

222. Synthese des Nonactins

(Vorläufige Mitteilung)

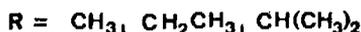
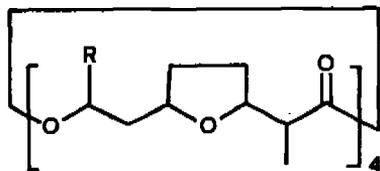
von **Hans Gerlach, Konrad Oertle, Adolf Thalmann und Stefano Servi**
Laboratorium für Organische Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule, Zürich

(20. VIII. 75)

Synthesis of Nonactin. *Summary.* The macrotetrolide antibiotic nonactin (I), containing four units of a C₁₀ hydroxy acid, has been synthesized starting from two adequately protected derivatives (III and IV) of nonactic acid (II). The 32-membered ring of the macrotetrolide is built up by a sequence of condensation and deprotection steps leading first to a product with two, and subsequently to one with four nonactic acid residues (VIII) which is then cyclized in the presence of Ag⁺-ions. Two reactions forming ester bonds have been developed to condense the hydroxy acids and to effect the final cyclization. In one the activation of the carboxyl group is achieved by conversion into the mixed anhydride with 2,4,6-trimethylbenzene sulfonyl chloride in pyridine. In the other the Ag⁺-ion induced reaction of a S-(2-pyridyl) hydroxy carbothioate is used to form the corresponding macrocyclic lactone. In the case of nonactin the ring closure is promoted by the coordinating effect of Ag⁺-ions present in the reaction mixture.

In dieser Mitteilung soll die Synthese des Makrotetrolid-Antibiotikums Nonactin (I) beschrieben werden. Makrotetrolide der Actin-Reihe [1] sind mikrobielle Stoffwechselprodukte mit hoher biologischer Wirksamkeit, die sich aus Kulturfiltraten von verschiedenen *Streptomyces*-Stämmen isolieren lassen. Das gemeinsame Strukturmerkmal der Actine ist ein 32-gliedriger Ring, der durch 4 esterartig miteinander verbundene Reste einer Hydroxysäure gebildet wird (vgl. *Schema 1*). Bei den verschiedenen Vertretern der Actine können sich die Hydroxysäurereste in der Konstitution der Seitenkette, R, unterscheiden. Isoliert wurden Verbindungen, bei denen eine C₁₀-Hydroxysäure, die Nonactinsäure mit R = CH₃ oder die beiden homologen C₁₁- und C₁₂-Hydroxysäuren mit R = CH₂CH₃ oder R = CH(CH₃)₂, am Aufbau des Makrocyclus beteiligt sind. Eine bemerkenswerte Regelmässigkeit im Aufbau dieser makrocyclischen Tetraester wird auch dann beibehalten, wenn ihre Hydroxysäurereste verschiedene Seitenketten besitzen. Alle bis jetzt isolierten und in ihrer Struktur aufgeklärten Makrotetrolide der Actin-Reihe enthalten 2 linkshändige und 2 rechtehändige Hydroxysäurereste in alternierender Anordnung¹⁾. Es stellt sich die Frage,

Schema 1. Allgemeine Konstitutionsformel der Actine [1]



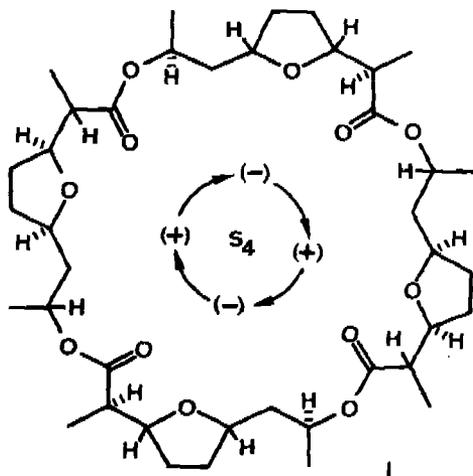
¹⁾ Die Struktur der Makrotetrolide der Actin-Reihe ist durch chemischen Abbau aufgeklärt worden [1]. Für Nonactin und Tetractin liegen auch Röntgenstrukturanalysen vor [2].

ob zwischen der strukturellen Regelmässigkeit und der biologischen Wirkung dieser Verbindungen eine Beziehung besteht.

