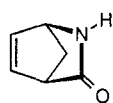


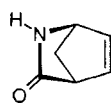
Oszillierende Kristallisation der (+)- und (-)-Enantiomere von 2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-on während der Trennung durch selektive Kristallisation**

Gerard A. Potter, Chantal Garcia, Raymond McCague, Brian Adger und André Collet*

Das (-)-Enantiomer des bicyclischen Lactams **1** ist ein Schlüsselbaustein bei der Synthese enantiomerenreiner carbocyclischer Nucleoside^[1, 2], die als Chemotherapeutica zur Behand-



(+)-1



(-)-1

lung viraler Infektionen (HIV, Herpes) und als Mittel zur Erweiterung der Koronargefäße^[3] bei bestimmten Herzkrankheiten eingesetzt werden^[4, 5]. Diese wichtige Verbindung wird zur Zeit durch biokatalytische Racematspaltung mit geeigneten Mikrobenstämmen gewonnen^[6]. Wir entdeckten vor kurzem, daß festes (\pm)-**1** ein Konglomerat ist (was bis dahin noch nicht beschrieben worden war)^[7], und diese Entdeckung führte dazu, daß wir uns intensiv mit der Möglichkeit beschäftigten, **1** durch selektive Kristallisation (Entrainment) zu trennen^[8–11], eine Methode, die sich für Anwendungen in großem Maßstab gut eignet. In dieser Mitteilung berichten wir über eine erstaunliche Beobachtung, die wir während der Entwicklung eines praktikablen Entrainment-Prozesses für **1** machten: Wir fanden heraus, daß übersättigte Lösungen dieses Lactams so kristallisieren, daß deren Enantiomerenzusammensetzung in einer Reihe von Oszillationen von Überschuß (+) zu Überschuß (-) und wieder zurück wechselt, bis letztendlich die dem Löslichkeitsgleichgewicht entsprechende racemische Zusammensetzung erreicht ist. Dieses beispiellose physikalische Phänomen liefert neuen Einblick in einige der Faktoren, die die Kinetik der Kristallisation aus Lösungen von Enantiomergemischen, die vom Löslichkeitsgleichgewicht entfernt sind, bestimmen.

Zunächst untersuchten wir die Kristallisations- und Löslichkeitseigenschaften des Lactams **1** in mehreren Lösungsmitteln, und wir fanden, daß es gut aus Diisopropylether kristallisiert, in dem es bei 20 °C mäßig löslich ist (Racemat: $S_R = 3.56\%$, Enantiomer: $S_A = 1.1\%$; R = Racemat, A = „optische Antipode“)^[12]. In diesem unpolaren Lösungsmittel hat das Löslichkeitsverhältnis $\alpha = S_R/S_A$ jedoch einen ungewöhnlich hohen Wert ($\alpha = 3.24$), was besagt, daß jedes Enantiomer von **1** die Löslichkeit seines Spiegelbildes über das übliche Maß hinaus erhöht. Die gleichen Löslichkeitseigenschaften wurden in anderen etherischen Lösungsmitteln, z. B. *tert*-Butylmethylether beobachtet ($\alpha = 3.4$). Eine derartige gegenseitige Verstärkung der Löslichkeit ist bei den meisten Konglomeraten nicht nachzuweisen, und das Racemat ist gewöhnlich etwa doppelt so löslich wie die einzelnen Enantiomere (d. h. α ist nahe 2)^[13]. Die Amidstruktur von **1** legt die Ausbildung von starken intermolekularen H-Brücken nahe, und die höhere Racematlöslichkeit ist möglicherweise auf das Auftreten von bevorzugten heterochiralen H-Brücken in Lösung zurückzuführen. Dies wird durch die

