

- wie folgt:  $\Delta\epsilon \sim \Delta\alpha - F(\mu^2/2k_B T)(1 - 3\cos^2\beta)S$ ; dabei ist  $\Delta\alpha$  die Anisotropie der Polarisierbarkeit,  $F$  der Reaktionsfeldfaktor und  $S$  der Ordnungsparameter: a) W. Maier, G. Meier, *Z. Naturforsch. A* **1961**, *16*, 262–267; b) D. Demus, G. Pelzl, *Z. Chem.* **1981**, *21*, 1–9.
- [3] W. H. de Jeu, *Physical Properties of Liquid Crystalline Materials*, Gordon & Breach, New York, **1980**.
- [4] M. Bremer, S. Naemura, K. Tarumi, *Jpn. J. Appl. Phys.* **1998**, *37*, L88–L90.
- [5] A. Sasaki, T. Uchida, S. Miyagami, *Jpn. Display '86* **1986**, 62.
- [6] a) K. Tarumi, M. Bremer, T. Geelhaar, *Annu. Rev. Mater. Sci.* **1997**, *27*, 423–441; b) E. Bartmann, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* **1993**, *97*, 1349–1355.
- [7] Über einen Ansatz, die niedrigen Klärpunkte der polaren fluorierten Flüssigkristalle zu kompensieren, haben wir zuvor berichtet: a) P. Kirsch, K. Tarumi, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 501–506; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 484–489; b) P. Kirsch, M. Heckmeier, K. Tarumi, *Liq. Cryst.* **1999**, *26*, 449–452.
- [8] Übersichten zu Pentafluorsulfurylderivaten: a) D. Lenz, K. Seppelt in *Chemistry of Hypervalent Compounds* (Hrsg.: K. Akiba), Wiley, **1999**, Kap. 10, S. 295; b) R. Winter, G. L. Gard, *ACS Symp. Ser.* **1994**, *555*, 128.
- [9] a) W. A. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4751–4752; b) W. A. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3064–3071; c) W. A. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3072–3076.
- [10] a) M. Bremer, K. Tarumi, *Adv. Mater.* **1993**, *5*, 842–848; b) M. Klasen, M. Bremer, A. Götz, A. Manabe, S. Naemura, K. Tarumi, *Jpn. J. Appl. Phys.* **1998**, *37*, L945–L948.
- [11] V. Reiffenrath, R. Eidenschink, G. Weber (Merck KGaA), DE-B 3721268, **1987** (WO-A 8810251 A1) [*Chem. Abstr.* **1993**, *110*, 240329].
- [12] M. P. Greenhall, Beitrag FRX C-2 auf dem 15th International Symposium on Fluorine Chemistry, Vancouver, Kanada, **1997**.
- [13] Einige allgemeine Methoden für die Synthese von Flüssigkristallen: a) E. Poetsch, *Kontakte (Darmstadt)* **1988**, 15–28, zit. Lit.; b) P. Kirsch, E. Poetsch, *Adv. Mater.* **1998**, *10*, 602–605.
- [14] Die anwendungsorientierte Bewertung von Materialien, die wie nahezu alle hochgradig fluorierten Zweiring-Verbindungen keine Mesophasen aufweisen, beschränkt sich auf „virtuelle“ Klärtemperaturen, elektrooptische Parameter und Viskositäten. Diese Daten werden durch Extrapolation von einer standardisierten nematischen Wirtsmischung aus erhalten:  $T_{NI,extr}$ ,  $\Delta\epsilon$ ,  $\Delta n$  und  $\gamma_1$  wurden durch lineare Extrapolation ausgehend von einer 10proz. Lösung (nach Masse) in der kommerziell erhältlichen Merck-Mischung ZLI-4792 bestimmt ( $T_{NI} = 92.8^\circ\text{C}$ ,  $\Delta\epsilon = 5.27$ ,  $\Delta n = 0.0964$ ). Im Falle der reinen Substanzen wurden die Mesophasen durch optische Mikroskopie und die Phasenumwandlungstemperaturen durch DSC (differential scanning calorimetry) ermittelt.
- [15] **8:** Reinheit gemäß HPLC: 99.9%; Schmp.  $69^\circ\text{C}$  (*n*-Heptan);  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 303 K):  $\delta = 0.90\text{--}0.95$  (m, 3 H), 1.04–1.13 (m, 2 H), 1.27–1.48 (m, 2 H), 2.05–2.20 (m, 1 H), 3.48–3.55 (m, 2 H), 4.18–4.26 (m, 2 H), 5.43 (s, 1 H), 7.56 (d, 2 H,  $J = 10.6\text{ Hz}$ ), 7.75 (d, 2 H,  $J = 10.6\text{ Hz}$ );  $^{19}\text{F-NMR}$  (280 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 303 K):  $\delta = 29.8$  (quint, 1 F,  $J = 155\text{ Hz}$ ), 51.3 (d, 4 F,  $J = 155\text{ Hz}$ ); MS (EI):  $m/z: 332 [M^+]$ , 313 [ $M^+ - \text{F}$ ]. Einkristall für die Röntgenstrukturanalyse wurden durch Kristallisation aus *n*-Heptan erhalten. Kristallstrukturanalyse von **8**:  $C_{13}\text{H}_{17}\text{F}_5\text{O}_2\text{S}$ , triklin,  $P\bar{1}$ ,  $a = 7.3426(6)$ ,  $b = 8.8105(7)$ ,  $c = 12.1867(9)\text{ \AA}$ ,  $\alpha = 80.275(6)$ ,  $\beta = 79.740(6)$ ,  $\gamma = 68.448(6)^\circ$ ,  $V = 716.91(10)\text{ \AA}^3$ ,  $Z = 2$ ,  $\rho_{\text{ber.}} = 1.539\text{ g cm}^{-3}$ ,  $R(F) = 0.0386$  bei 2546 beobachteten unabhängigen Reflexen ( $3.42^\circ \leq 2\theta \leq 50.24^\circ$ ). Die kristallographischen Daten (ohne Strukturfaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-112480“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [16] a) H. O. Pritchard, H. A. Skinner, *Chem. Rev.* **1955**, *55*, 745–786; b) A. L. Allred, J. Inorg. Nucl. Chem. **1961**, *17*, 215–221; c) J. Hinze, *Fortschr. Chem. Forsch.* **1968**, *9*, 448–485.
- [17] a) Die Berechnungen wurden mit Spartan 5.0 durchgeführt: Wavefunction Inc., 18401 Von Karman Avenue, Suite 370, Irvine, CA 92612; b) für die Berechnungen am Pentafluorsulfurylbenzol wurde Gaussian 94 verwendet: M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, P. M. W. Gill, B. G. Johnson, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, T. Keith,