Die biologische Aktivität des Nonactins und seiner Homologen lässt sich auf ihre Fähigkeit zurückführen, speziell mit K^+ -Ionen lipophile Komplexe zu bilden. Actine sind K^+ -spezifische Ionophore und beschleunigen den K^+ -Transport durch die Lipoidmembranen lebender Zellen sehr stark. Dadurch werden Stoffwechselprozesse, wie z. B. die Zellatmung, welche von der K^+ -Ionenkonzentration abhängig sind, sehr stark beeinträchtigt. Wie *Lardy et al.* [3] gezeigt haben, lassen sich die Actine noch in 10^{-10} M-Konzentration durch ihre Wirkung auf Mitochondrien-Suspensionen nachweisen.

Der einfachste Vertreter der Actine ist das Nonactin (I) $C_{40}H_{64}O_{12}$, das aus vier C_{10} -Hydroxysäureresten aufgebaut ist. Die enantiomorphen Nonactinsäurereste kommen im 32-gliedrigen Ring, alternierend angeordnet, je zweimal vor. Bei dieser Anordnung besteht in der Molekel eine S_4 -Symmetrie; d. h. Nonactin-Molekeln besitzen eine reflexionssymmetrische Konfiguration und sind deshalb achiral, obwohl sie 16 asymmetrische C-Atome enthalten (vgl. *Schema 2*). Die Struktur des Nonactin-

Schema 2. Konfigurationsformel des Nonactins. Zwischen den alternierend angeordneten, enantiomorphen Nonactinsäure-Resten besteht eine S_4 -Symmetriebeziehung.

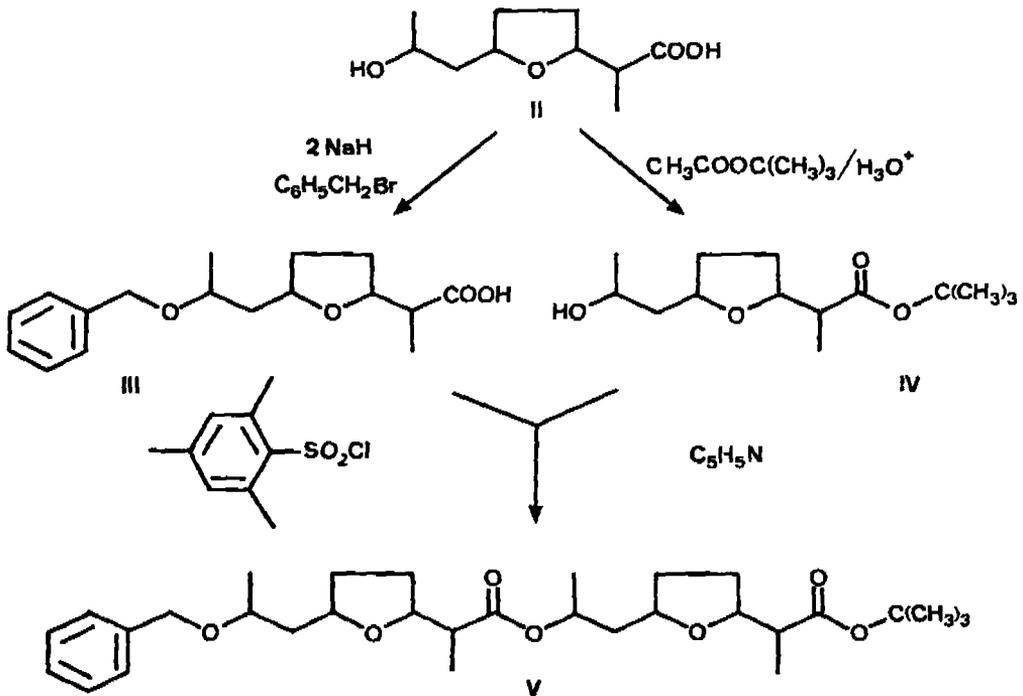


Kaliumrhodanid-Komplexes ist mit Hilfe der Röntgenbeugung ermittelt worden [2]. In diesem Komplex umgibt der makrocyclische Ring das K^+ -Ion in Form einer bemerkenswerten Schleife, deren Gestalt mit der Naht eines Tennisballs verglichen werden kann. Diese Konformation bewirkt, dass die 4 Carbonylsauerstoffatome und die 4 Tetrahydrofuransauerstoffatome der Nonactinsäurereste die Ecken eines nahezu regulären Hexaeders besetzen und dadurch mit dem K^+ -Ion im Zentrum in maximale Wechselwirkung treten.

