

durch Angriff von $\text{Ni}(\text{CO})_4$ an der freien Diphenylphosphinylgruppe von (2) entsteht, wurde noch nicht isoliert^[2]. Charakteristisch für (3) ist die Überlagerung der von den $\text{Ni}(\text{CO})_2$ - und $\text{Ni}(\text{CO})_3$ -Einheiten herrührenden IR-Banden; dies ist mit der Abwesenheit einer $\text{Ni}-\text{Ni}$ -Bindung in Einklang. Dreikernige Komplexe werden paradoxerweise erst beobachtet, wenn im Überschuß vorhandenes $\text{Ni}(\text{CO})_4$ und bei der Reaktion freiwerdendes Carbonmonoxid im Vakuum abgezogen werden. Solange es nicht entfernt wird, verschiebt das bei der Bildung von (2) und (3) freigesetzte CO das Gleichgewicht zwischen den Nickel-Spezies zuungunsten der dreikernigen Komplexe; gleichzeitig wird auch die Dissoziation von $\text{Ni}(\text{CO})_4$ zurückgedrängt. Die dabei entstehende reaktive Spezies $\text{Ni}(\text{CO})_3$ ist aber notwendig, um das Chelat (3) in den dreikernigen Komplex (4) umzuwandeln^[5]. Die Decarbonylierung von (4) im Vakuum führt unter Knüpfung dreier $\text{Ni}-\text{Ni}$ -Bindungen zu (5). Mit CO lässt sich (5) wieder in $\text{Ni}(\text{CO})_4$ und (2) spalten – ein Verhalten, das auch anionische Carbylnickel-Cluster zeigen^[6].

Es erscheint naheliegend, daß die Ausweitung dieses Syntheseprinzips auf die Herstellung von gemischten Metallsystemen und vielkernigen Clustern möglich ist.

Arbeitsvorschrift

Alle Arbeiten werden unter Stickstoff durchgeführt. Eine Lösung von 2.5 g (4.4 mmol) (1) in 160 ml Tetrahydrofuran (THF) wird bei 25°C zu einer Lösung von 22 g (130 mmol) $\text{Ni}(\text{CO})_4$ in 30 ml THF gegeben. Unter sofortiger schwacher Gelbfärbung entweicht CO. Durch Zugabe von Hexan läßt sich (2) ausfällen. Alternativ kann man die Reaktionslösung im Vakuum auf das halbe Volumen einengen^[7]. Der orangefarbene Niederschlag wird abfiltriert und aus Dichlormethan/Hexan umkristallisiert; Ausbeute 2.0 g (50%) (5).

Eingegangen am 4. August 1980 [Z 636 b]

- [1] A. A. Arduini, A. A. Bahsoun, J. A. Osborn, C. Voelker, Angew. Chem. 92, 1058 (1980); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 19, Nr. 12 (1980).
- [2] (2): schwachgelber Feststoff; IR (CH_2Cl_2): 1998 s, 1939 s, ν_{CO} ; $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$: $\delta = -21.8$ (t, 1P), +30.5 (d, 2P, $J_{\text{P-H}} = 20$ Hz); (3): IR (CH_2Cl_2): 2070 m, 2040 m, 2000 s, 1940 s cm^{-1} , ν_{CO} ; $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$: $\delta = +34.3$ (t, 1P), +43.8 (d, 2P, $J_{\text{P-H}} = 4$ Hz); (5): IR (CH_2Cl_2): 2040 m, 2010 s, 1855 m, 1830 m cm^{-1} , ν_{CO} ; $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$: $\delta = 31.7$ (s).
- [3] a) M. J. Bennet, F. A. Cotton, B. H. Winguist, J. Am. Chem. Soc. 89, 5306 (1967); b) E. L. Muettterties, E. Band, A. Kokorin, W. R. Pretzer, M. G. Thomas, Inorg. Chem. 19, 1552 (1980).

[4] Die Lage der ν_{CO} -Schwingung im IR-Spektrum von (2) ist fast identisch mit der in $\text{Ni}(\text{CO})_2(\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{PPh}_2)$; siehe G. R. Van Hecke, W. Horrocks, Inorg. Chem. 5, 1960 (1966).

