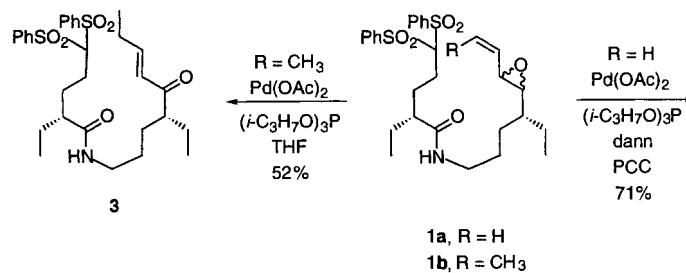


- [13] *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds* (Hrsg.: B. Cornils, W. A. Herrmann), VCH, Weinheim, **1996**.
- [14] S. R. Waldvogel, Dissertation, Universität Bochum, **1996**; M. T. Reetz, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 870; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 865.
- [15] U. Kragl, C. Dreisbach, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 684; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 642.
- [16] a) M. Portnoy, D. Milstein, *Organometallics* **1993**, *12*, 1665; b) M. Portnoy, D. Milstein, *ibid.* **1994**, *13*, 3465; c) W. A. Herrmann, C. Broßmer, T. Priermeier, K. Öfele, *J. Organomet. Chem.* **1994**, *481*, 97.
- [17] C. Amatore, A. Jutand, M. A. M'Barki, *Organometallics* **1992**, *11*, 3009.

Palladiumkatalysierte Addition von Alkenylepoxiden an Pronucleophile: eine Synthese des Makrolactam-Aglycons von Fluxiricin B1**

Barry M. Trost,* Marco A. Ceschi und
Burkhard König

Die palladiumkatalysierte Addition von Alkenylepoxyden an Pronucleophile bietet einen vielversprechenden Zugang zu komplexen Molekülen.^[1-3] Allerdings macht die Leichtigkeit, mit der die Palladiumkatalysatoren *intramolekulare* Epoxidumlagerungen bewirken,^[4] die Verwirklichung des *intermolekularen* Prozesses zu einer reizvollen Aufgabe. Makrocyclisierungen, die mit intermolekularen Reaktionen vergleichbar sind, veranschaulichen diese feine Balance [Gl. (1)]. Während das Alke-

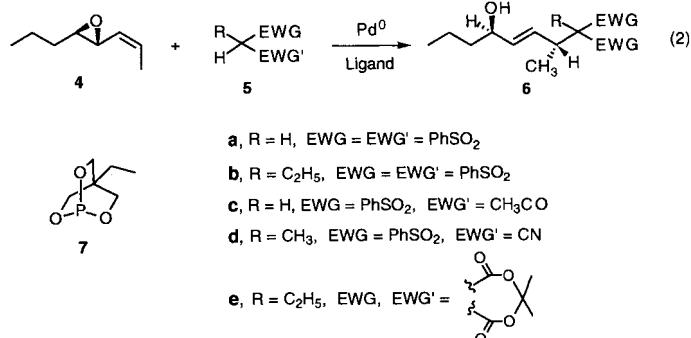


nylepoxid **1a** glatt zum 14gliedrigen Ring **2** cyclisiert, unterdrückt eine Methylgruppe am Ende der Doppelbindung die Cyclisierung vollständig, und unter Isomerisierung des Vinyl-epoxids entsteht aus **1b** das Enon **3**.

Die Anwendung dieser Alkenylepoxide ermöglicht die Steuerung der relativen Konfiguration distaler Zentren durch Chiralitätsübertragung. Wir wollten nun die Eigenschaften der Pronucleophile bestimmen, die not-