Beobachtung gestützt, daß die Löslichkeit von **1** zu- und der Wert von α deutlich abnimmt, wenn man zu Diisopropylether ein alkoholisches Lösungsmittel hinzufügt, das die intermolekularen H-Brücken aufbrechen kann. Bekanntlich ist ein hoher α -Wert für die Trennung durch Entrainment nicht günstig^[14], und wir versuchten daher, die Experimente in einem 90/10-Gemisch (w/w) aus Diisopropylether und 2-Propanol bei 20 °C durchzuführen. Unter diesen Bedingungen betragen S_R und S_A 12.71 bzw. 4.54%, und α ist auf 2.8 verringert. Dieser Wert ist eigentlich immer noch zu groß, aber wir konnten keine weitere Verbesserung erreichen. In Abbildung 1a ist das ternäre Phasendiagramm für (+)- und (-)-**1** sowie dieses Lösungsmittelgemisch bei 20 °C gezeigt, und Abbildung 1b gibt den Bereich in

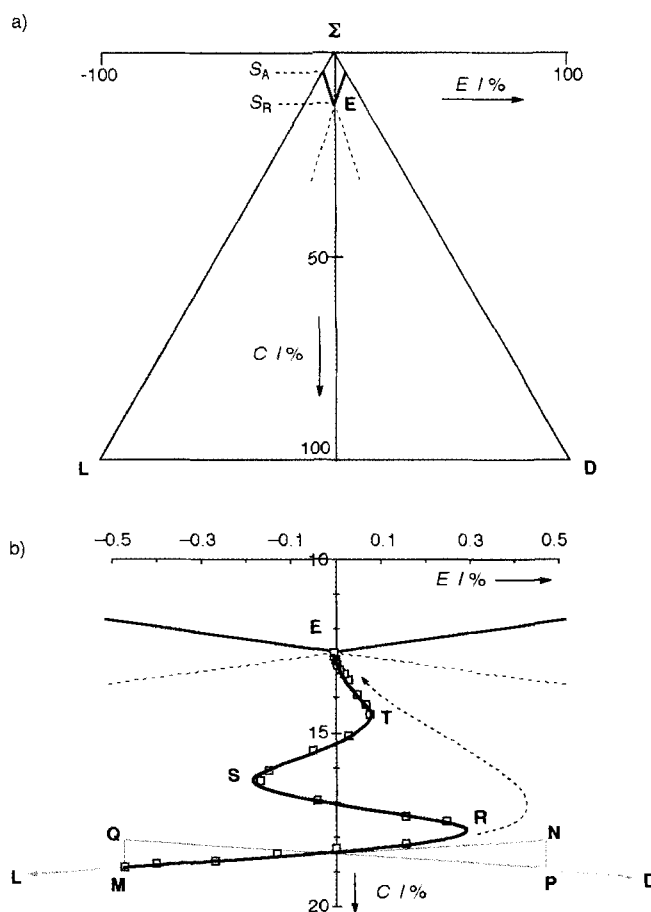


Abb. 1. a) Löslichkeitsisotherme bei 20 °C für Gemische aus (+)-**1** (D) und (-)-**1** (L) im Lösungsmittel Σ (Diisopropylether/2-Propanol 90/10 (w/w)); b) vergrößerte Darstellung des Bereichs aus Diagramm (a), der unterhalb des Eutektikums E liegt, mit der Wiedergabe des Weges der oszillierenden Kristallisation (\square kennzeichnet experimentelle Punkte).

diesem Diagramm, der in der Nähe des Eutektikums E liegt, genauer wieder. Im Gebiet unterhalb der gepunkteten roten Linien, den Verlängerungen der Löslichkeitsisothermen über E hinaus, ist die Lösung bezüglich beider Enantiomere übersättigt; das ist das für die Entrainment-Methode geeignete Gebiet, und die eingezeichneten Wege M → N und P → Q geben beispielsweise die erwartete Änderung der Zusammensetzung einer übersättigten Lösung an, während aus dieser in einem typischen Entrainment-Prozeß ein reines Enantiomer auskristallisiert. Ergänzt sei, daß die Abschnitte N → P und Q → M einer Racematzugabe nach jedem Kristallisationsschritt entsprechen und daß die Verlängerungen von NM und QP auf die Ecken L bzw. D des Dreiecks von Abbildung 1a treffen.