[5] Ein schwachgelber Komplex kann zwar ausgefällt, aber nicht rein erhalten werden. Das IR-Spektrum des Feststoffs zeigt Banden terminaler Carbonylgruppen bei 2060 und 1970 cm^{-1} ; löst man ihn in Dichlormethan und registriert dann erneut ein Spektrum, so sind diese Banden verschwunden, und es sind Banden zu beobachten, die von (2), (3) und (5) und $\text{Ni}(\text{CO})_4$ herrühren. Nach diesen Befunden könnte $\text{Ni}_3(\text{CO})_n$ (tripod), $n=8$ oder 9 [vgl. (4)] als Zwischenstufe auftreten.

[6] G. Longoni, M. Manassero, M. Sansoni, J. Organomet. Chem. 174, C 41 (1979).

[7] $\text{Ni}(\text{CO})_4$ wird in einer mit flüssigem N₂ gekühlten Falle aufgefangen, in der Brom vorgelegt ist. Beim Erwärmen entstehen $\text{NiBr}_2 + 4\text{CO}$; da die Reaktion stark exotherm verläuft, sollte bei größeren Mengen $\text{Ni}(\text{CO})_4$ vorsichtig vorgehen werden.

Ein photochemischer Weg zu (\pm)-Östron^[**]

Von Gerhard Quinkert, Wolf-Dietrich Weber,
Ulrich Schwartz und Gerd Dürner^[†]

Professor Rolf Sammet zum 60. Geburtstag gewidmet

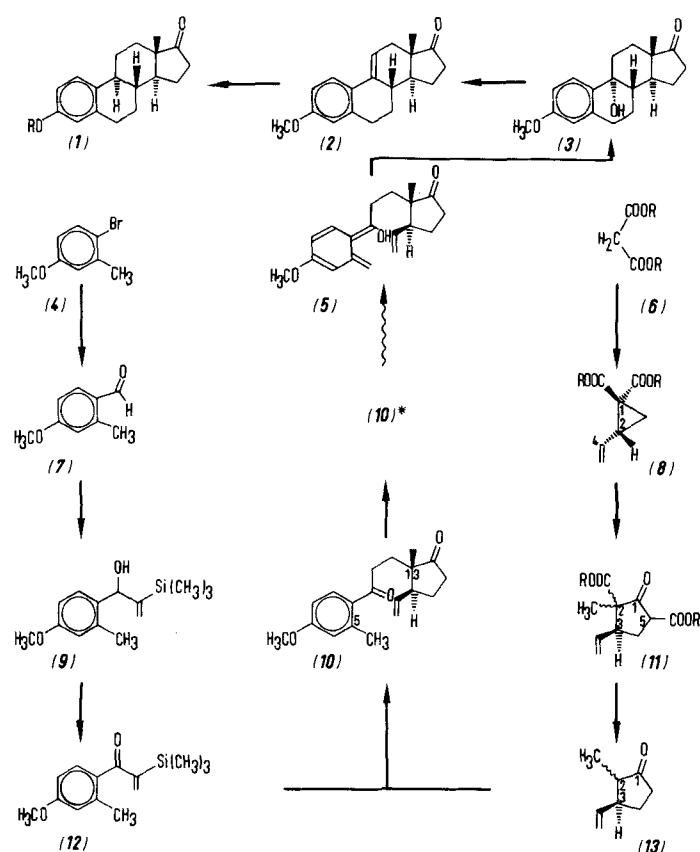
Östron (1), R = H, ist ein attraktives Syntheseziel. Wege dorthin sind verlockend, wenn sie der chemischen Synthese methodologisches Neuland erschließen. Wir berichten hier^[1] über eine konvergente Steroidsynthese nach dem Aufbau-prinzip A + D → AD → ABCD (Schema 1).