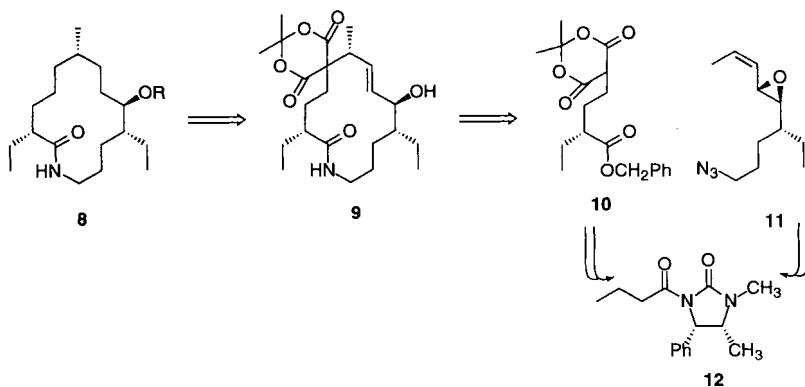
wendig sind, damit sie mit Alkenylepoxiden Pd-katalysiert reagieren. Diese Studie führte zu einer Synthese des Aglycons von Fluviricin B1,^[5, 6] die die Anwendung von Alkenylepoxiden zur stereochemischen Kontrolle distaler Zentren veranschaulicht.

Das Propenyl-Derivat **4** wurde gewählt, um den Einfluß der Substitution auf die Pd-katalysierte Addition von Pronucleophilen an Alkenylepoxide zu untersuchen [Gl. (2)]. Das unsub-



stituierte Bissulfon **5a** als Pronucleophil reagierte glatt zum gewünschten Alkylierungsprodukt **6a**^[7] [(Ph₃P)₄Pd], THF, Rückfluß, 62%], während das monoalkylierte Derivat **5b** kein entsprechendes Alkylierungsprodukt **6b** ergab. Glatte Alkylierung erfolgte mit dem unsubstituierten Ketosulfon **5c** zu **6c**^[7] [(dba)₃Pd₂] · CHCl₃, 7, THF, Rückfluß, 55%]. Bedeutsamer war hingegen, daß mit dem substituierten Cyansulfon **5d** die Addition zum monoalkylierten Produkt **6d**^[7] [Pd(OAc)₂, (i-C₃H₇O)₃P, · THF, Rückfluß, 55%] ebenfalls erfolgreich verlief. Das beste Ergebnis konnte bei Verwendung der substituierten Meldrumsäure **5e** als Pronucleophil erreicht werden, bei der die Alkylierung bei Raumtemperatur zum alkylierten Produkt **6e**^[7] [Pd(OAc)₂, (i-C₃H₇O)₃P, THF, Raumtemperatur, 75%] führte. In jedem dieser Fälle zeigte die NMR-spektroskopische Analyse das Vorhandensein lediglich eines Diastereomers, was auf eine gute Kontrolle des Palladiumkatalysators bei der Chiralitätsübertragung hinweist.

Aufgrund des letztgenannten Resultats beschlossen wir, Meldrumsäure als Pronucleophil für die Synthese des Aglycons **8** von Fluviricin B1 einzusetzen (Schema 1). Die Fluviricine sind biologisch aktive Makrolactame, die sowohl gegen das Grippe-

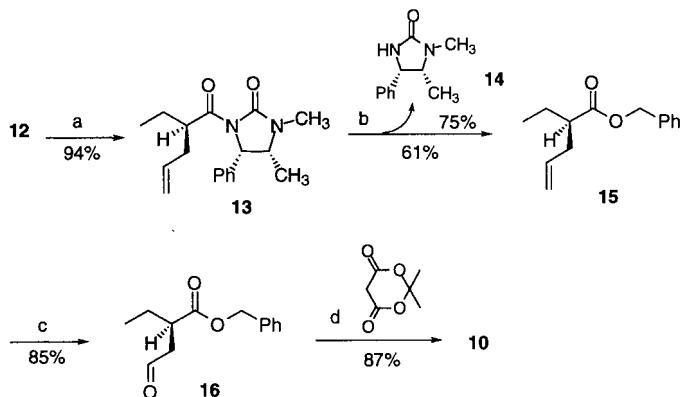


Schema 1. Retrosynthetische Analyse von Fluviricin B1 **8**, R = H.

