

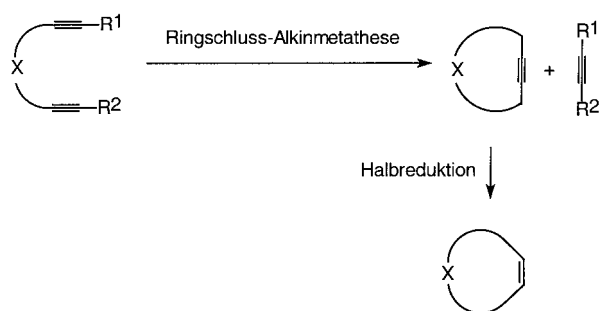
Ringschlussmetathese von Alkinen: Anwendung auf die stereoselektive Totalsynthese von Prostaglandin- E_2 -1,15- Lacton**

Alois Fürstner* und Karol Grela

Professor Günther Wilke zum 75. Geburtstag gewidmet

Zu den wenigen Nachteilen, die das insgesamt hervorragende Anwendungsprofil der Ringschluss-Olefinmetathese (ring closing metathesis, RCM)^[1] beeinträchtigen, zählt die immer noch fehlende Kontrolle über die Konfiguration der neu gebildeten Doppelbindung bei der Herstellung großer Ringe. Die erhaltenen Cycloalkene fallen in der Regel als (*E,Z*)-Gemische an, wobei das (*E*)-Isomer in den meisten Fällen überwiegt.^[1, 2] Wie etwa am Fall von Epothilon klar ersichtlich,^[3] kann dies bei Naturstoffsynthesen von erheblichem Nachteil sein.

Um dieses Problem zu umgehen, haben wir vor kurzem einen zwar indirekten, jedoch stereoselektiven Zugang zu makrocyclischen (*Z*)-Alkenen vorgeschlagen. Dieser beruht auf der Ringschlussmetathese von Diin-Substraten, der sich eine Halbreduktion der dabei gebildeten Cycloalkine anschließt (Schema 1).^[4] Der Schrock-Alkylidinkomplex

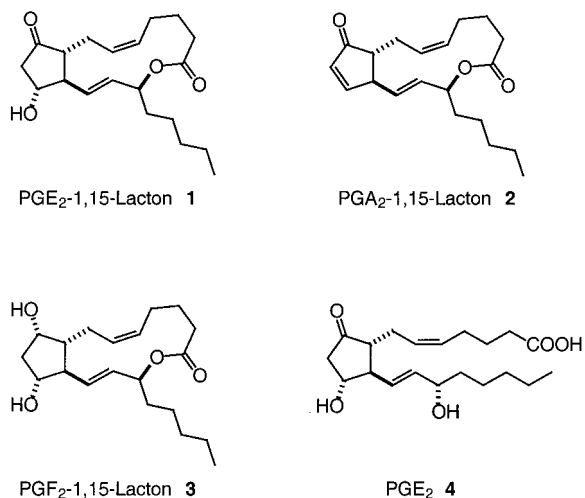


Schema 1. Stereoselektive Synthese von makrocyclischen (*Z*)-Alkenen durch Ringschluss-Alkinmetathese und anschließende Halbhydrierung.

$[W(\equiv CMe_3)(OtBu)_3]$ ^[5] sowie eine kürzlich entdeckte Molybdänchlorid-Verbindung, die in situ aus $[Mo\{N(tBu)Ar\}_3]$ und CH_2Cl_2 entsteht,^[6, 7] haben sich als effiziente Präkatalysatoren für diese bislang unbekannte Art der Ringschlussreaktion erwiesen.^[8] Diese beiden Katalysatorsysteme sind bezüglich ihrer Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen weitgehend komplementär.