G. A. Petersson, J. A. Montgomery, K. Raghavachari, M. A. Al-Laham, V. G. Zakrzewski, J. V. Ortiz, J. B. Foresman, J. Ciosowski, B. B. Stefanov, A. Nanayakkara, M. Challacombe, C. Y. Peng, P. Y. Ayala, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, E. S. Replogle, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, J. S. Binkley, D. J. Defrees, J. Baker, J. P. Stewart, M. Head-Gordon, C. Gonzalez, J. A. Pople, Gaussian, Pittsburgh PA, **1995**.

## Eine formale asymmetrische Synthese von (+)-Anatoxin-a durch enantioselektive Deprotonierung eines Achtrings\*\*

Varinder K. Aggarwal,\* Paul S. Humphries und Ashley Fenwick

Anatoxin-a **1** ist ein wirksames niedermolekulares Neurotoxin aus den giftigen Blüten der filamentösen Süßwasser-Blaualge *Anabaena flos-aquae* und hat zu tödlichen Vergiftungen bei Wildtieren in Nordamerika und Europa geführt.<sup>[1]</sup> Anatoxin-a hat großes Interesse in der Synthese auf sich gezogen,<sup>[2]</sup> besonders wegen seiner hohen agonistischen Aktivität an Acetylcholinrezeptoren,<sup>[3]</sup> aber auch wegen seines ungewöhnlichen 9-Azabicyclo[4.2.1]nonan-Gerüsts. Wir beschreiben hier eine kurze formale asymmetrische Synthese dieses Naturstoffs, die auf einer enantioselektiven Deprotonierung eines Cyclooctanons durch ein chirales Lithiumamid beruht (Schema 1).