Die einzigartige Struktur und Wirkungsweise dieser Verbindungen lässt die Synthese von z. B. Nonactin (I) und seinen Konfigurationsisomeren, die sich in der Anordnung der enantiomorphen Nonactinsäurereste unterscheiden, wünschenswert erscheinen. Mit den nur synthetisch zugänglichen, isomeren Verbindungen liesse sich z. B. die Frage beantworten, ob nur Makrotetrolide mit alternierender Anordnung der enantiomorphen Hydroxysäurereste zur Komplexbildung befähigt sind.

Als ersten Schritt in dieser Richtung haben wir zwei Synthesen der Nonactinsäure (II) durchgeführt und veröffentlicht [4]. Die nächste Aufgabe, die esterartige Verknüpfung der 4 Nonactinsäure-Einheiten und der Ringschluss zum Makrotetrolid, wurde wie folgt gelöst: Zwei Derivate der Nonactinsäure, eines mit geschützter Carboxylgruppe und eines mit geschützter Hydroxylgruppe und aktivierter Carboxylgruppe, wurden hergestellt. Als miteinander verträgliche Schutzgruppen wählte man den *t*-Butylester und den Benzyläther (vgl. Schema 3). Nonactinsäure (II) gelöst in *t*-Butylacetat ergibt mit 10 Äquivalenten Methansulfonsäurehydrat als Katalysator nach 14 Std. bei 25° den Nonactinsäure-*t*-butylester (IV)²⁾ in 70% Ausbeute. Der 8-Benzyläther der Nonactinsäure (III)²⁾ entsteht in 80% Ausbeute durch Reaktion von 1 Äquivalent Benzylbromid (14 Std., 25°) mit dem Di-Anion, das sich aus Nonactinsäure in Dioxan mit 2 Äquivalenten Natriumhydrid bildet. Bei der Reaktion von 2,4,6-Trimethylbenzolsulfonsäurechlorid mit dem Benzyläther der Nonactin-

Schema 3. Herstellung eines dimeren Produktes, das zwei Nonactinsäure-Reste enthält und unterschiedlich geschützte Endgruppen besitzt.

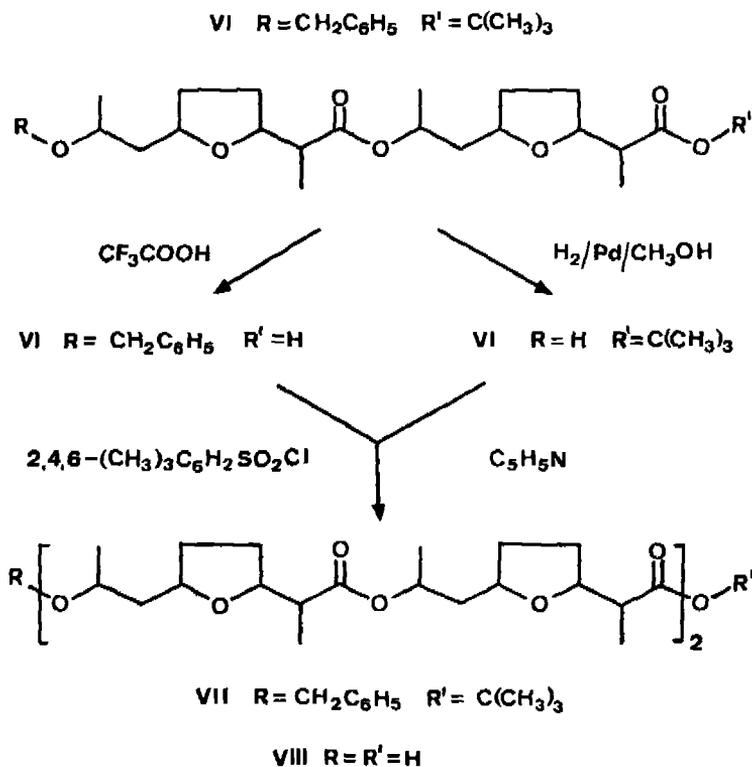


²⁾ Die analytischen Daten (Elementaranalyse, IR-, NMR- und Massenspektren) stimmen mit der angenommenen Struktur überein.