Um ein besseres Verständnis für die präparative Bedeutung sowie die Anwendungsbreite dieses neuen Konzepts zu entwickeln, wollten wir unsere Arbeiten über die bisherigen Modellstudien hinaus erweitern und gezielte Anwendungen

auf strukturell anspruchsvolle und biologisch relevante Verbindungen vornehmen. Als Zielmoleküle schienen uns dafür die aus dem Nacktkiemer *Tethys fimbria* isolierten Prostaglandin(PG)-Lactone **1–3** gut geeignet.^[9, 10]

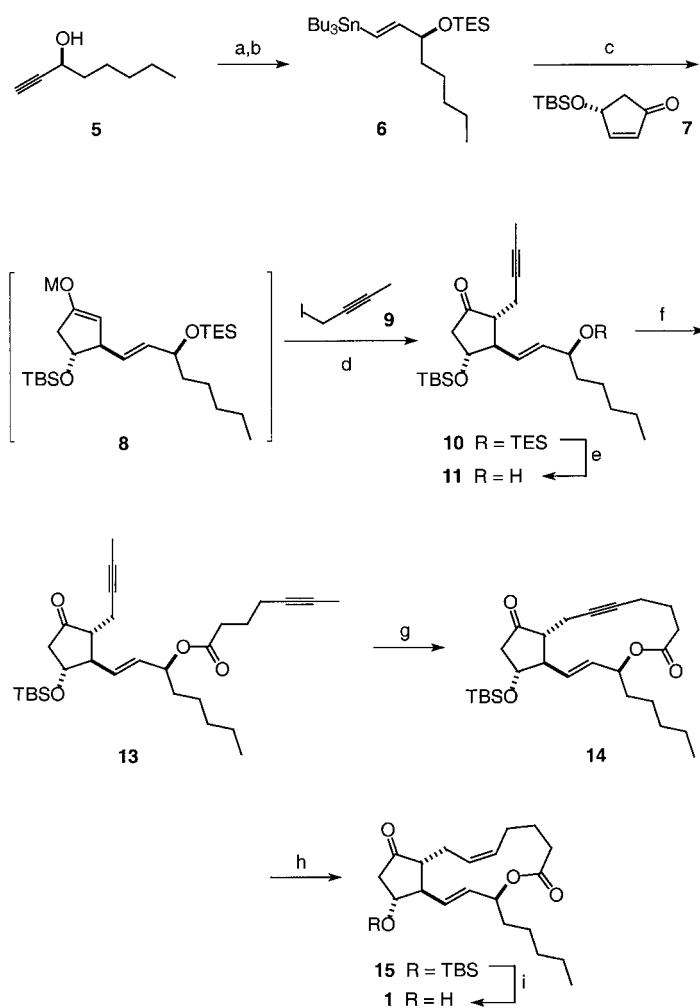


PGE₂-1,15-Lacton **1**, ein typischer Vertreter dieser Naturstoffklasse, weist sowohl in vitro als auch in vivo hohe biologische Aktivität auf. So führt es nach intravenöser Verabreichung zur drastischen Senkung der Magensekretbildung bei Hunden (90 % bei Dosen von 100 $\mu g\ kg^{-1}$),^[10c] und zeigt ausgeprägte fischtoxische Eigenschaften im Konzentrationsbereich von 1 bis 10 $\mu g\ mL^{-1}$.^[9] Da das Lacton **1** darüber hinaus durch verschiedene Esterasen zu freiem Prostaglandin E_2 **4** hydrolysiert wird, ist es ein attraktives Prodrug für diese physiologisch hochwirksame Substanz.^[10c, 11] Dabei sollten sich bedingt durch gewebsspezifische Enzymaktivitäten sogar kontinuierliche und lokal begrenzte Freisetzen von **4** erreichen lassen. In chemischer Hinsicht macht die Labilität der β -Hydroxyketon-Einheit gegenüber Säuren und Basen aus Verbindung **1** einen hervorragenden Testfall, um die Brauchbarkeit der oben beschriebenen Kombinationsstrategie aus Alkinmetathese und Lindlar-Reduktion zu erproben.