Im Mittelpunkt der Konzeption steht der Phototransient *rac*-(5). Er reagiert in intramolekularer [4+2]-Cycloaddition^[2] zum Steroid *rac*-(3), das durch Dehydratisierung, Hydrierung und Etherspaltung *rac*-(1), R = H, bildet. Das kinetisch instabile *o*-Chinodimethan-Derivat *rac*-(5) ist durch regioselektive Elektronenanregung und Photoenolisierung^[3] der Schlüsselverbindung *rac*-(10) zugänglich. Das Michael-

[†] Prof. Dr. G. Quinkert, Dr. W.-D. Weber, Dr. U. Schwartz, Dr. G. Dürner
Institut für Organische Chemie der Universität
Niederurseler Hang, D-6000 Frankfurt am Main 50

[**] 21. Zuschrift über lichtinduzierte Reaktionen. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und der Hoechst AG unterstützt. Die Damen Marlies Dürr und Gabriele Stracke haben zur Optimierung der Reaktionsschritte beigetragen. – 20. Zuschrift: G. Quinkert, F. Cech, E. Kleiner, D. Rehm, Angew. Chem. 91, 585 (1979); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 18, 557 (1979).

Addukt *rac*-(10) (Tabelle 1) entsteht glatt^[4], und zwar letztlich aus den wohlfeilen Chemikalien *m*-Kresolmethylether, Malonsäuredimethylester (6), R = CH₃, und (*E*)-1,4-Dibrom-2-butene.



Schema 1

Zur Synthese des achiralen Ring-A-Bausteins (12) lässt man *m*-Kresolmethylether <0 °C (in Gegenwart von Eisenfeilspänen) mit Brom in CCl₄ zu (4) reagieren (93%)^[5]. Die aus (4) in situ gewonnene Grignard-Verbindung setzt sich <-20 °C mit Dimethylformamid in Tetrahydrofuran (THF) zu (7) um (75%). Der Aldehyd (7) wird mit der aus 1-Bromvinyl(trimethyl)silan^[6] erhaltenen Grignard-Verbindung in THF bei ca. 50 °C in (9) umgewandelt (98%), das sich mit Chromsäure im Zweiphasensystem zu (12) (80%) oxidieren lässt.

Die Synthese des racemischen Ring-D-Bausteins (2 Ξ ,3RS)-(13) beginnt mit der Umsetzung von (6), R = CH₃, bei 55 °C mit (*E*)-1,4-Dibrom-2-butene in Natriummethanolat-haltigem Methanol. Der resultierende *rac*-2-Vinylcyclopropan-1,1-dicarbonsäuredimethylester (RS)-(8), R = CH₃^[7] (65%) liefert mit Methylmalonsäuredimethylester in Natriummethanolat-haltigem Methanol (dem Hexamethylphosphorsäuretriamid zugesetzt worden ist) die Racemate von (2 Ξ ,3RS,5 Ξ)-(11), R = CH₃ (67%). Das Stereoisomerenengemisch (keine Trennung erforderlich) ergibt durch Hydrolyse (10 h Kochen unter Rückfluß in wäßrig/methanolischer Natrionlauge) und Decarboxylierung bei pH ≈ 4.5 (2 Ξ ,3RS)-2-Methyl-3-vinylcyclopentanon (2 Ξ ,3RS)-(13) (75%).

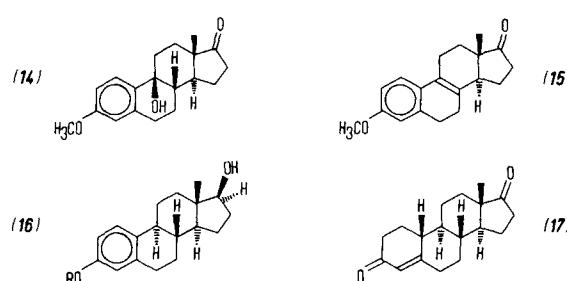
Die Ring-A- und Ring-D-Bausteine (12) und (2 Ξ ,3RS)-(13) (keine Isomerentrennung erforderlich) reagieren bei Raumtemperatur in einem Natrium-*tert*-butylalkoholat-haltigen Gemisch aus *tert*-Butylalkohol und Ether zum *rac*-

6,7;8,9-Diseco-3-methoxy-1,3,5(10),7-östratetraen-9,17-dion *rac*-(10) [>60% bezogen auf eingesetztes (12) oder umgesetztes (2 Ξ ,3RS)-(13)].