Die Retrosynthese von (+)-Anatoxin-a **1** ist in Schema 1 gezeigt. Das azabicyclische Keton **2** wurde bereits von Rapoport et al.<sup>[4]</sup> in **1** umgewandelt und könnte möglicherweise aus **3** durch intramolekulare konjugierte Addition der Aminogruppe erhalten werden. Über eine Stille-Reaktion wäre das Enon **3** aus dem Vinylphosphat **4** zugänglich, das seinerseits aus dem Keton **5** erhältlich wäre. Einer der Schlüsselschritte dieser Synthese ist die enantioselektive Deprotonierung des Cyclooctanons **5**.

Die Desymmetrisierung konformativ fixierter Sechsringe und bicyclischer Systeme wurde in den letzten zehn Jahren gut untersucht. Dabei wurden hohe Werte bei der asymmetrischen Induktion erzielt.<sup>[5]</sup> Vor Beginn dieser Arbeit gab es jedoch zur Desymmetrisierung mittlerer und großer Ringe noch keine Arbeiten.<sup>[6]</sup> Dies mag an der verbreiteten Vor-

[\*] Prof. V. K. Aggarwal, Dr. P. S. Humphries

Department of Chemistry

University of Sheffield

Brook Hill, Sheffield, S3 7HF (Großbritannien)

Fax: (+44) 114-273-8673

E-mail: V.Aggarwal@sheffield.ac.uk

Dr. A. Fenwick

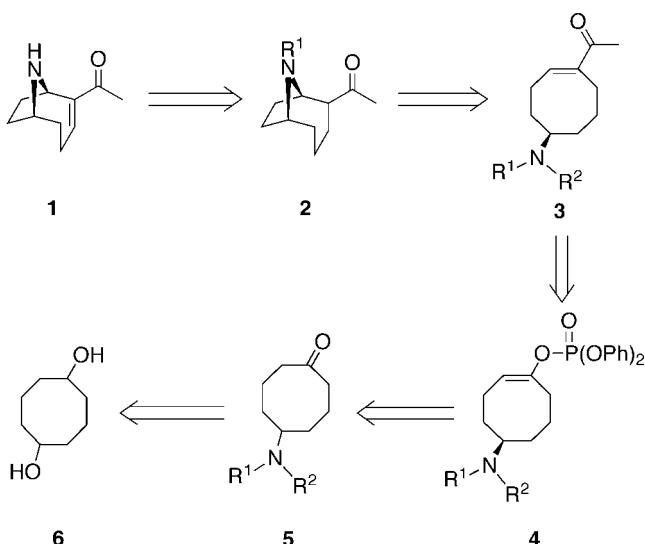
Medicinal Chemistry

SmithKline Beecham Pharmaceuticals

New Frontiers Science Park (North)

Third Avenue, Harlow, Essex, CM19 5AW (Großbritannien)

[\*\*] Wir danken SmithKline Beecham und der Sheffield University für ihre Unterstützung und Dr. Dash Dhanak (SB) für sein Interesse an diesem Projekt.



Schema 1. Retrosynthese von (+)-Anatoxin-a 1.

stellung liegen, daß die größere konformative Beweglichkeit dieser Ringsysteme zu mehreren energetisch tief liegenden Konformationen führen würde, was eine geringe Enantioselektivität zur Folge hätte. Doch wir fühlten uns durch Arbeiten von Still und Allinger ermutigt. Danach liegen Cyclooctanone in Konformationen vor, bei denen so wenig transanulare, nichtbindende Abstöße und hochenergetische Torsionsanordnungen auftreten wie möglich (z.B. Sessel-Boot).<sup>[7]</sup> Daher sollte das Cyclooctanon 5 die Konformation A annehmen, in der die Carbonyleinheit in der gezeigten Position zu liegen kommt (Abbildung 1) und die Aminogruppe eine äquatoriale Lage einnimmt. Bei Raum-