Unsere Syntheseresultate sind in Schema 2 zusammengefasst. Das für die Cyclisierung benötigte Substrat **13** wurde durch Dreikomponentenkupplung^[12] als der elegantesten Methode zum Aufbau von Prostaglandingerüsten erhalten. Dazu wurde zunächst der kommerziell erhältliche Propargylalkohol **5** (*ee* = 98 %) als Triethylsilylether (TES-Ether) geschützt und danach unter radikalischen Bedingungen in das Vinylstannan **6** überführt.^[13] Zinn/Lithium-Austausch mit *n*BuLi bei tiefer Temperatur und anschließende Zugabe von Me_2Zn lieferten einen Zinkat-Komplex, dessen Alkenylgruppe an das bekannte Enon **7** (*ee* = 94 %)^[14] 1,4-addiert. Das dabei entstehende Enolat **8** wird mit Propargyliodid **9**^[15] unter Bildung von **10** alkyliert.^[16] Die selektive Spaltung der TES-Gruppe im erhaltenen Rohprodukt mit verdünnter HOAc in wässrigem THF führt zum Alkohol **11** in diastereomeren- und enantiomerenreiner Form (*ee* \geq 99 %)^[17a] in 74 % Ausbeute über beide Stufen. Dieses hervorragende Ergebnis spiegelt die hohe Reaktivität des in der Dreikomponentenreaktion verwendeten Elektrophils **9** wider. Die anschließende Ver-

[*] Prof. Dr. A. Fürstner, Dr. K. Grela
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung
45470 Mülheim an der Ruhr (Deutschland)
Fax: (+49)208-306-2994
E-mail: fuerstner@mpi-muelheim.mpg.de

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Leibniz-Programm) und vom Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. K.G. dankt der Alexander-von-Humboldt-Stiftung für ein Stipendium.



Schema 2. a) Et_3SiCl , Imidazol, DMF, Raumtemperatur (RT), 24 h; b) $n\text{Bu}_3\text{SnH}$, Azoisobutyronitril (AIBN), 130°C , 2 h, 73% (über beide Stufen); c) 1.) $n\text{BuLi}$, THF, -78°C , 1 h; 2.) Me_2Zn , $-78^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$, 15 min; 3.) **7**, -78°C , 1 h; d) THF/HMPA, danach Zugabe von **9**, $-78^\circ\text{C} \rightarrow -40^\circ\text{C}$, 19 h; e) HOAc , THF/ H_2O , RT, 3 h, 74% (über die Stufen c–e); f) **12**, Diisopropylcarbodiimid, DMAP (kat.), CH_2Cl_2 , RT, 3 h, 94%; g) $[\text{Mo}\{\text{N}(\text{tBu})\text{Ar}\}_3]$ ($\text{Ar} = 3,5\text{-Dimethylphenyl}$; 7.5 Mol-%), $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Toluol}$, 80°C , 16 h, 68–73%; h) H_2 (1 atm), Lindlar-Katalysator, Chinolin (kat.), Hexan, RT, 2 h, 86%; i) aq. HF, MeCN, RT, 1 h, 88%.

esterung der freien OH-Gruppe von **11** mit 5-Heptinsäure **12**^[15b] in Gegenwart von Diisopropylcarbodiimid und katalytischen Mengen 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) führt zum gewünschten Diin **13** als der für die Ringschluss-Alkinmetathese benötigten Vorstufe.

Dieser Schlüsselschritt der Synthese verlief nach Wunsch. So konnte aus dem Substrat **13** mit Hilfe des in situ aus $[\text{Mo}\{\text{N}(\text{tBu})\text{Ar}\}_3]$ ($\text{Ar} = 3,5\text{-Dimethylphenyl}$) und CH_2Cl_2 in Toluol bei 80°C gebildeten Katalysators^[6] das benötigte Cycloalkin **14** in 68–73% Ausbeute (vier Versuche) erhalten werden.^[18] Dabei sind folgende Aspekte besonders bemerkenswert: Während in unseren früheren Arbeiten bereits die Verträglichkeit des Katalysators mit Estern, Ethern, Silylthern, *tert*-Amiden, Thiothern und Pyridinringen erkannt worden war,^[6] war über seine Reaktivität gegenüber Ketonen bislang nichts bekannt. Die Tatsache, dass die empfindliche Aldoleinheit von **13** erhalten bleibt, erweitert nun diese Liste

nicht nur um eine zusätzliche elektrophile Gruppierung, sondern weist insgesamt auf äußerst schonende Reaktionsbedingungen hin. Durch sorgfältige chromatographische Untersuchung des Reaktionsgemisches konnte ferner eine etwaige Racemisierung vor oder nach erfolgtem Ringschluss ausgeschlossen werden; auch der *ee*-Wert des erhaltenen Produkts (*ee* = 98%)^[17b] entspricht dem des eingesetzten Substrats (*ee* = 99%).^[17a] Zudem illustriert dieses Beispiel die Chemoselektivität des verwendeten Katalysators, der streng zwischen den Dreifachbindungen des Substrats (reaktiv) und der darin ebenfalls vorhandenen Doppelbindung (inert) unterscheidet.