Tabelle 1. Einige physikalische Daten der identifizierten achiralen Verbindungen. Sämtliche bisher nicht beschriebenen oder auf neuen Wegen synthetisierten Verbindungen wiesen die korrekte molekulare Zusammensetzung auf und wurden durch IR- und ¹H-NMR-Spektren – zum Teil auch noch durch UV- und ¹³C-NMR-Spektren – charakterisiert.

<i>rac</i> -(1), R = H: Fp = 254 °C (Ethanol)
<i>rac</i> -(1), R = CH ₃ : Fp = 142–144 °C (Methanol)
<i>rac</i> -(2): Fp = 150–152 °C (Methanol); UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon)$ = 262 (19400), 296 sh nm (3350); IR (KBr): 3020 (w, C=C—H), 1740 (s, CO), 1620 (w, C=C), 1610, 1575, 1500 cm ⁻¹ (jeweils m, Benzolring); ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ = 0.93 (s, CCH ₃), 1.23–3.07 (m, 12 H), 3.78 (s, OCH ₃), 6.13 (m, 11-H), 6.55–6.86 und 7.42–7.65 (jeweils m, 1-, 2- bzw. 4-H); ¹³ C-NMR (CDCl ₃): δ = 14.43 (q, C-18), 22.49 (t, C-15), 27.75 (t, C-7), 29.90 (t, C-6), 33.92 (t, C-12), 36.13 (t, C-16), 38.21 (d, C-8), 46.14 (s, C-13), 47.77 (d, C-14), 55.11 (q, OCH ₃), 112.69 (d, C-2), 113.28 (d, C-4), 116.59 (d, C-11), 125.24 (d, C-1), 126.99 (s, C-9), 135.31 (s, C-10), 137.32 (s, C-5), 158.51 (s, C-3), 221.23 (s, C-17)
<i>rac</i> -(3): Fp = 172–174 °C (Dichlormethan/Ether, Zers.)
(7): Kp = 90 °C/0.3 Torr
<i>rac</i> -(8), R = CH ₃ : Kp = 55 °C/0.05 Torr
(9): UV (Cyclohexan): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon)$ = 233 (8600), 278 (1340), 284 nm (1290)
<i>rac</i> -(10): Kp = 190 °C/0.2 Torr; UV (n-Hexan): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon)$ = 264 (17200), 224 sh (12800), 290 sh (1600), 310 sh nm (230); IR (Film): 1738 (s, Fünfringketon), 1677 (s, Arylketon), 1644 (w, C=C), 1605, 1580, 1503 (s, s bzw. w, Benzolring), 998, 920 (jeweils m, Vinylgruppe), 867, 817 cm ⁻¹ (jeweils w, 1,2,4-trisubst. Benzolring); ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ = 0.91 (s, CH ₃ an C-13), 1.71–3.1 (m, 9 aliphat. H), 2.53 (s, CH ₃ an C-5), 3.84 (s, OCH ₃), 5.12–5.19 und 5.76–5.89 (jeweils m, 2 bzw. 1 olefin. H), 6.76 und 7.73 (jeweils m, 2 bzw. 1 aromat. H); ¹³ C-NMR (CDCl ₃): δ = 17.41 (q, C-18), 22.36 (q, C-6), 24.31 (t, C-12), 30.54 (t, C-15), 35.48 (t, C-11/C-16), 36.78 (t, C-16/C-11), 48.48 (d, C-14), 50.82 (s, C-13), 55.11 (q, CH ₃ an O), 110.48 (d, C-2), 116.59 (t, C-7), 117.50 (d, C-4), 129.85 (s, C-10), 131.67 (d, C-1), 137.13 (d, C-8), 141.67 (s, C-5), 161.69 (s, C-3), 200.95 (s, C-9), 221.36 (s, C-17)
(12), Kp = 105 °C/0.2 Torr
<i>rac</i> -cis-(13): ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ = 0.98 (d, CH ₃), 1.85–2.00 (m, 1 aliphat. H), 2.00–2.15 (m, 1 aliphatic. H), 2.23–2.31 (m, 2 aliphatic. H), 2.36 (ψq, 2-H), 2.96 (m, 1 aliphatic. H), 5.04–5.17 (m, 2 olefin. H), 5.61–5.78 (m, 1 olefin. H)
<i>rac</i> -trans-(13): ¹ H-NMR (CDCl ₃): δ = 1.05 (d, CH ₃), 1.58–1.74 (m, 1 aliphatic. H), 1.87 (ψ sextett, 2-H), 2.04–2.44 (m, 4 aliphatic. H), 5.04–5.20 (m, 2 olefin. H), 5.73–5.89 (m, 1 olefin. H)
<i>rac</i> -(14): Fp = 124–128 °C (Ether/Pentan)
<i>rac</i> -(15): Fp = 120–123 °C (Methanol/Ether/Petrolether)
<i>rac</i> -(16), R = H: Fp = 198 °C (Chloroform)