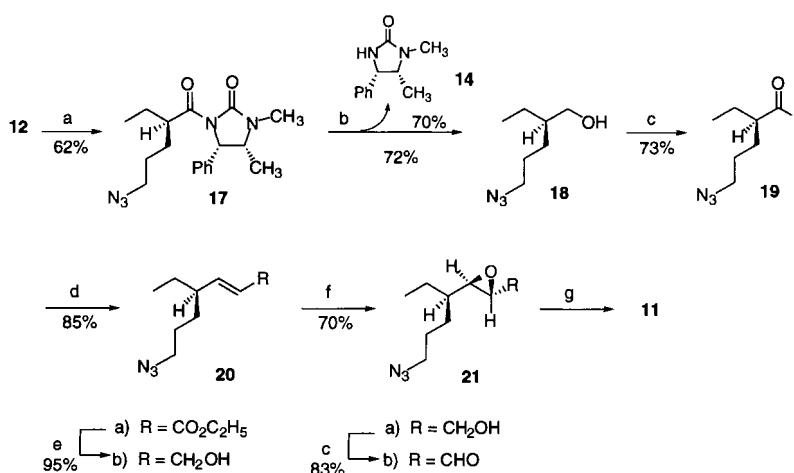
[*] Prof. Dr. B. M. Trost, Dr. M. A. Ceschi, Dr. B. König
Department of Chemistry, Stanford University
Stanford, CA 94305-5080 (USA)
Telefax: Int. +415/725-0259
E-mail: bmstrost@leland.stanford.edu

[**] Diese Arbeit wurde von der National Science Foundation und den National Institutes of Health (NIH), General Medical Sciences Institute, gefördert. M. A. C. und B. K. wurden teilweise vom brasilianischen CAPES beziehungsweise der deutschen Alexander-von-Humboldt-Stiftung unterstützt. Für die Aufnahme der Massenspektren danken wir der Mass Spectrometry Facility der University of California, San Francisco, die von der NIH Division of Research Resources gefördert wird. Prof. Amir Hoveyda, Boston, danken wir für Vergleichsspektren und -werte, Helena Hagelin für die Kraftfeldrechnungen.

virus A als auch gegen pathogene Pilze wirksam sind. Die richtige Konfiguration von C-5 im Endprodukt sollte sich mittels stereochemischer Übertragung durch π -Allylpalladium-Spezies unter Makrocyclisierung zu **9** festlegen lassen; doppelte Decarboxylierung und Reduktion sollte von **9** zu **8** führen. Mit der Zersetzung von **9** in **10** und **11** ergeben sich zwei Syntheseverstufen, die beide aus dem Imidazolidinon **12** synthetisiert werden können (Schema 2 und 3).



Schema 2. Asymmetrische Synthese des Pronucleophils **10**. a) Lithiumdiisopropylamid (LDA), THF, -78°C , $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$; b) PhCH_2OH , $n\text{-C}_4\text{H}_9\text{Li}$, THF, 0°C ; c) O_3 , CH_2Cl_2 , -78°C , dann Ph_3P ; d) NaTeH (NaBH_4+Te), $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, Piperidin, HOAc , $-30^{\circ}\text{C} \rightarrow$ Raumtemperatur.



Schema 3. Synthese des Propenylepoxids **11**. a) LDA, THF, -78°C , $\text{ICH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$; b) LiAlH_4 , THF, 0°C ; c) $(\text{COCl})_2$, DMSO, CH_2Cl_2 , $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$, -78°C ; d) NaH , $(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, NaH , THF, Raumtemperatur; e) DIBAL-H, THF, -78°C ; f) 13.5 Mol-% $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-C}_3\text{H}_7)_4$, 21 Mol-% (-)-DET, 4 Å MS, CH_2Cl_2 , 0°C ; g) $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{CH}_3\text{Br}$, $\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2$, THF, $-78^{\circ}\text{C} \rightarrow$ Raumtemperatur

Das stabile Imidazolidinon **12** wurde als chiraler Hilfsstoff gewählt, da es aus Ephedrin leicht zugänglich ist und sich mit hervorragender Diastereoselektivität alkylieren lässt.^[8] Bei den Alkylierungen zu **13**^[7] und **17**^[7] entstand laut NMR-Spektroskopie nur ein einziges Diastereomer ($>95\% \text{ de}$). Sowohl Desacylierung mit Lithiumbenzyloxid zu **15**^[7] als auch Reduktion mit LiAlH_4 zu **18** setzte den chiralen Hilfsstoff **14**^[7] in guten Ausbeuten wieder frei. Die monosubstituierte Meldrumsäure **10** wurde am besten durch eine reduktive Alkylierung aus dem Aldehyd **16** unter Verwendung von *in situ* erzeugtem Natriumhydrogentellurid unter Knoevenagel-Bedingungen hergestellt.^[9]