Die Lindlar-Reduktion des Cycloalkins **14** unter Standardbedingungen und die anschließende Spaltung des *tert*-Butyldimethylsilyl(TBS)-Ethers mit wässriger HF in Acetonitril^[19] vervollständigen diese Totalsynthese des marinen Naturstoffs Prostaglandin- E_2 -1,15-Lacton **1**, der in insgesamt 28% Ausbeute über alle Arbeitsgänge der achtstufigen Sequenz erhalten wurde.^[20] Die an einem 600-MHz-Gerät erhaltenen NMR-Daten entsprechen in jeder Hinsicht jenen des Naturstoff.^[9, 21] Aufgrund der bereits beschriebenen enzymatischen Hydrolyse von **1** zu Prostaglandin E_2 **4** sowie der ebenfalls bekannten Umsetzung zu PGA_2 -1,15-Lacton **2**^[10c] sind damit auch formale Totalsynthesen dieser interessanten Naturstoffe erreicht.

Aus konzeptioneller Sicht ist ferner darauf hinzuweisen, dass dieser neuartige Zugang zu Prostaglandinen durch seine inhärente Flexibilität *strategische* Vorteile gegenüber konventionellen Syntheserouten aufweist. So eröffnet sich durch Veresterung von **13** mit unterschiedlichen Alkinoaten und anschließende Ringschlussmetathese der so erhaltenen Diene ein Zugang zu Bibliotheken von Prostaglandin-Derivaten, die sich in der sonst nur mit großem Aufwand variierbaren α -Seitenkette unterscheiden.^[22]

Eingegangen am 15. November 1999 [Z14268]

- [1] Übersichtsartikel: a) R. H. Grubbs, S. Chang, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413–4450; b) A. Fürstner, *Top. Organomet. Chem.* **1998**, *1*, 37–72; c) S. K. Armstrong, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 371–388; d) M. Schuster, S. Blechert, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2124–2144; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2036–2055; e) A. Fürstner, *Top. Catal.* **1997**, *4*, 285–299; f) K. J. Ivin, J. C. Mol, *Olefin Metathesis and Metathesis Polymerization*, Academic Press, New York, **1997**.
- [2] Einige repräsentative Beispiele aus unserem Arbeitskreis: a) A. Fürstner, K. Langemann, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3942–3943; b) A. Fürstner, K. Langemann, *Synthesis* **1997**, 792–803; c) A. Fürstner, T. Gastner, H. Weintritt, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2361–2366; d) A. Fürstner, G. Seidel, N. Kindler, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8215–8230; e) A. Fürstner, J. Grabowski, C. W. Lehmann, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8275–8280; f) A. Fürstner, T. Müller, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7814–7821; g) A. Fürstner, K. Langemann, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9130–9136.
- [3] Umfassender Überblick über die auf RCM basierenden Epithilon-synthesen: K. C. Nicolaou, N. P. King, Y. He, *Top. Organomet. Chem.* **1998**, *1*, 73–104.
- [4] a) A. Fürstner, G. Seidel, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1758–1760; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1734–1736. b) A. Fürstner, O. Guth, A. Rumbo, G. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 11108–11113.
- [5] a) R. R. Schrock, D. N. Clark, J. Sancho, J. H. Wengrovius, S. M. Rocklage, S. F. Pedersen, *Organometallics* **1982**, *1*, 1645–1651; b) J. H. Freudenberger, R. R. Schrock, M. R. Churchill, A. L. Rheingold, J. W. Ziller, *Organometallics* **1984**, *3*, 1563–1573; c) R. R. Schrock, *Polyhedron* **1995**, *14*, 3177–3195.