[*] Prof. A. Collet, Dr. C. Garcia
Ecole normale supérieure de Lyon
Stéréochimie et Interactions Moléculaires (UMR CNRS 117)
46, Allée d'Italie, F-69364 Lyon cedex 07 (Frankreich)
Telefax: Int. +72 72 84 83
E-mail: andre.collet@chimie.ens-lyon.fr
Dr. G. A. Potter, Dr. R. McCague, Dr. B. Adger
Chiroscience, Cambridge (Großbritannien)

[**] Diese Arbeit wurde von Chiroscience unterstützt (Sabbatical Funding für G. A. P.).

Anschließend suchten wir nach Bedingungen, unter denen eine übersättigte Lösung nach Zugabe von Keimen des (–)-Enantiomers dem Weg $M \rightarrow N$ folgen könnte. In einem typischen Versuch wurden 500 g eines Lösungsansatzes mit der Zusammensetzung M ($C_0 = 18.9\%$, $E_0 = -0.47\%$) mit 360 Upm gerührt und bei 20°C mit 50 mg feingepulvertem (–)-**1** versetzt. Die Zusammensetzung (E, C) der Lösung wurde aus dem Drehwert α_{436}^{30} bzw. dem Brechungsindex n_D^{30} abgeleitet, die während der Anfangsphase (24 min) alle 2 Minuten, danach alle 10 Minuten und zum Ende hin zum Teil in noch größeren Zeitabständen gemessen wurden. Auftragungen von E gegen C und von α_{436}^{30} gegen die Zeit t sind in den Abbildungen 1b bzw. 2 wiedergegeben.

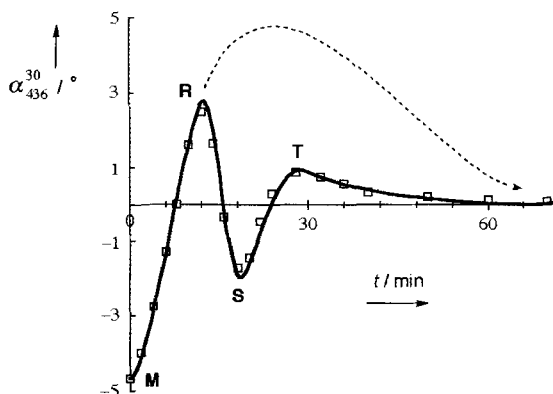


Abb. 2. Drehwert der Lösung während der oszillierenden Kristallisation in Abhängigkeit von der Zeit (\square kennzeichnet experimentelle Punkte).

Während der ersten 10 Minuten folgte die Zusammensetzung der Lösung ziemlich genau der Linie MN , d. h. es kristallisierte reines (–)-**1** aus. Nach 8 Minuten erfolgte die Vorzeichenumkehr von (–) zu (+); wir erwarteten nun, daß der positive Drehwert der Lösung einen maximalen Wert erreichen und anschließend langsam bis zum Wert Null am eutektischen Punkt **E** abnehmen würde (gepunktete blaue Linien in Abbildung 1b und 2); dieses normale Verhalten entspricht der spontanen Keimbildung des nicht als Impfkristall zugegebenen Enantiomers, das dann zusammen mit dem geimpften Enantiomer zu kristallisieren beginnt, bis das thermodynamische Gleichgewicht erreicht ist. Statt dessen beobachteten wir nach 12 Minuten eine scharfe Wende (**R**), auf die ein zu PQ paralleler, gerader Abschnitt RS folgte, was der Kristallisation von reinem (+)-**1** entspricht. Nach 16 Minuten schloß sich ein zweiter Vorzeichenwechsel des Drehwerts der Lösung an, diesmal von (+) nach (–), und nach 18 Minuten eine zweite Wende (**S**), bei der wiederum (–)-**1** zu kristallisieren begann. Ein dritter Vorzeichenwechsel, von (–) nach (+), ereignete sich nach 24 Minuten und eine letzte Wende nach 28 Minuten (**T**). Ab diesem Zeitpunkt wurde der Gleichgewichtszustand **E** schließlich ohne weitere Oszillationen nach 1 h erreicht. Dieses Phänomen erwies sich als vollkommen reproduzierbar^[15].