Durch Bestrahlen [24 h für 1 g *rac*-(10)] einer Methylcyclohexanlösung, welche *rac*-(10), Pyridin und Mesitol enthält, bei 98 °C mit UV-Licht der Wellenlängen > 340 nm gewinnt man ein Produkt, das hauptsächlich aus *rac*-(3) und daneben aus *rac*-(14) besteht^[8]. Das vom Lösungsmittel befreite Gemisch nimmt man in Benzol auf und kocht die Lösung nach Zugabe von Oxalsäure 20 min unter Rückfluß.



Das Dehydratisierungsprodukt ist ein Gemisch aus 95% *rac*-(2) (Tabelle 1) und 5% *rac*-(15)^[9]. Es ist mit einer Ausbeute

von 61% bezogen auf *rac*-(10) isolierbar und braucht nicht getrennt zu werden, ganz gleich, ob nun *rac*-Östron *rac*-(1), R=H^[10], *rac*-Östradiol-17 β *rac*-(16), R=H^[11] oder *rac*-19-Nor-4-androsten-3,17-dion *rac*-(17)^[12] die Zielverbindung ist.

Die hier vorgestellte Steroid-Totalsynthese ist dadurch gekennzeichnet, daß sie

- eine photochemische Schlüsselreaktion enthält,
- von wohlfreien Chemikalien ausgeht,
- mit extrem hoher Regio- und Diastereoselektivität und beachtlicher Gesamtausbeute^[13] verläuft,
- asymmetrisch auf natürlich vorkommendes (+)-Östron (1), R=H [und auf (16), R=H sowie auf (17)] gelenkt werden kann^[1b].

Eingegangen am 6. Oktober 1980 [Z 638a]