- [6] A. Fürstner, C. Mathes, C. W. Lehmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9453–9454.
- [7] Zur Herstellung und Koordinationschemie von $[\text{Mo}\{\text{N}(\text{tBu})\text{Ar}\}_3]$ siehe: C. C. Cummins, *Chem. Commun.* **1998**, 1777–1786.
- [8] Kurze Übersicht zur Alkinmetathese: U. H. F. Bunz, L. Kloppenburg, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 503–505; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 478–481.
- [9] a) C. Cimino, A. Crispino, V. Di Marzo, G. Sodano, A. Spinella, G. Villani, *Experientia* **1991**, *47*, 56–60; b) G. Cimino, A. Spinella, G. Sodano, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3589–3592; c) G. Cimino, A. Crispino, V. Di Marzo, A. Spinella, G. Sodano, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2907–2911.
- [10] Verbindung **1** und andere Prostaglandinlactone sind bereits durch konventionelle Makrolactonisierungen hergestellt worden: a) E. J. Corey, K. C. Nicolaou, L. S. Melvin, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 653–654; b) K. Narasaka, K. Maruyama, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1978**, 885–888; c) G. C. Bundy, D. C. Peterson, J. C. Cornette, W. L. Miller, C. H. Spilman, J. W. Wilks, *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 1089–1099; d) G. D. Bundy, D. R. Morton, D. C. Peterson, E. E. Nishizawa, W. L. Miller, *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 790–799.
- [11] Aktuelle und umfassende Übersichten: a) *Prostaglandins, Leucotrienes and Other Eicosanoids. From Biogenesis to Clinical Applications* (Hrsg.: F. Marks, G. Fürstenberger), WILEY-VCH, Weinheim, **1999**; b) P. W. Collins, S. W. Djuric, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1533–1564.
- [12] Übersichtsarbeiten zur Dreikomponentenkupplung: a) R. Noyori, M. Suzuki, *Angew. Chem.* **1984**, *96*, 854–882; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 847; b) R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1994**, S. 298–322.
- [13] S.-M. L. Chen, R. E. Schaub, C. V. Grundziskas, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3450–3454. Den in dieser Arbeit angegebenen ^{13}C -NMR-Daten zufolge wurde auf einen regio- und diastereoselektiven Verlauf der Hydrostannylierung des TES-Ethers von **5** geschlossen. Die sorgfältige HPLC-Analyse des Rohprodukts ergab jedoch, dass die Reinheit des Produkts lediglich ca. 90% beträgt. Allerdings kann dieses Material ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt eingesetzt werden, da die isomeren Nebenprodukte keine 1,4-Addition eingehen: C. R. Johnson, T. D. Penning, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4726–4735.
- [14] a) Herstellung von **7**: R. Noyori, I. Tomino, M. Yamada, M. Nishizawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6717–6725; b) C. J. Forsyth, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3497–3505.
- [15] a) Das Iodid **9** wurde aus käuflichem 2-Butin-1-ol durch Umsetzung mit PPh_3 , I_2 und Imidazol gemäß folgender Vorschrift hergestellt: G. L. Lange, C. Gottardo, *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 1473–1479. b) Die Säure **12** wurde aus kommerziellem 3-Pentin-1-ol erhalten: M. F. Ansell, J. C. Emmet, R. V. Coombs, *J. Chem. Soc. C* **1968**, 217–225.
- [16] Die Dreikomponentenkupplung wurde durchgeführt nach: M. Suzuki, Y. Morita, H. Koyano, M. Koga, R. Noyori, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4809–4822.
- [17] a) Bestimmt durch HPLC an einer Chiracel-OD-H-Säule mit *n*-Heptan/2-Propanol als mobiler Phase. b) Bestimmt durch HPLC an einer Chiralpak-AD-Säule mit *n*-Heptan/2-Propanol (95/5) als mobiler Phase.