³⁾ Nonactinsäure und ihre Derivate isomerisieren sich unter Basenkatalyse ausserordentlich leicht an C(2) und C(3) durch einen Eliminierungs-Additions-Mechanismus (vgl. [4]). Neben dem Ausgangsprodukt mit genuiner Konfiguration entstehen dabei die drei anderen möglichen Konfigurationsisomeren. Für eine Nonactin-Synthese ist es wesentlich, dass die als Ausgangsmaterial gebrauchten, spezifisch geschützten Nonactinsäurederivate isomerenfrei sind. Ihre Reinigung erfolgte durch Chromatographie an Kieselgel. Zur Analyse durch Gas-Chromatographie eignen sich der Benzyläther-methylester und der *t*-Butyläther-*t*-butylester der Nonactinsäure, die sich von den entsprechenden Derivaten der Konfigurationsisomeren an C(2) und C(3) auf einer Ucon/HB beschichteten 20 m Glaskapillare trennen lassen (vgl. [4]).

säure (III) in Pyridin entsteht (1 Std., 25°) das gemischte Anhydrid. Dieses aktivierte Carbonsäurederivat wird nicht isoliert, sondern direkt mit 0,66 mol des Nonactinsäure-*t*-butylesters (IV) umgesetzt⁴⁾. Nach 14 Std. bei 25° lassen sich 70% Reaktionsprodukt V²⁾ isolieren, das zwei esterartig verbundene Nonactinsäurereste enthält, der eine mit *t*-Butyl geschützter Carboxylgruppe, der andere mit benzylierter 8-Hydroxygruppe. Die *t*-Butylschutzgruppe lässt sich durch Behandlung mit Trifluoressigsäure (3 Min., 25°), die Benzylschutzgruppe durch Hydrogenolyse (Wasserstoff, Pd/C, Methanol) selektiv entfernen (vgl. Schema 4). Aktiviert man im dimeren Produkt mit freier Carboxylgruppe (VI, R = CH₂C₆H₅, R' = H) diese durch Reaktion mit 2,4,6-Trimethylbenzolsulfonylchlorid in Pyridin und kondensiert dann mit dem dimeren Produkt, das eine freie Hydroxylgruppe enthält (VI, R = H, R' = C(CH₃)₃), so entsteht ein tetramerer Polyester VII, der vier Nonactinsäurereste enthält. Die Hydroxygruppe und die Carboxylgruppe der endständigen Nonactinsäurereste in diesem tetrameren Produkt sind durch die Benzyl- bzw. die *t*-Butylgruppe geschützt.

Schema 4. Selektive Entfernung der Carboxylschutzgruppe und der Hydroxylschutzgruppe im dimeren Produkt und Kondensation der zwei verschiedenen Fragmente zu einem Produkt, das vier Nonactinsäure-Reste enthält.

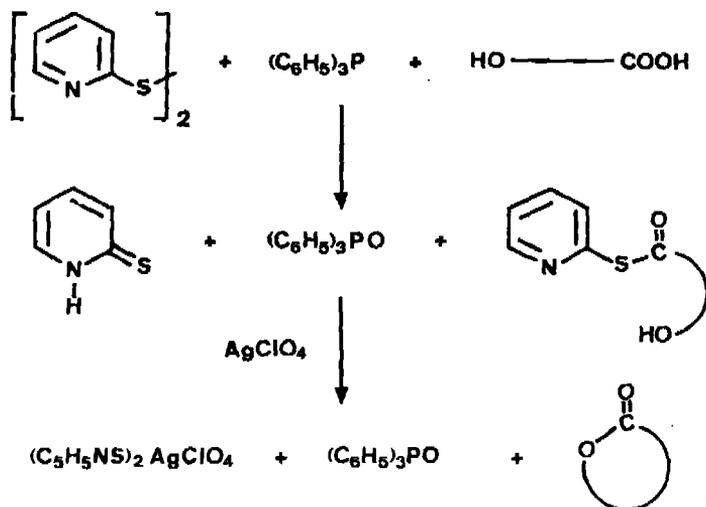


4) Diese Veresterungsmethode wurde von Brewster [5] vorgeschlagen. Er verwendete dabei das gemischte Anhydrid mit *p*-Toluolsulfonsäure. In unserem Falle entstehen bei Verwendung von *p*-Toluolsulfonylchlorid in Pyridin 20–50% Nonactinsäure-*t*-butylester mit sulfonylierter Hydroxygruppe. Diese Nebenreaktion wird praktisch vollständig unterdrückt, wenn man das stärker raumbesprechende 2,4,6-Trimethylbenzolsulfonylchlorid verwendet.