Eine Erklärung für dieses Verhalten läßt sich geben, wenn man zwei Faktoren berücksichtigt: 1) Wie bereits erwähnt, ist der α -Wert hoch, d. h. ein Enantiomer fördert die Löslichkeit des anderen. Deshalb wird, während das eine Enantiomer aus einer übersättigten Lösung kristallisiert, die Lösung in bezug auf das andere Enantiomer kritisch übersättigt, so daß dieses eine viel größere Kristallisationsneigung als in der racemischen Lösung hat. Das reicht jedoch nicht aus, um die Oszillationen zu erklären. 2) Wir nehmen an, daß die Konglomerat-Kristalle ver-

zwillingt sind und daß ein Enantiomer jeweils auf der Oberfläche des anderen wachsen kann, so daß die „sichtbare“ Händigkeit der Keime während des Kristallisationsvorgangs periodisch invertiert wird. Diese Inversion geschieht bei **R**, **S** und **T** auf dem in den Abbildungen 1b und 2 gezeigten Kristallisationsweg. Die Zwillingshypothese wird von der Tatsache gestützt, daß aus dem racemischen Konglomerat ausgelesene Kristalle nur schwache optische Drehung zeigen und ein gutausgebildeter (scheinbarer) Einkristall sich als nahezu racemisch erwies. Über Beispiele lamellarer Zwillingsbildung aus (+)- und (–)-Enantiomeren in Konglomeraten wurde schon früher berichtet, und der Fall von [6]Helicen ist gut dokumentiert^[16].

Unter Berücksichtigung aller Erkenntnisse erklären wir die beobachteten Oszillationen folgendermaßen: Nach der Zugabe von (–)-**1**-Keimen kristallisiert das (–)-Enantiomer zuerst schnell. Bei **R** wird ein Punkt erreicht, an dem das (–)-Enantiomer so weit auskristallisiert ist, daß das in Lösung verbliebene (+)-Enantiomer nun im Überschuß vorhanden und die Lösung in bezug auf dieses Enantiomer kritisch übersättigt ist. An diesem Punkt beginnen die (+)-**1**-Kristalle auf der Oberfläche der bereits gebildeten (–)-**1**-Kristalle zu wachsen, was das Kristallisieren des (–)-Enantiomers beendet; später wird ein Punkt erreicht (**S**), an dem das (+)-Enantiomer so weit auskristallisiert ist, daß nun das (–)-Enantiomer in Lösung im Überschuß vorliegt und deshalb beginnt, auf der Oberfläche der (+)-**1**-Kristalle zu wachsen, und so weiter. Der Vorgang wiederholt sich, bis das Löslichkeitsgleichgewicht erreicht ist (**E**). Wenn diese Erklärung zutrifft, sollten die Kristalle aus deutlich unterscheidbaren, sich abwechselnden Schichten der (–)/(+)/(–)/(+)-Enantiomere bestehen, wie es bei [6]Helicen beobachtet wurde.

Um die Hypothese, daß ein Enantiomer des bicyclischen Lactams **1** auf der Oberfläche des anderen Enantiomers wachsen kann, zu testen, führten wir ein Experiment aus, bei dem wir eine übersättigte Lösung von **1** mit einem geringen Überschuß an (–)-Enantiomer mit Kristallen des (+)-Enantiomers impften. Tatsächlich gelang es uns bei diesem Experiment, das wir mit einem 500-g-Ansatz der Anfangszusammensetzung $E_0 = -0.42\%$, $C_0 = 17.12\%$ durchführten, durch Impfen mit 50 mg (+)-Enantiomer und Sammeln der danach gebildeten Kristalle unmittelbar vor der ersten Oszillation 4.0 g des (–)-Enantiomers mit 86% *ee* zu erhalten! Daraufhin untersuchten wir das Impfen mit Kristallen des Racemats. Wir verwendeten eine Lösung mit derselben Anfangszusammensetzung wie im vorherigen Experiment, impften mit 50 mg racemischer Impfkristalle und erhielten 3.9 g des (–)-Enantiomers mit 90% *ee*. Die Impfexperimente mit dem anderen Enantiomer und dem Racemat waren nur erfolgreich, wenn der anfängliche Enantiomerenüberschuß (E_0) bei der von uns verwendeten Anfangskonzentration betragsmäßig größer als 0.35% (ca. 2% *ee*) war. Das heißt, daß oberhalb eines gewissen kritischen Enantiomerenüberschusses, der vom Grad der Übersättigung abhängt, das im Überschuß vorliegende Enantiomer auf der Oberfläche der Impfkristalle – unabhängig von deren Art – kristallisiert, was bestätigt, daß ein Enantiomer von **1** auf der Oberfläche des anderen Enantiomers wachsen kann.