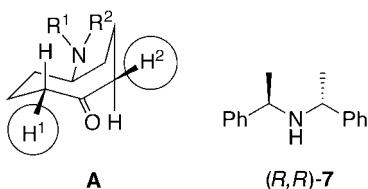
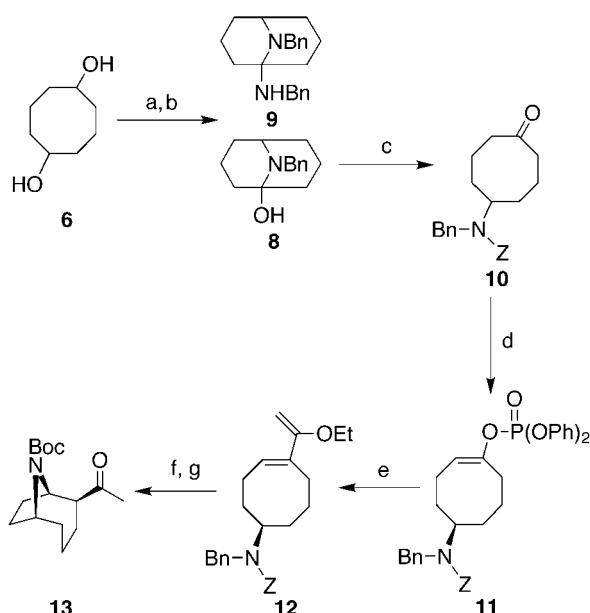


Abbildung 1. Konformationsanalyse des prochiralen Ketons 5 sowie die Simpkins-Base 7.

temperatur werden wegen der relativ kleinen Pseudorotations- und Ringinversionsbarrieren noch andere Konformationen eingenommen. Bei tiefer Temperatur sollte aber eine Konformation stark bevorzugt sein, womit eine hohe asymmetrische Induktion möglich wäre. Die enolisierbaren Protonen der energetisch tief liegenden Konformation von 5 sind in Abbildung 1 eingekreist. Durch Korrelation der Richtung der asymmetrischen Induktion bei der Desymmetrisierung von 4-*tert*-Butylcyclohexanon mit der Simpkins-Base 7<sup>[8]</sup> leiteten wir ab, daß Li-(R,R)-7 bevorzugt H<sup>2</sup> abspalten und damit genau das Enolat liefern würde, das für die Synthese von (+)-Anatoxin-a benötigt wird.<sup>[9]</sup>

Unser Weg zum Schlüsselzwischenprodukt 10 ging von *cis*-1,5-Cyclooctandiol 6 aus, das zum Halbacetal oxidiert wurde (PDC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; Schema 2). Die Umsetzung dieses Halbacetals mit heißem wäßrigem Benzylamin lieferte eine Mischung aus dem Halbaminal 8 und dem Aminal 9. Durch anschließende

Schema 2. Formale Totalsynthese von (+)-Anatoxin-a 1. Abkürzungen siehe Lit. [10]. a) PDC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 100%; b) 1.) 40proz. aq. PhCH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, *p*-TsOH (30 Mol.-%),  $\Delta$ ; 2.) 10proz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 81% für beide Stufen; c) PhCH<sub>2</sub>OCOCl, Sc(OTf)<sub>3</sub> (5 Mol.-%), iPr<sub>2</sub>NEt, MeCN, 95%; d) (R,R)-7·HCl, nBuLi (2 Äquiv.), (PhO)<sub>2</sub>P(OEt)<sub>2</sub>, THF, -100°C, 89%, 89% ee; e) [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>], CH<sub>2</sub>=CH(OEt)SnBu<sub>3</sub>, LiCl, THF,  $\Delta$ , 84%; f) 45proz. HBr in AcOH, 95%; g) Pd/C, H<sub>2</sub>, MeOH, (tBuCO)<sub>2</sub>O, 89%.

Zugabe von Schwefelsäure wurde diese Mischung in hoher Gesamtausbeute in das gewünschte Halbaminal 8 überführt.<sup>[11]</sup> Der Versuch, unter Standardbedingungen (PhCH<sub>2</sub>OCOCl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) den Ring des Hemiacetals 8 zu öffnen und die Aminogruppe als Benzylcarbamat zu schützen, war erfolglos – die Ausgangsverbindung wurde nicht umgesetzt. Die Zugabe katalytischer Mengen an Sc(OTf)<sub>3</sub> führte zu einer raschen Einführung der Schutzgruppe.