Das gleiche, vier Nonactinsäurereste enthaltende Produkt VII ($R = \text{CH}_2\text{C}_6\text{C}_5$, $R' = \text{C}(\text{CH}_3)_3$) entsteht auch aus dem dimeren Produkt mit freier Hydroxylgruppe VI ($R = \text{H}$, $R' = \text{C}(\text{CH}_3)_3$) durch Kondensation mit dem Benzyläther der Nonactinsäure (III), Entfernung der Benzylschutzgruppe im gebildeten trimeren Produkt durch Hydrogenolyse und nochmalige Kondensation mit dem Nonactinsäurebenzyläther. Alle Kondensationsreaktionen über gemischte Anhydride mit der 2,4,6-Trimethylbenzolsulfonsäure werden unter denselben Bedingungen durchgeführt wie die erste Kondensation, welche das Produkt V ergibt. Sie verlaufen mit 60–75% Ausbeute und die Produkte lassen sich durch Chromatographie an Kieselgel leicht von wenig Nebenprodukten und nicht umgesetztem Ausgangsmaterial abtrennen. Die angenommenen Strukturen der isolierten Verbindungen sind mit ihren NMR.-Spektren (100 MHz, CCl_4) vereinbar⁵⁾.

Beim Syntheseprodukt, das vier Nonactinsäurereste enthält, lassen sich die beiden endständigen Schutzgruppen durch Behandlung mit Trifluoressigsäure (3 Min., 25°) und Hydrogenolyse (Wasserstoff, Pd/C, Methanol) entfernen. Dabei entsteht ein offenkettiges Produkt VIII ($R = R' = \text{H}$) mit drei Esterbindungen und freier Hydroxyl- bzw. Carboxylgruppe an den beiden endständigen Nonactinsäureresten. Versuche, in diesem tetrameren Produkt die Carboxylgruppe durch Umsetzung mit 2,4,6-Trimethylbenzolsulfonylchlorid in Pyridin zum entsprechenden gemischten Anhydrid zu aktivieren, ergaben, dass die freie Hydroxylgruppe zuerst sulfonyliert wird und ein Ringschluss zum cyclischen Tetraester dann nicht mehr stattfinden kann. Deshalb musste eine neue, abgestufte Aktivierungsmethode für Carboxylgruppen entwickelt werden, bei der die erwähnte Nebenreaktion nicht eintritt. Sie wurde in der durch Ag^+ -Ionen induzierten Bildung von Lactonen aus den S-(2-Pyridyl)-

Schema 5. Herstellung des S-(2-Pyridyl)-thioesters einer Hydroxycarbonsäure mit der Oxydations-Reduktions-Methode nach [7] und seine Kondensation zum entsprechenden Lacton durch Aktivierung mit Ag^+ -Ionen [6]



⁵⁾ Besonders aufschlussreich ist das Intensitätsverhältnis der Signale der Wasserstoffatome am C(8) der acylierten Nonactinsäurereste ($\delta = 4,75$ 5,1 ppm) und der Signale der Methylenprotonen der Benzyläthergruppe am endständigen Nonactinsäurerest ($\delta = 4,38$ und 4,53 ppm).

estern von Hydroxythiocarbonsäuren gefunden (vgl. die vorläufige Mitteilung [6]). Aus Di-(2-pyridyl)-disulfid, Triphenylphosphin und einer Carbonsäure in einem aprotischen Lösungsmittel entsteht der der Carbonsäure entsprechende S-(2-Pyridyl)-thioester sehr rasch und in hoher Ausbeute⁶⁾. Wir fanden, dass dieser aktivierte Ester in Abwesenheit von Basen praktisch nicht mit Alkoholen reagiert. Man kann deshalb nach diesem Verfahren leicht auch den einer Hydroxycarbonsäure entsprechenden S-(2-Pyridyl)-thioester herstellen. Erst die Zugabe einer äquimolaren Menge Silberperchlorat aktiviert den S-(2-Pyridyl)-thioester so stark, dass er auch mit der Hydroxylgruppe intramolekular reagieren kann [6] und dadurch bei Raumtemperatur in kurzer Zeit unter Eliminierung von 2-Thiopyridon mit hoher Ausbeute⁷⁾ ⁸⁾ das entsprechende Hydroxysäurelacton entsteht (vgl. *Schema 5*).