Im Falle der Azidhälfte konnte der Aldehyd **19** zwar durch direkte Reduktion von **17** mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL-H) erhalten werden, allerdings trat dabei erhebliche

Racemisierung ein, so daß die zweistufige Sequenz über den Alkohol **18** vorgezogen wurde. Die asymmetrische Epoxidierung^[10] des Olefinierungsprodukts **20b** erforderte größere Mengen an Katalysator, um gute Ausbeuten zu erhalten, was auf eine kleine Wechselzahl hindeutet. Es wurde nur ein diastereomeres Epoxid **21a** beobachtet. Die Olefinierung von Aldehyd **21b** unter Standardbedingungen ergab ein (*Z*):(*E*)-Verhältnis der Alkene von 7:1.

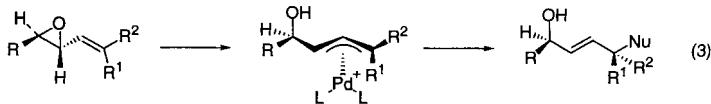
Für den Schlüsselschritt, die Pd-katalysierte Alkylierung, wurde eine Katalysatorvorstufe durch Mischen von 1.5 Mol-% $[(\text{dba})_3\text{Pd}_2] \cdot \text{CHCl}_3$ und 20 Mol-% Phosphit **7** in THF erzeugt. Sukzessive Zugabe äquimolarer Mengen von Vinyllepoxyd **11** und Meldrumsäure **10** lieferte nach 12 Stunden bei Raumtemperatur das Alkylierungsprodukt **22** (s. Schema 4) in einer Ausbeute von 75% als einziges Diastereomer, d. h. es erfolgte vollständige Chiralitätsübertragung. Die Zuordnung der Konfiguration basiert auf mechanistischen Überlegungen^[11] sowie der Vollendung der Totalsynthese.

Zahlreiche Versuche, sowohl die Alkenhydrierung als auch die Hydrogenolyse des Benzylesters und des Azids zu bewirken, führten nicht zum Erfolg. Die Hydrogenolyse der beiden letztgenannten funktionellen Gruppen gelang mit Ammoniumformiat in Gegenwart von Pd/C ;^[12] bei der nachfolgenden Makrolactamisierung der Aminosäure zu **23** versagten mehrere Versuchsbedingungen, darunter der Gebrauch des Yamaguchi-Reagens.^[13] Die Makrolactamisierung gelang schließlich mit Bromtritypyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat,^[14] eine Reaktion, die vielleicht allgemeiner anwendbar ist. Die Decarboxylierung ergab ausschließlich einen der beiden möglichen Diastereomeren Monoester (**24a**), dessen Konfiguration mit Hilfe von Kraftfeldrechnungen zugeordnet wurde.^[15]

