. Miura, M. Kobayashi, S. Ishimoto, *Synthesis* 1974, 867.
- [33] S. Takano, C. Kasahara, K. Ogasawara, *Heterocycles* 16 (1981) 605.
- [34] a) G. O. Schenk, D. E. Dunlap, *Angew. Chem.* 68 (1956) 248; b) C. Kaneko, A. Sugimoto, S. Tanaka, *Synthesis* 1974, 876.
- [35] J. C. Sandler, R. E. Donaldson, P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 2110.
- [36] D. Ranganathan, S. Ranganathan, C. B. Rao, *Tetrahedron* 37 (1981) 629.
- [37] M. Malacria, J. Goré, *Tetrahedron Lett.* 1979, 5067.
- [38] C. H. de Puy, M. Isaacs, K. L. Eilers, G. F. Morris, *J. Org. Chem.* 29 (1964) 3503.
- [39] A. J. Bloodworth, H. J. Eggelte, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 2001.
- [40] G. Stork, C. Kowalski, G. Garcia, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975) 3258.
- [41] a) G. Piancatelli, A. Scettri, G. David, M. D'Auria, *Tetrahedron* 34 (1978) 2775; b) A. Scettri, G. Piancatelli, M. D'Auria, G. David, *ibid.* 35 (1979) 135.
- [42] G. Piancatelli, A. Scettri, M. D'Auria, *Tetrahedron* 36 (1980) 661.
- [43] R. D'Ascoli, M. D'Auria, A. Demico, G. Piancatelli, A. Scettri, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 4500.
- [44] A. Fischli, M. Klaus, H. Mayer, P. Schönholzer, R. Rüegg, *Helv. Chim. Acta* 58 (1975) 564.
- [45] a) S. Terashima, S. Yamada, M. Nara, *Tetrahedron Lett.* 1977, 1001; b) M. Nara, S. Terashima, S. Yamada, *Tetrahedron* 36 (1980) 3161.
- [46] a) M. Gill, R. W. Rickards, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1979, 121; b) *Tetrahedron Lett.* 1979, 1539; c) R. M. Christie, M. Gill, R. W. Rickards, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1981, 593.
- [47] M. Gill, P. Bainton, R. W. Rickards, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 1437.
- [48] J. D. Elliot, M. Hetmanski, R. J. Stoodley, M. N. Palfreyman, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1981, 1783.
- [49] J. C. Barriere, A. Chiaroni, J. Cleophax, S. D. Gero, C. Richet, M. Vuilhorgn, *Helv. Chim. Acta* 64 (1981) 1140.
- [50] K. Ogura, M. Yamashita, G. Tsuchihashi, *Tetrahedron Lett.* 1976, 759.
- [51] a) T. Tanaka, S. Kurozumi, T. Toru, S. Miura, M. Kobayashi, S. Ishimoto, *Tetrahedron* 32 (1976) 1713; b) *ibid.* 32 (1976) 1893.
- [52] V. Osterthun, E. Winterfeldt, *Chem. Ber.* 110 (1977) 146.
- [53] Y. Köksal, V. Osterthun, E. Winterfeldt, *Liebigs Ann. Chem.* 1979, 1300.
- [54] Geplante Dissertation R. Walenta, Universität Hannover.
- [55] H. Schneider, Diplomarbeit, Universität Hannover 1978.
- [56] H. Schneider, Dissertation, Universität Hannover 1980.
- [57] M. Harre, E. Winterfeldt, *Chem. Ber.*, im Druck.
- [58] P. Raddatz, Dissertation, Universität Hannover 1981.
- [59] Forschungspraktikum M. Bohnenpoll, Institut für Organische Chemie der Universität Hannover 1981.
- [60] Forschungspraktikum A. Meier, Institut für Organische Chemie der Universität Hannover 1980.
- [61] J. B. Heather, R. Sood, P. Price, G. P. Peruzotti, S. S. Lee, L. H. Lee, C. J. Sih, *Tetrahedron Lett.* 1973, 2313.
- [62] P. Raddatz, Diplomarbeit, Universität Hannover 1979.
- [63] J. Schreiber, D. Felix, A. Eschenmoser, M. Winter, F. Gautschi, K. H. Schulte-Elte, E. Sundt, G. Ohloff, J. Kalvoda, H. Kaufmann, P. Wieland, G. Anner, *Helv. Chim. Acta* 50 (1967) 2101.
- [64] E. J. Corey, R. H. Wollenberg, *Tetrahedron Lett.* 1976, 4705.
- [65] D. Seyfarth, *J. Am. Chem. Soc.* 79 (1957) 2133.
- [66] a) S. Yamaguchi, H. S. Mosher, A. Pohland, *J. Am. Chem. Soc.* 92 (1972) 9254; b) S. Yamaguchi, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* 38 (1973) 1870.
- [67] R. S. Brinkmeyer, V. Kapoor, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 8339.
- [68] a) C. A. Brown, A. Yamashita, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975) 891; b) M. M. Midland, R. L. Halterman, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 4171.
- [69] E. J. Corey, R. H. Wollenberg, *Tetrahedron Lett.* 1976, 4701.
- [70] W. C. Still, *Tetrahedron* 37 (1981) 3981.
- [71] Y. Köksal, Dissertation, Universität Hannover 1980.
- [72] T. Mukaiyama, M. Usui, K. Saigo, *Chem. Lett.* 1976, 49.
- [73] a) K. F. Burri, R. A. Cardone, W. Y. Chen, P. Rosen, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 7069; b) P. Raddatz, E. Winterfeldt, *Angew. Chem.* 93 (1981) 281; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 286.
- [74] O. Mitsunobu, *Synthesis* 1981, 1.
- [75] P. A. Bartlett, F. R. Green, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 4858.
- [76] Y. Köksal, P. Raddatz, E. Winterfeldt, *Angew. Chem.* 92 (1980) 486; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 472.
- [77] Eine Probe natürliches Brefeldin A wurde uns von Dr. A. von Wartburg und Dr. J. Hauth, Sandoz AG, Basel, freundlicherweise zur Verfügung gestellt.