Diese Aktivierung der Carboxylgruppe in zwei Stufen hat auch den Vorteil, dass die Reaktion in Gegenwart von Metallsalzen durchgeführt werden kann. Besonders erwünscht ist die Anwesenheit von koordinierenden Metallionen bei der Cyclisierung der aus 4 Nonactinsäureeinheiten aufgebauten Hydroxysäure VIII ($R = R' = H$). Eine Konformationsänderung, bewirkt durch Koordination an ein Metallion, könnte die freie Hydroxygruppe und die sich 32 Bindungslängen davon entfernt befindende, aktivierte Carboxylgruppe einander räumlich näher bringen und dadurch den gewünschten Ringschluss erleichtern. In unserm Fall übernimmt das aktivierende Ag^+ -Ion auch die Rolle des koordinierenden Metallions. Führt man nämlich die synthetische Hydroxysäure IX, aufgebaut aus 4 Nonactinsäureeinheiten, in den S-(2-Pyridyl)-thioester über (1,4 Äquivalente Di(2-pyridyl)disulfid und Triphenylphosphin, 0,1M in Benzol, 60 Min., 25°), verdünnt auf $10^{-3}M$ und gibt anschliessend Ag^+ -Ionen zu (2,2 Äquivalente $AgClO_4$, Benzol, 30 Min., 25°), so werden cyclische Tetraester X in 20% Ausbeute gebildet. Eine längere Reaktionsdauer oder stärkeres Verdünnen ergeben keine höheren Ausbeuten. Die Aufarbeitung erfolgt durch Schütteln der benzolischen Lösung mit 1M NaCN und Chromatographie an Kieselgel mit Benzol/Äthylacetat 1:1 (vgl. *Schema 6*). Führt man die Reaktion bei 80° in Acetonitril als Lösungsmittel durch, so erhält man nach 1 Std. Reaktionsdauer 35–40% cyclischen Tetraester.

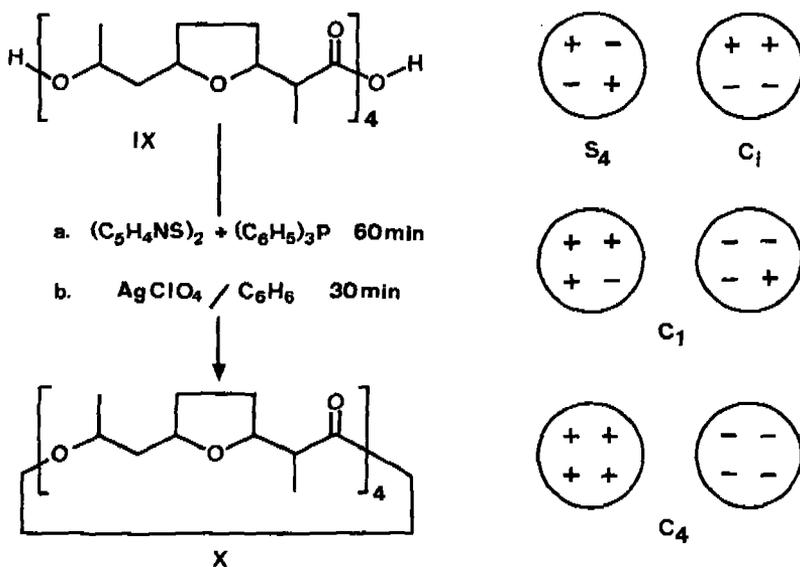
Die beschriebene Synthese wurde mit den geschützten Derivaten der *rac*-Nonactinsäure durchgeführt. Durch einfache Überlegungen lässt sich ableiten, dass für die Syntheseprodukte mit 2, 3 und 4 Nonactinsäureresten 2, 4 bzw. 8 Konfigurationen möglich sind. Die 8 Konfigurationen des acyclischen Tetrameren reduzieren sich bei der Cyclisation auf 4 mögliche Konfigurationsformeln (vgl. *Schema 6*). Bei der Synthese aus *rac*-Nonactinsäure muss man deshalb 4 konfigurationsisomere Makrotetrolide als Reaktionsprodukte erwarten, die sich in der Anordnung der (+)- und (–)-Nonactinsäurereste unterscheiden. Ein Produkt, mit alternierender Anordnung