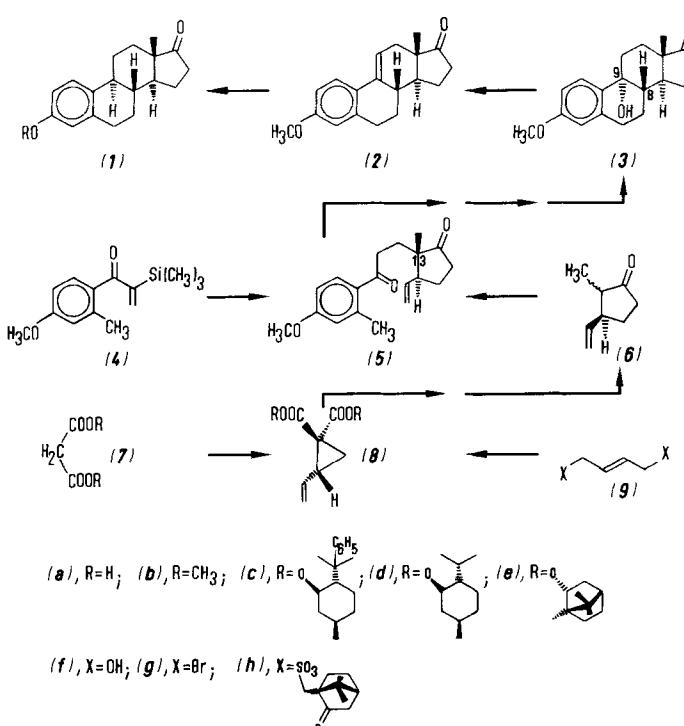
- [1] a) Vgl. G. Quinkert, Afimida 34, 42 (1977); Chimia 31, 225 (1977); b) zur asymmetrischen Synthese von (+)-Östron siehe G. Quinkert, U. Schwartz, H. Stark, W.-D. Weber, H. Baier, F. Adam, G. Dürner, Angew. Chem. 92, 1062 (1980); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 19, Nr. 12 (1980).
- [2] *o*-Chinodimethan-Derivate, allerdings wärmeinduziert aus konstitutionisomeren Benzocyclobuten- oder entsprechenden Sulfon-Derivaten erhalten, spielen bei der Synthese von Östron und dessen Derivaten eine wichtige Rolle: W. Oppolzer, K. Bättig, M. Petzalka, Helv. Chim. Acta 61, 1945 (1978); T. Kamei, H. Matsumoto, H. Nemoto, K. Fukumoto, J. Am. Chem. Soc. 100, 6218 (1978); R. L. Funk, K. P. C. Vollhardt, ibid. 101, 215 (1979); P. A. Grieco, T. Takigawa, W. J. Schillinger, J. Org. Chem. 45, 2247 (1980); K. C. Nicolaou, W. E. Barnette, P. Ma, ibid. 45, 1463 (1980).
- [3] P. G. Sammes, Tetrahedron 32, 405 (1976); P. J. Wagner, Pure Appl. Chem. 49, 259 (1977); R. Haag, J. Wirz, P. J. Wagner, Helv. Chim. Acta 60, 2595 (1977); K. Uji-Ie, K. Kikuchi, H. Kokubun, J. Photochem. 10, 145 (1979); P. K. Das, M. V. Encines, R. D. Small, Jr., J. C. Scaiano, J. Am. Chem. Soc. 101, 6965 (1979).
- [4] Unter den gewählten Bedingungen (s. u.) addiert sich das thermodynamisch stabilere der beiden Enolat-Ionen des Ring-D-Bausteins mit extrem hoher Regioselektivität an (2). Der (CH₃)₃Si-Ligand sorgt dafür, daß *rac*-(10) dabei auch mit extrem hoher Stereoselektivität entsteht.
- [5] *m*-Kresolmethylether (3-Methylanisol) wird analog 3-Ethylanisol bromiert: D. J. Nelson, E. A. Uschak, J. Org. Chem. 42, 3308 (1977).
- [6] A. Ottolenghi, M. Fridkin, A. Zilkha, Can. J. Chem. 41, 2977 (1963).
- [7] *rac*-(8), R=C₂H₅, wurde von R. W. Kierstead, R. P. Linstead, B. C. L. Weedon, J. Chem. Soc. 1952, 3613, synthetisiert. Wir folgten den Angaben von J. M. Stewart, G. K. Pagenkopf, J. Org. Chem. 34, 7 (1969), verwendeten jedoch (6), R=CH₃. Zur nucleophilen Ringöffnung von Cyclopropan-Derivaten, die durch Elektronenacceptoren aktiviert werden, siehe S. Danishefsky, Acc. Chem. Res. 12, 66 (1979).
- [8] Das Diastereomer von *rac*-(5) mit Z-konfigurierter 9,10-Doppelbindung durchläuft hauptsächlich diejenige Übergangsstruktur, in welcher sich die dienophile Vinylgruppe dem *o*-chinoiden Dienteil von der β -Seite, und zwar aus der *exo*-Orientierung heraus, nähert: Hierbei resultiert *rac*-(3). Kompetitiv hierzu, wenngleich deutlich untergeordnet, wird diejenige Übergangsstruktur durchschritten, in welcher sich die Vinylgruppe dem Dienteil von der α -Seite, und zwar aus der *endo*-Orientierung heraus, nähert: In diesem Fall kommt *rac*-(14) zustande. *rac*-(3) und *rac*-(14) sind nur zur Identifizierung voneinander getrennt worden.
- [9] *rac*-(2) und *rac*-(15) sind nur zur Identifizierung voneinander getrennt worden.
- [10] Das Gemisch *rac*-(2) + *rac*-(15) ergibt durch Reduktion mit Kalium in flüssigem Ammoniak in Gegenwart von Anilin und anschließende Chromsäure-Oxidation *rac*-(1), R=CH₃; G. H. Douglas, J. M. H. Graves, D. Hartley, G. A. Hughes, B. J. McLoughlin, J. Siddall, H. Smith, J. Chem. Soc. 1963, 5072. *rac*-(1), R=CH₃, wandelt sich durch Erhitzen mit Pyridin-hydrochlorid auf 210°C in *rac*-(1), R=H um: W. S. Johnson, D. K. Banerjee, W. P. Schneider, C. D. Gutsche, W. E. Shelberg, L. J. Chinn, J. Am. Chem. Soc. 74, 2832 (1952).
- [11] Das Gemisch *rac*-(2) + *rac*-(15) ergibt durch Reduktion mit Kalium in flüssigem Ammoniak in Gegenwart von Anilin und anschließende Behandlung mit Diisobutylaluminiumhydrid *rac*-(16), R=H: J.-C. Hilscher, DBP 2409991 (1976), Schering, Chem. Abstr. 84, 59862v (1976).
- [12] Das Gemisch *rac*-(2) + *rac*-(15) ergibt durch Birch-Reduktion *rac*-(17) [analog zu W. S. Johnson, W. A. Vredenburgh, J. E. Pike, J. Am. Chem. Soc. 82, 3409 (1960)].
- [13] Da *rac*-(10) zu mindestens 61% in [*rac*-(2) + *rac*-(15)] umgewandelt wird, beläuft sich die Gesamtausbeute an diesem Gemisch für *m*-Kresolmethylether auf 22% und für (*E*)-1,4-Dibrom-2-butene oder Malonsäuredimethylester auf 12%.