Daß derartige oszillierende Kristallisationen nicht früher beobachtet wurden, ist nicht überraschend. Die hierzu notwendigen Voraussetzungen sind in der Tat selten anzutreffen: Nur 5–10% der kristallinen Racemate bilden Konglomerate; der weitaus größte Teil dieser Konglomerate zeigt normales Löslichkeitsverhalten (α nahe 2); lamellare Zwillingsbildung von Enantiomeren ist nicht sehr verbreitet. Außerdem ist der Bereich des Phasendiagramms, in dem derartige Oszillationen stattfinden können, sehr klein (man vergleiche die Maßstäbe der Abbildungen 1a und 1b).

Doch obwohl die Kristallisation von **1** in dieser oszillierenden Weise geschieht, konnten wir die Enantiomere durch einen cyclischen Entrainment-Prozeß erfolgreich trennen, indem wir mit dem gewünschten Enantiomer impften und die Kristalle genau vor dem Einsetzen der ersten Oszillation sammelten, wozu es erforderlich ist, den Kristallisationsvorgang sorgfältig zu überwachen.

Experimentelles

Folgende Bedingungen waren für den Entrainment-Prozeß günstig: Lösungsmittelgemisch aus Diisopropylether und 2-Propanol 90/10 (w/w); $T = 20^\circ\text{C}$, 1 kg Lösungsansatz mit $C_0 = 16.6\text{--}17.1\%$, $E_0 = +$ oder -0.28% ; Rührgeschwindigkeit 500 Upm, Impfen mit 50 mg Enantiomer pro Cyclis, Kristallisationsdauer 30–60 min; Ausbeute ca. 6 g Enantiomer pro Cyclis mit 85–90% ee. Unter diesen Bedingungen erhielten wir in einer Serie von zehn aufeinanderfolgenden Cyclen 31.9 g (–)-**1** und 31.1 g (+)-**1** mit jeweils 86% ee und nach einmaligem Umkristallisieren 25.6 bzw. 24.8 g der reinen Lactam-Enantiomere.

Eingegangen am 16. Februar 1996 [Z8827]

Stichworte: Enantiomerentrennung • Kristallisation • Lactame • Oszillierendes Verhalten