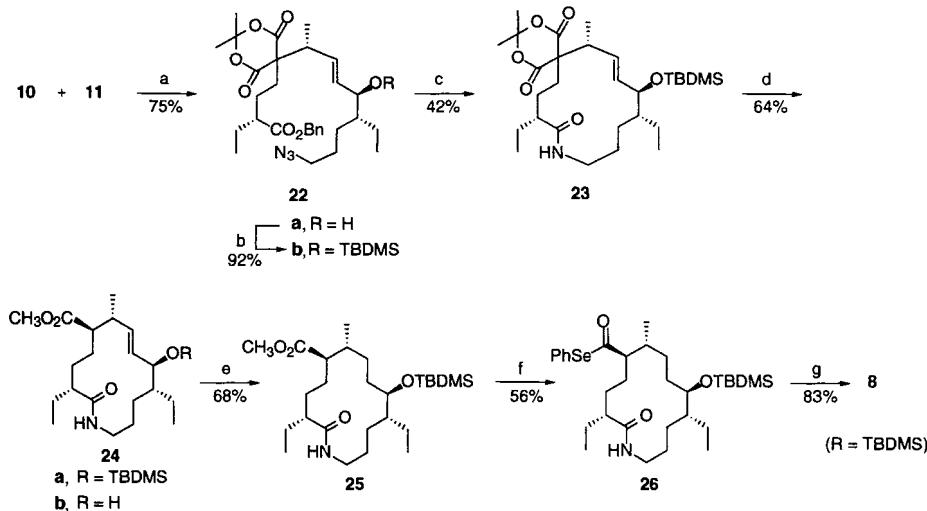
Im Silylether **24a** ließ sich die Doppelbindung nicht hydrieren; der Allylalkohol **24b** ergab jedoch in glatter Reduktion und nach Resilyierung **25**. Da der *N*-hydroxypyridin-2-thioester^[15] nicht gebildet werden konnte,^[16] wurde eine Alternative zur Decarboxylierung zum Entfernen der verbliebenen Estergruppe herangezogen. Das Acylselenid **26** decarbonyliert^[17] glatt zum Silylether **8** von Fluviricin B1, der einer authentischen Probe in jeder Beziehung glich. Der Monosilylether **8** ($\text{R} = \text{TBDMS}$) wurde schließlich zum Fluviricin-B1-Aglycon **8** ($\text{R} = \text{H}$) desilyliert.

Die hier beschriebene Reaktion von Pronucleophilen mit Alkenylepoxiden ist eine interessante Variante der Chiralitätsübertragung. Dabei ist die Wahl des Pronucleophils entscheidend. Für ein dreifach substituiertes Anion scheint sterische Hinderung der vorherrschende Einfluß zu

sein, was anhand der cyanstabilisierten Anionen oder den Anionen der Meldrumsäure gezeigt wurde. Das „stereochemische Gedächtnis“ wird durch das vorübergehende Einbinden in eine π -Allylpalladium-Spezies gefördert [Gl. (3)]. Auf diese Weise



wird die Konfiguration vicinaler Zentren leicht in Produkte übertragen, deren Konfiguration in 1,4-Stellung festgelegt ist. Die Synthese des Aglycons der Fluviricine verdeutlicht die Nützlichkeit dieser Methodik. Die Reaktionsfolge offenbarte auch einige ungewöhnliche Eigenschaften dieses Ringsystems.



Schema 4. Synthese des Fluviricin B1-Aglycons **8**, R = TBDMS. a) Siehe Text; b) TBDMSSO₂CF₃, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, 0 °C; c) 1.5% Pd/C, HCO₂NH₄, H₂O, 4 kbar, Raumtemperatur, 2. PyBroP, (iC₃H₇)₂NC₂H₅, 4-Dimethylaminopyridin (DMAP), PhCH₃, 83 °C; d) LiOH, CH₃OH, H₂O, 4 kbar, Raumtemperatur, dann DMSO, 120 °C; e) Tetra-n-butylammoniumfluorid (TBAF), THF, 0 → 40 °C, H₂ (1 atm), 10% Pd/C, C₂H₅OH, Raumtemperatur; TBDMSSO₂CF₃, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, 0 °C; f) LiOH, KCN, CH₃OH, H₂O, THF, Raumtemperatur; PhOP(O)Cl₂, (C₂H₅)₃N, THF, 0 °C, dann PhSeH, (C₂H₅)₃N, THF, 0 °C; g) (C₄H₉)₂SnH, Azobisisobutyronitril (AIBN), Xylool, 175 °C.

Tabelle 1. Ausgewählte Daten wichtiger Verbindungen.

8 (R = TBDMS): $[\alpha]_D^{25} +12$ (c = 0.02, CH₂Cl₂). Schmp. 187–188 °C. IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3448, 1633, 1553, 1463, 1381 cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 4.38 (dd, J = 8.7, 3.0 Hz, 1 H), 3.77 (ddd, J = 23.7, 11, 4, 2 Hz, 1 H), 3.51 (m, 1 H), 2.44 (m, 1 H), 1.98–1.10 (m, 21 H), 1.04 (s, 9 H), 0.97 (d, J = 7 Hz, 3 H), 0.89 (t, J = 7.4 Hz, 3 H), 0.82 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 0.13 (s, 3 H), 0.12 (s, 3 H); ¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): δ = 174.8, 73.1, 50.9, 42.9, 38.6, 34.8, 34.2, 31.5, 28.6, 27.0, 26.2, 25.9, 25.2, 24.4, 21.1, 20.9, 18.4, 12.5, 9.5, 8.1, 5.7, 4.7.