Der Schlüsselschritt der Desymmetrisierung erforderte die Bildung des enantiomerenangereicherten Enolphosphats 11. Simpkins und Majewski haben bereits gezeigt, daß enantioselektive Deprotonierungen möglich sind, wenn man Lithiumchlorid als Additiv einsetzt, um die Enantioselektivität zu erhöhen.<sup>[12]</sup> Durch Umsetzung des prochiralen Ketons 10 mit der bei -100°C aus (R,R)-7·HCl und zwei Äquivalenten Butyllithium gebildeten Base<sup>[12e]</sup> und anschließende Aufarbeitung mit Chlor(diphenyl)phosphat erhielt man 11 mit hoher Enantioselektivität (89% ee).<sup>[13]</sup>

Die formale Synthese wurde durch eine Stille-Kupplung von CH<sub>2</sub>=CH(OEt)SnBu<sub>3</sub> an das Enolphosphat<sup>[14]</sup> 11 mit [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] und eine anschließende neuartige Kaskadenreaktion abgeschlossen. Diese beinhaltete das gleichzeitige Entschützen des Enons und des Amins und eine intramolekulare konjugierte Addition unter Bildung des gewünschten überbrückten Azabicyclus.<sup>[15]</sup> Der Austausch der Benzyl- gegen die *tert*-Butoxycarbonyl-Schutzgruppe gab das Keton 13, das laut <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR, IR und MS identisch mit dem von Rapoport et al. beschriebenen war.<sup>[4]</sup> Der gemessene Wert für  $[\alpha]_D^{22}$  (+47.2,  $c = 0.8$  in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) ist in Übereinstimmung mit dem des natürlichen Enantiomers ( $[\alpha]_D^{22} = +51.9$ ,  $c = 0.795$  in

CH2Cl2.<sup>[4]</sup> Das Keton **13** wurde von Rapoport et al. in drei Stufen in (+)-Anatoxin-a **1** überführt.

Wir haben damit eine der kürzesten und effizientesten Synthesen (34% Gesamtausbeute einschließlich der letzten bekannten Stufen) von enantiomerenangereichertem (+)-Anatoxin-a vorstellen können. Schlüsselschritte unserer Synthese sind die hoch enantioselektive Desymmetrisierung eines Achtringketons und eine neue Kaskadenreaktion zum Aufbau des 9-Azabicyclo[4.2.1]nonan-Gerüsts. Derartige Desymmetrisierungen mittelgroßer und vielleicht auch großer Ringe könnten eine breite präparative Anwendung finden.

Eingegangen am 14. Januar 1999 [Z12911]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1985–1986

**Stichwörter:** Anatoxin · Asymmetrische Deprotonierungen · Totalsynthesen

- [1] a) W. W. Carmichael, D. F. Biggs, P. R. Gorham, *Science* **1975**, *187*, 542; b) N. A. Mahmood, W. W. Carmichael, *Toxicon* **1987**, *25*, 1221.
- [2] Eine Übersicht über neuere Totalsynthesen von Anatoxin-a: H. L. Mansell, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 6025.
- [3] P. Thomas, M. Stephens, G. Wilkie, M. Amar, G. G. Lunt, P. Whiting, T. Gallagher, E. Pereira, M. Alkondon, E. X. Alburquerque, S. J. Wannacott, *J. Neurochem.* **1993**, *60*, 2308.
- [4] J. S. Petersen, G. Fels, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4539.
- [5] a) P. J. Cox, N. S. Simpkins, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 1; b) P. O'Brien, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 1439.
- [6] Im Verlauf unserer Versuche wurde eine enantioselektive Deprotonierung eines Achtrings beschrieben: W. F. Berkowitz, Y. Wu, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1536.
- [7] a) W. C. Still, I. Galynker, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3981; b) N. L. Allinger, M. T. Tribble, M. A. Miller, *Tetrahedron* **1972**, *28*, 1173.
- [8] C. M. Cain, R. P. C. Cousins, G. Coubarides, N. S. Simpkins, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 523.
- [9] Newcombe und Simpkins beschrieben eine asymmetrische Synthese von (-)-Anatoxin-a unter Nutzung einer enantioselektiven Deprotonierung eines Tropanons: N. J. Newcombe, N. S. Simpkins, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 831.
- [10] Abkürzungen: AcOH = Essigsäure; Bn = Benzyl; Boc = *tert*-Butoxy-carbonyl; *p*-TsOH = *para*-Toluolsulfosäure; PDC = Pyridiniumdichromat; Tf = Trifluormethansulfonyl; THF = Tetrahydrofuran; Z = Benzyloxycarbonyl.
- [11] Zur Synthese des *N*-Methyl-Analogons des Hemiaminals **8** siehe: J. R. Wiseman, S. Y. Lee, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2485.
- [12] a) B. J. Bunn, N. S. Simpkins, Z. Spavold, M. J. Crimmin, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 3113; b) B. J. Bunn, N. S. Simpkins, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 533; c) M. Majewski, G.-Z. Zheng, *Synlett* **1991**, 173; d) M. Majewski, G.-Z. Zheng, *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 2618; e) M. Majewski, R. Lazny, P. Nowak, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5465.
- [13] Der Enantiomerenüberschuß wurde durch HPLC-Analyse an einer Chiralcel-OD-Säule (Hexan/iPROH, 98/2) bestimmt. Retentionszeiten: (*R*)-**11**: 16.8 min, (*S*)-**11**: 18.7 min.
- [14] K. C. Nicolaou, G.-Q. Shi, J. L. Gunzner, P. Gärtner, Z. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5467.
- [15] Es entstand ein einziges Diastereomer bezüglich C2. Dies steht im Einklang mit einem Bericht, nach dem die Säurekatalyse zu einer Äquilibrierung des Systems zugunsten des Ketons **13** führt.<sup>[4]</sup>