⁶⁾ Vgl. [6] und die Fussnote 7 der Mitteilung von *Mukaiyama et al.* [7].

⁷⁾ Die in der Mitt. [6] angegebene Ausbeute an Cyclopentadecalacton kann auf 71% erhöht werden, wenn als Lösungsmittel für die Cyclisierungsreaktion Acetonitril verwendet wird. Aus dem Reaktionsgemisch kristallisiert hier nach einiger Zeit die Verbindung (2-Thiopyridon) 2- $AgClO_4$ aus.

⁸⁾ *Anmerkung bei der Korrektur:* Mittlerweile haben auch *Masamune et al.* [8] eine ähnliche Veresterungsmethode entwickelt, die auf der Aktivierung von S-(*t*-Butyl)-thioestern mit $Hg(OOCF_3)_2$ beruht.

Schema 6. Bildung des 32-gliedrigen Ringes aus der vier Nonactinsäure-Reste enthaltenden Vorstufe mit freier Hydroxyl- und Carboxylgruppe. Rechts sind die vier Konfigurationsmöglichkeiten für die aus *rac*-Nonactinsäure gebildeten Makrotetrolide angegeben. Die (+)- und (-)-Symbole bezeichnen die (+)- bzw. (-)-Nonactinsäure-Reste. Die Konfigurationen mit S_4 - und C_1 -Symmetrie entsprechen achiralen Molekeln; die Konfigurationen mit C_1 - und C_4 -Symmetrie entsprechen je einem Paar von enantiomorphen Molekeln.



der enantiomorphen Nonactinsäurereste, besitzt die S_4 -Konfiguration des natürlichen Nonactins. Ein anderes Produkt mit paarweise angeordneten enantiomorphen Nonactinsäureresten hat eine achirale Konfiguration mit C_1 -Symmetrie. Sind im Makrocyclus 3 bzw. 4 Nonactinsäurereste mit gleichem Chiralitätssinn vorhanden, so ergeben sich 2 chirale Konfigurationen mit C_1 - bzw. C_4 -Symmetrie. Diese 2 Makrotetrolide müssten bei der Synthese aus *rac*-Nonactinsäure als 2 Enantiomerenpaare gebildet werden (vgl. Schema 6).

Die Reaktionsprodukte aus dem Cyclisierungsexperiment liessen sich durch Chromatographie an Kieselgel in 3 einheitliche Fraktionen im Mengenverhältnis 1:5:2 trennen (R_f 0,75, 0,62 und 0,53, Benzol/Äthylacetat 1:1). Alle 3 Fraktionen zeigen Massen- und IR.-Spektren (CCl_4), die sich nicht von den Spektren des natürlichen Nonactins unterscheiden. Die Fraktion mit dem gleichen R_f -Wert (0,53) wie natürliches Nonactin kristallisierte spontan. Das NMR.-Spektrum (100 MHz, C_6D_6) dieser Fraktion ist deckungsgleich mit dem NMR.-Spektrum von natürlichem Nonactin. Der Misch-Smp. mit Nonactin ergab keine Depression. Das synthetische Produkt besitzt auch die volle antibakterielle Wirkung des Nonactins⁹). Die zwei andern Frak-

⁹) Das synthetische Makrotetrolid, das dem natürlichen Nonactin in seinen Eigenschaften entspricht, hemmt wie die natürliche Verbindung das Wachstum von *Staphylococcus aureus* im Reihenverdünnungstest bei einer Konzentration $\geq 3 \mu\text{g/ml}$. Von den zwei andern charakterisierten, synthetischen Makrotetroliden besitzt die Verbindung mit C_1 -Symmetrie eine vergleichbare Hemmwirkung, während diejenige mit C_1 -Symmetrie bei einer Konzentration $< 6 \mu\text{g/ml}$ unwirksam ist.