10: $[\alpha]_D^{25} +1.97$ (c = 1.59, CHCl₃). IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 1780, 1730 (breit), 1610, 1595, 1500, 1457 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.43–7.30 (m, 5 H), 5.18 (s, 2 H), 3.53 (t, J = 9.3 Hz, 1 H), 2.48–2.32 (m, 2 H), 2.19–2.03 (m, 2 H), 1.75 (d, J = 9.3 Hz, 6 H), 1.95–1.50 (m, 2 H), 0.90 (t, J = 12.2 Hz, 3 H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 175.5, 165.3, 136.1, 128.3, 128.3, 105.0, 66.4, 47.1, 46.1, 28.6, 26.8, 25.2, 24.1, 11.7.

11: $[\alpha]_D^{25} -10.5$ (c = 0.74, CHCl₃). IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2096, 1650, 1480, 1380 cm⁻¹; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.77 (m, 1 H), 5.05 (m, 1 H), 3.39 (dd, J = 7.1, 2.0 Hz, 1 H), 3.27 (m, 2 H), 2.61 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1 H), 1.81 (dd, J = 7.0, 1.8 Hz, 3 H), 1.75–1.20 (m, 7 H), 0.95 (t, J = 6.0 Hz, 3 H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 131.3, 128.3, 63.6, 53.9, 51.9, 42.6, 28.1, 27.0, 25.5, 13.5, 11.2.

22a: $[\alpha]_D^{25} +13.3$ (c = 0.8, CH₂Cl₂). IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3528, 2099, 1770, 1737, 1456 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.35 (m, 5 H), 5.68–5.48 (m, 2 H), 5.10 (s, 2 H), 4.10 (bs, 1 H), 3.25 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 2.80 (m, H), 1.90 (m, 2 H), 1.70 (s, 3 H), 1.63 (s, 3 H), 1.62–1.12 (m, 12 H), 1.10 (d, J = 7.3 Hz, 3 H), 0.88 (t, J = 7 Hz, 3 H), 0.83 (t, J = 7 Hz, 3 H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 175.2, 169.0, 168.2, 136.5, 135.3, 131.2, 129.1, 128.8, 120.8, 106.3, 74.1, 66.8, 58.7, 52.3, 47.3, 47.2, 45.6, 33.6, 31.4, 29.6, 28.2, 27.5, 27.0, 25.2, 22.7, 17.6.

23: $[\alpha]_D^{25} +32$ (c = 0.5, CH₂Cl₂). Schmp. 139 °C. IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 1783, 1735, 1671 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 5.52 (dd, J = 16.8, 10 Hz, 1 H), 5.32 (dd, J = 16.8, 10 Hz, 1 H), 5.30 (m, 1 H), 3.88 (m, 1 H), 3.77 (t, J = 9.6 Hz, 2 H), 2.93 (m, 1 H), 2.75 (m, 1 H), 2.1 (dt, J = 14, 4.8 Hz), 1.72 (s, 3 H), 1.75 (s, 3 H), 1.40 (d, J = 7 Hz, 3 H), 0.85 (s, 9 H), 0.80 (m, 6 H), 0.0 (s, 3 H), -0.06 (s, 3 H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 176.3, 172.6, 168.8, 139.9, 133.5, 108.1, 59.9, 52.8, 50.5, 46.7, 40.8, 38.3, 33.1, 31.4, 31.2, 29.1, 28.5, 27.9, 26.9, 21.6, 20.2, 19.5, 14.2, 10.4, -1.3, -2.7.

Schwierig erwiesen sich sowohl die Hydrolyse und die Decarboxylierung des Meldrumsäureteils als auch die Hydrierung der Doppelbindung. Der Syntheseweg ermöglicht aber auch den Zugang zu Analoga. Diese konvergente Strategie, bei der zwei Bausteine durch eine palladiumkatalysierte Alkylierung und eine Amidbildung verbunden werden, könnte sich allgemein als nützlich erweisen.