## Interaktion einer PDZ-Proteindomäne mit einer synthetischen Bibliothek aller C-Termini humarer Proteine\*\*

Ulrich Hoffmüller,\* Michael Russwurm, Frank Kleinjung, Jennifer Ashurst, Hartmut Oschkinat, Rudolf Volkmer-Engert,\* Doris Koesling und Jens Schneider-Mergener\*

Durch die zunehmend effizientere Sequenzierung von Genen und ganzen Genomen werden die Aminosäuresequenzen von unbekannten Proteinen immer schneller aufgeklärt. Dadurch gewinnt die Frage nach der Funktion der auf diese Weise identifizierten Proteine im entsprechenden Organismus zunehmend an Bedeutung. Neben der „klassischen“ Herangehensweise, die Aufgabe dieser Proteine mit molekulärbiologischen/biochemischen Methoden zu analysieren, wird in der Bioinformatik versucht, durch Sequenzvergleiche mit Proteinen bekannter Funktion Informationen über die neuen Proteine zu gewinnen. Dabei zeigte sich, daß große globuläre Proteine gewöhnlich aus einzelnen Domänen aufgebaut sind, die eine eigenständige Faltung und Funktion aufweisen. Viele dieser Domänen sind Proteinmodule, die in mehreren, oft nicht verwandten Proteinen vorkommen.<sup>[1]</sup> Durch Sequenzvergleiche von Proteinen können sowohl bekannte Proteindomänen als auch neue, vorher nicht bemerkte homologe Sequenzabschnitte in den neuen Proteinen identifiziert werden.<sup>[2]</sup> Während bekannte Domänen bereits Hinweise auf die Aufgabe eines Proteins liefern, muß die Funktion neuer Domänen experimentell ermittelt werden. Proteindomänen lassen sich in der Regel rekombinant herstellen und in vitro falten. Viele Proteindomänen spielen eine Rolle bei Signaltransduktions- und Regulationsprozessen. Hier ist die Identifizierung von Bindungspartnern ein elementarer Schritt zur Aufklärung der Funktion. Zu diesem

[\*] Dr. U. Hoffmüller, Dr. R. Volkmer-Engert, Priv.-Doz. Dr. J. Schneider-Mergener  
Institut für Medizinische Immunologie  
Universitätsklinikum Charité  
Humboldt-Universität Berlin  
Schumannstraße 20/21, D-10098 Berlin  
Fax: (+49) 30-2802-6460  
E-mail: jsm@charite.de  
M. Russwurm, Priv.-Doz. Dr. D. Koesling  
Institut für Pharmakologie  
Freie Universität Berlin  
Thielallee 69–73, D-14195 Berlin  
Dr. F. Kleinjung  
Institut für Analytische Biochemie  
Universität Potsdam  
D-14943 Luckenwalde  
Dr. J. Ashurst  
Department of Plant Sciences  
University of Cambridge  
Downing St., Cambridge CB2 3EA (Großbritannien)  
Prof. Dr. H. Oschkinat  
Forschungsinstitut für Molekulare Pharmakologie  
Alfred-Kowalke-Straße 4, D-10315 Berlin

[\*\*] Wir bedanken uns bei M. Affeldt, F. Töpert und R.-D. Stigler für die kritische Durchsicht des Manuskripts. Diese Arbeit wurde unterstützt durch die DFG, INK 16A1-1, den Fonds der Chemischen Industrie und die Charité.