Asymmetrische Totalsynthese von (+)-Östron^[**]

Von Gerhard Quinkert, Ulrich Schwartz, Herbert Stark, Wolf-Dietrich Weber, Helmut Baier, Friedhelm Adam und Gerd Dürner^[*]

Professor Rolf Huisgen zum 60. Geburtstag gewidmet

Wir haben über eine Steroid-Totalsynthese berichtet, die sich mit beachtlicher Gesamtausbeute auf diverse racemische Zielverbindungen ausrichten lässt^[1]. Diese Synthese enthält eine photochemische Schlüsselreaktion, geht von wohlfreien Chemikalien aus und verläuft in weiten Bereichen regio- und stereoselektiv. Von den vier asymmetrischen C-Atomen der Titelverbindung (1a) sind drei mit hoher Diastereoselektivität eingeführt worden: C-13 durch eine Michael-Addition, die zur photoenolisierbaren Schlüsselverbindung *rac*-(5) führt, C-8 und C-9 über einen *o*-chinodimethanoen Phototransienten, dessen intramolekulare Diels-Alder-Reaktion^[2] das Steroidgerüst [von *rac*-(3)] vervollständigt. Verwendet man nun statt des Racemats (2 Ξ ,3 RS)-(6) den chiralen, rechtsdrehenden Ring-D-Baustein, ist die Stereoselektion komplett: Natürliches (+)-Östron (1a) und seine Verwandten werden so durch Enantiomer-Auslese zugänglich (Schema 1).



Schema 1

Der chirale, rechtsdrehende Ring-D-Baustein ist auf dreierlei Weise gewonnen worden: Nach Schema 1 durch Ringweitererung der rechtsdrehenden Dreiringverbindung (R)-(8b), die durch Racemattrennung mit Brucin^[3] aus (RS)-(8a) zugänglich ist^[4]; nach Schema 2 durch Ringöffnung der

[*] Prof. Dr. G. Quinkert, Dr. U. Schwartz, Dipl.-Chem. H. Stark, Dr. W.-D. Weber, Dipl.-Chem. H. Baier, Dipl.-Chem. F. Adam, Dr. G. Dürner
Institut für Organische Chemie der Universität Niederrurseler Hang, D-6000 Frankfurt am Main 50

[**] 22. Zuschrift über lichtinduzierte Reaktionen. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie und der Hoechst AG unterstützt. Prof. R. Wiechert, Schering AG, danken wir für größere Mengen wertvoller Steroide. Die Damen Marlies Dürr, Gabriele Stracke und Sabine Beck haben zur Optimierung der Reaktionsschritte beigetragen. – 21. Zuschrift: [1].