Eingegangen am 21. Januar 1997 [Z 10013]

Stichworte: Allylische Alkylierungen · Asymmetrische Synthesen · Chiraliitätsübertragung · Makrolactamisierung · Palladium

[1] B. M. Trost, G. A. Molander, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5969; J. Tsuji, H. Kataoka, Y. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2575.

[2] B. M. Trost, T. S. Scanlan, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4988; A. S. Kende, I. Kaldor, R. Aslanian, *ibid.* **1988**, *110*, 6265; B. M. Trost, J. T. Hane, P. Metz, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5695.

[3] B. M. Trost, R. W. Warner, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5940.

[4] Suzuki, Y. Oda, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1623.

[5] N. Naruse, T. Tsuno, Y. Sawada, M. Konishi, T. Oki, *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 741; N. Naruse, M. Konishi, T. Oki *ibid.* **1991**, *44*, 756; R. V. Hegde, M. G. Patel, V. P. Gallo, M. S. Puar, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 810; R. V. Hegde, M. G. Patel, V. P. Gallo, M. S. Puar, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6403.

[6] Erste Synthese: A. F. Houri, Z. Xu, D. A. Cogan, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2943; Z. Xu, C. W. Johannes, S. S. Salman, A. H. Hoveyda *ibid.* **1996**, *118*, 10926.

[7] Diese Verbindung wurde spektroskopisch und elementaranalytisch oder durch hochauflösende Massenspektrometrie charakterisiert.

[8] G. Cardillo, A. D'Amico, M. Orena, S. Sandri, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2354.

[9] X. Huang, L. Xie, *Synth. Commun.* **1986**, *16*, 1701. Übersichtsartikel: L. F. Tietze, U. Beifuss in *Comprehensive Organic Synthesis* (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, C. H. Heathcock) Pergamon, Oxford, **1991**, Kapitel 1.11, S. 341–394.

[10] Y. Gao, M. R. Hanson, M. J. Klunder, Y. S. Ko, H. Masamune, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765.

[11] B. M. Trost, T. R. Verhoeven, *Tetrahedron* **1977**, *33*, 2615; B. M. Trost, T. P. Klun, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6756.

[12] Siehe A. G. M. Barrett, N. S. Mani, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6133; T. G. C. Selve, J. J. Delpuch, *ibid.* **1983**, *24*, 1609; A. F. Spatola, M. K. Anwer, *Synth. Commun.* **1980**, 929; S. Ram, R. E. Ehrenkaufer, *Synthesis* **1988**, 91.

[13] M. Yamaguchi, J. Inanaga, K. Hirata, H. Saeki, T. Katsuki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989.

[14] J. Coste, E. Frérot, P. Jouin, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2437.

[15] Durchgeführt von Hélène Hagelin in unserem Labor.

[16] D. H. R. Barton, D. Crich, W. B. Motherwell, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3901.

[17] J. Pfenninger, G. Heuberger, W. Graf, *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 2328.

Eine kurze Festphasensynthese für cyclische Oligodesoxyribonucleotide**

ElMostafa Alazzouzi, Nuria Escaya, Anna Grandas und Enrique Pedroso*

Nuclease-resistente Oligonucleotide haben wegen ihres möglichen Einsatzes als Antisense- oder Gentherapeutika große Aufmerksamkeit auf sich gezogen.^[1] So werden cyclische Oligonucleotide (CONs) durch die aktivsten Nucleasen, die Exonucleasen, nicht abgebaut. Sie können als effiziente Template die-

[*] Prof. Dr. E. Pedroso, E. Alazzouzi, N. Escaya, Prof. Dr. A. Grandas
Departament de Química Orgànica
Facultat de Química
Universitat de Barcelona
Martí i Franquès 1–11, E-08028 Barcelona (Spanien)
Telefax: Int. + 3/3397878
E-mail: pedroso@mafala.ub.es

[**] Diese Arbeit wurde von der DGICYT (PB91-270 und PB 94-844) und der Generalitat de Catalunya (Centre de Referència de Biotecnologia und GRQ93-1094) unterstützt.