Wir danken Herrn Dr. J. Nüesch der Ciba-Geigy AG, Basel, für die Mitteilung dieser Resultate.

tionen des Syntheseproduktes ergaben NMR.-Spektren, die sich vom Spektrum des Nonactins auf charakteristische Weise unterscheiden. Im Nonactin selbst ergeben die acht Methylgruppen der vier Nonactinsäurereste, wegen der 4-zähligen Reflexions-symmetrie dieser Konfiguration, nur zwei NMR.-Signale (Dublette bei $\delta = 1,11$ ($J = 7$ Hz) und $1,26$ ppm ($J = 6$ Hz) in C_6D_6). Wenn die Nonactinsäurereste untereinander keine Symmetriebeziehung haben, können sie NMR.-Signale mit verschiedener chemischer Verschiebung verursachen. Aus der Zahl der Signale lässt sich dann die Symmetrie dieser Makrotetrolide ableiten. Das NMR.-Spektrum der Fraktion mit Rf 0,75 zeigt z. B. zweimal zwei Signale der Methylgruppen der Nonactinsäurereste (Dublette ($J = 7$ Hz) bei $\delta = 1,04, 1,08, 1,29$ und $1,31$ ppm). Es muss sich deshalb um das zweite achirale Makrotetrolid mit zentrosymmetrischer Konfiguration handeln. Nur dieses besitzt eine Symmetriebeziehung zwischen je 2 Paaren von enantiomeren Nonactinsäureresten. Im NMR.-Spektrum des dritten Reaktionsproduktes (Rf 0,62) findet man die Dublette der Methylgruppen zwischen $1,03$ - $1,13$ und $1,22$ - $1,44$ ppm. Bei einem Doppelresonanzexperiment vereinfachen sich die C(9)-Methyl-Dublette der 4 Nonactinsäurereste zu 4 Singulett ($\delta = 1,25, 1,26, 1,34$ und $1,37$ ppm in C_6D_6). Nur die asymmetrische C_1 -Konfiguration ist mit diesem NMR.-Spektrum verträglich. Das vierte mögliche Isomere mit der symmetrischen C_4 -Konfiguration konnte bis jetzt nicht als Cyclisierungsprodukt nachgewiesen werden.

Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Projekt 2.106.74) unterstützt. Der Ciba-Geigy AG, Basel, danken wir für eine grössere Menge Nonactin.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] W. Keller-Schierlein & H. Gerlach, Fortschr. Chem. org. Naturstoffe 26, 161 (1968) (Übersicht); K. Ando, H. Oishi, T. Okutomi, K. Suzuki, H. Okazaki, M. Sawada & T. Sagawa, J. Antibiot. (Tokyo) 24, 347 (1971).
- [2] M. Dobler, J. D. Dumitz & B. T. Kilbourn, Helv. 52, 2573 (1969); M. Dobler, Helv. 55, 1371 (1972); Y. Itaka, T. Sakamaki & Y. Nawata, Chem. Letters (Japan) 1225 (1972).
- [3] S. N. Graven, H. A. Lardy & S. Estrada, Biochemistry 6, 365 (1967); J. A. R. Pioda, H. A. Wachter, R. E. Dohner & W. Simon, Helv. 50, 1373 (1967); vgl. die Übersicht von B. C. Pressmann, in Inorganic Biochemistry, G. L. Eichhorn Editor, Volume 1, Elsevier 1973.
- [4] H. Gerlach & H. Weller, Helv. 57, 2306 (1974); vgl. auch J. Gombas, E. Haslinger, H. Zak & U. Schmidt, Monatsh. Chem. 106, 219 (1975).
- [5] J. H. Brewster & C. J. Ciotti, J. Amer. chem. Soc. 77, 6214 (1955).
- [6] H. Gerlach & A. Thalmann, Helv. 57, 2661 (1974).
- [7] T. Mukaiyama, M. Araki & H. Takei, J. Amer. chem. Soc. 95, 4763 (1973) Fussnote 7.
- [8] S. Masamune, S. Kamata & W. Schilling, J. Amer. chem. Soc. 97, 3515 (1975).