- [1] J. J. C. Taylor, A. G. Sutherland, C. Lee, R. Wilson, S. Thomas, S. M. Roberts, C. Evans, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1120; C. Evans, S. M. Roberts, K. A. Skoberu, A. G. Sutherland, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 589.
- [2] B. L. Bray, S. C. Dolar, B. Halter, J. W. Lackey, M. B. Schilling, D. J. Tapolczay, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4483; für Alternativwege zu carbocyclischen Nucleosiden und wichtige Literaturzitate siehe: B. M. Trost, D. Stenkamp, S. R. Pulley, *Chem. Eur. J.* **1995**, 1, 568.
- [3] J. W. Daly, D. Ukena, R. A. Olsson, *Can. Physiol. Pharmacol.* **1987**, 65, 365.
- [4] C. Evans, R. McCague, S. M. Roberts, A. G. Sutherland, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 656.
- [5] V. E. Marquez, M.-I. Lim, *Med. Res. Rev.* **1986**, 6, 1; J. W. Daly, D. Ukena, R. A. Olsson, *J. Physiol. Pharmacol.* **1987**, 65, 365.
- [6] S. J. C. Taylor, R. McCague, R. Wisdom, C. Lee, K. Dickson, G. Ruecroft, F. O'Brien, J. Littlechild, J. Bevan, S. M. Roberts, C. T. Evans, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 1117.
- [7] (+)- oder (–)-**1**: Schmp. 95°C , $\Delta H_f = 17.8\text{ kJ mol}^{-1}$; (±)-**1**: Schmp. 56°C , $\Delta H_f = 15.2\text{ kJ mol}^{-1}$; der für ein Konglomerat berechnete Schmp. ist 55.8°C (vgl. Lit.[9]); die Temperaturabhängigkeit von ΔH wird in dieser Berechnung vernachlässigt. Die Festkörper-IR-Spektren des Racemats und der Enantiomere sind identisch.
- [8] A. Collet, M.-J. Brienne, J. Jacques, *Chem. Rev.* **1980**, 80, 215.
- [9] J. Jacques, A. Collet, S. H. Wilen, *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, Wiley-Interscience, New York, **1981**; überarbeitete Neuauflage: Krieger, Malabar, FL, USA, **1994**.
- [10] M.-J. Brienne, A. Collet, J. Jacques, *Synthesis* **1983**, 704.
- [11] A. Collet in *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Vol. 10 (Hrsg.: D. N. Reinhoudt), Pergamon, Oxford, **1996**, Kapitel 5; siehe auch: *Chirality and Industry* (Hrsg.: A. N. Collins, G. N. Sheldrake, J. Crosby), Wiley, Chichester, **1992**.
- [12] Folgende Einheiten werden in dieser Zeitschrift durchgängig verwendet: In σ g des Lösungsmittels ist die Löslichkeit S oder die Konzentration C eines Gemischs aus d g des (+)-Enantiomers und l g des (–)-Enantiomers definiert als $(d + l)/(d + l + \sigma)$ in Gew.-% (im Text nur mit % angegeben) und der Enantiomerenüberschuß E als $(d - l)/(d + l + \sigma)$, ebenfalls in Gew.-%. C und E entsprechen den vertikalen bzw. horizontalen Achsen des Phasendiagramms in Abbildung 1. E/C entspricht ee und damit dem üblichen Enantiomerenüberschuß in einem Gemisch.
- [13] Es gibt bisher sehr wenige Beispiele für Konglomerate mit einem α -Wert größer als 3: *N*-Acetyl- und *N*-Butyrylprolin haben α -Werte von 3.34 bzw. 3.24 in Wasser bei 30°C : C. Hongo, M. Shibasaki, S. Yamada, I. Chibata, *J. Agric. Food Chem.* **1976**, 24, 903.
- [14] Vgl. Lit.[9], S. 233–235; ein α -Wert größer 2 verringert die Größe des für ein Entrainment geeigneten Gebiets im Phasendiagramm (geringere Produktivität) und wirkt sich auf die Stabilität der Übersättigung des nicht geimpften Enantiomers nachteilig aus, so daß es zu spontaner Keimbildung dieses Enantiomers kommt.
- [15] Wir fanden heraus, daß die Oszillationsfrequenz mit dem Übersättigungsgrad und der Rührgeschwindigkeit steigt; jedoch ist der Zusammenhang komplex und wurde bisher nicht weiter untersucht.
- [16] B. S. Green, M. Knossow, *Science* **1981**, 214, 795; siehe auch R. J. Davey, S. N. Black, L. J. Williams, D. McEwan, E. Sadler, *J. Cryst. Growth* **1990**, 102, 97.

Die Struktur von Maitotoxin – I: Konfiguration der C1-C14-Seitenkette **

Makoto Sasaki, Nobuaki Matsumori, Takahiro Maruyama, Taro Nonomura, Michio Murata, Kazuo Tachibana* und Takeshi Yasumoto

Maitotoxin (MTX) **1** wurde als eines der für die Vergiftung von Meeresfrüchten verantwortlichen Toxine entdeckt; später stellte sich heraus, daß es von den Dinoflagellaten *Gambierdiscus toxicus* produziert wird^[1]. MTX ist das größte bekannte Nichtbiopolymer ($M_r = 3422$)^[2] und ist damit auch unter Synthese-Gesichtspunkten ein äußerst interessanter Naturstoff. Zudem weist MTX bemerkenswerte biologische Wirkungen auf: Insbesondere ist es für Säugetiere extrem toxisch (Letaldosis 50 ng kg^{-1} , Maus, i.p.) und wird hierin nur von einigen wenigen Eiweißtoxinen übertroffen^[2b, 3]. Die Aufklärung seiner Struktur ist daher eine der interessantesten Herausforderungen in der Naturstoffchemie. In dieser und der folgenden Zeitschrift^[20] werden wir über die vollständige Strukturbestimmung und die absolute Konfiguration von **1** berichten.

Bei der stereochemischen Analyse von MTX gelang es uns kürzlich, die relative Konfiguration entlang der Polyetherseinheit zu bestimmen, die alle Etherringe von A bis F' umfaßt^[4]. Nun war noch die Konfiguration beider Seitenketten (C1-C14 und C135-C142) unbekannt. Unsere Strategie basiert auf der diastereospezifischen Synthese von Fragmenten und deren stereochemischer Analyse anhand von NMR-Daten ($^2,3J_{\text{C,H}}$ und $^3J_{\text{H,H}}$)^[4]. Bei der Bestimmung der Konfiguration durch Synthese werden alle möglichen Diastereomere auf herkömmlichen Wegen hergestellt und ihre spektroskopischen Daten mit denen eines entsprechenden Naturstoffs verglichen. Im Fall der C1-C14-Seitenkette von MTX mit sieben asymmetrischen Kohlenstoffatomen gibt es 128 Stereoisomere. Wir haben gezeigt, daß die Zahl der Kandidaten, deren Synthese erforderlich ist, durch sorgfältige Auswertung der NMR-Daten des Naturstoffs beträchtlich verringert werden kann^[4, 5]. Wir versuchten daher zunächst, für die C1-C14-Seitenkette diese Auswahl an zu synthetisierenden Diastereomeren zu treffen. Für den Teil C5-C9 wurde die Konfiguration anhand von weitreichenden C-H- und H-H-Kopplungen ($^2,3J_{\text{C,H}}$ und $^3J_{\text{H,H}}$) bereits zu $5R^*$, $7R^*$, $8R^*$ und $9S^*$ bestimmt^[5]. Für den Teil C9-C12 versagte diese Methode wegen starker Überlappung und Verbreiterung der entsprechenden ^1H -NMR-Signale. Dagegen war die herkömmliche NOE-Analyse sehr aufschlußreich (Abb. 1), da der Teil C9-C12 eine recht starre Konformation einzunehmen scheint (es ist bekannt, daß 1,2-disubstituierte Ethane die *anti*-Orientierung bevorzugen). Ein NOE-Effekt zwischen H-7 und H-10 ($\delta = 2.03$) sowie Kopplungskonstanten $^3J_{\text{H-9/H-10}}$ (7.9 und 3.2 Hz) deuten darauf hin, die Kette C8-C9-C10-C11 die gestreckte Konformation einnimmt, was uns die Zuordnung von H₂-10 bei $\delta = 1.81$ und 2.03 als H₂-10 bzw. H_β-10 erlaubte. NOE-Effekte, die aus der wahrscheinlichen 1,3-*syn*-Wechselwirkung zwischen H-9/H-11 ($\delta = 1.47$) und H_β-10/H₃-146 herrühren, waren Hinweise auf die gestreckte Konformation des Abschnitts C9-C10-C11-C12

[*] Prof. Dr. K. Tachibana, Dr. M. Sasaki, N. Matsumori, T. Maruyama, T. Nonomura, Prof. Dr. M. Murata
Department of Chemistry, School of Science, The University of Tokyo
Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113 (Japan)
Telefax: Int. +3/5800-6898
E-mail: ktachi@chem.s.u-tokyo.ac.jp
Prof. Dr. T. Yasumoto
Faculty of Agriculture, Tohoku University (Japan)

[**] Diese Arbeit wurde vom japanischen Ministerium für Erziehung, Wissenschaft und Kultur gefördert.