- [18] **14**: farbloser Sirup; $[\alpha]_D^{20} = -189.7$ ($c = 0.23$ in CHCl_3); ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.03$ (3 H, s), 0.04 (3 H, s), 0.87 (9 H, s), 1.20–2.50 (21 H, m), 2.69 (1 H, dd, $J = 18.4, 7.8$ Hz), 2.98 (1 H, d, $J = 15.4$ Hz), 4.0 (1 H, m), 5.10 (1 H, dt, $J = 8.0, 5.2$ Hz), 5.88 (2 H, m); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = -4.8, -4.6, 14.0, 17.5, 18.0, 19.0, 22.5, 22.6, 25.5, 25.7, 31.6, 34.1, 34.9, 46.6, 54.8, 56.1, 72.2, 73.0, 79.3, 79.6, 130.4, 132.3, 172.4, 211.8$; IR (Film): $\tilde{\nu} = 2955, 2930, 2857, 1746, 1252, 1154, 1115, 964, 839, 778\text{ cm}^{-1}$; MS (EI): m/z : 446 ($[\text{M}^+]$, 1), 431 (1), 389 (33), 317 (18), 297 (8), 225 (5), 155 (5), 129 (10), 91 (12), 75 (100), 55 (21); HR-MS ($\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{Si}$): m/z : 446.2850 (ber.: 446.2852); Elementaranalyse (%): ber. für $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{Si}$ (446.71): C 69.91, H 9.48; gef.: C 70.08, H 9.42.
- [19] R. F. Newton, D. P. Reynolds, C. F. Webb, S. M. Roberts, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1981**, 2055–2058.
- [20] Wir sehen in der „Ökonomie der Stufen“ ein strategisches Ziel für Naturstoffsynthesen im Allgemeinen: A. Fürstner, *Synlett* **1999**, 1523–1533.
- [21] **1**: farblose Kristalle; Schmp. 76.5–77.5 °C (Et_2O /Pentan) [Lit. [10c]: 73–76 °C (Et_2O /Hexan)]; $[\alpha]_D^{20} = -185.0$ ($c = 0.15$ in CHCl_3); ^1H -NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.89$ (3 H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.20–2.18 (16 H, m), 2.20 (1 H, ddd, $J = 13.2, 9.4, 3.3$ Hz), 2.21 (1 H, dd, $J = 18.9, 9.3$ Hz), 2.29 (1 H, dt, $J = 13.2, 8.8$ Hz), 2.40 (1 H, ddd, $J = 13.3, 8.7, 3.2$ Hz), 2.80 (1 H, ddd, $J = 18.8, 7.8, 1.2$ Hz), 4.14 (1 H, dt, $J = 7.9, 9.2$ Hz), 5.20 (1 H, dt, $J = 8.5, 6.0$ Hz), 5.35 (1 H, ddd, $J = 10.4, 9.6, 5.5$ Hz), 5.60 (1 H, dt, $J = 10.5, 5.9$ Hz), 5.81 (1 H, dd, $J = 15.9, 8.7$ Hz), 6.11 (1 H, dd, $J = 15.8, 6.6$ Hz); ^{13}C -NMR (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.0, 22.5, 23.9, 25.3, 25.5, 25.6, 31.5, 34.0, 34.2, 45.5, 55.0, 57.9, 71.7, 71.8, 128.9, 129.3, 131.9, 134.7, 173.2, 213.1$; IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3431, 3002, 2938, 2857, 1726, 1377, 1243, 1160, 1041, 728\text{ cm}^{-1}$; MS (EI): m/z : 334 ($[\text{M}^+]$, 24), 316 (38), 298 (13), 262 (39), 208 (63), 163 (64), 151 (22), 145 (15), 133 (25), 121 (28), 107 (42), 91 (78), 79 (100), 67 (83), 55 (93).
- [22] Arbeiten zur Festphasensynthese von Prostaglandin-Derivaten sowie zur Herstellung kleiner Prostaglandin-Bibliotheken: a) L. A. Thompson, F. L. Moore, Y. C. Moon, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2066–2067; b) D. R. Dragoli, L. A. Thompson, J. O'Brien, J. A. Ellman, *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 534–539; c) K. J. Lee, A. Angulo, P. Ghazal, K. D. Janda, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1859–1862.

IR-Thermographie-Screening von thermoneutralen oder endothermen Reaktionen: die Ringschluss-Olefin-Metathese

Manfred T. Reetz,* Michael H. Becker, Monika Liebl und Alois Fürstner

Während die kombinatorische Chemie auf dem Gebiet der pharmazeutischen Forschung weitgehend entwickelt ist,^[1] ist die Anwendung von entsprechenden Systemen in der Katalyse noch immer eine Herausforderung.^[2] Vor kurzem berichteten wir über die erstmalige Anwendung von IR-thermographischer Detektion und parallelem Screening auf die Enantioselektivität in Übergangsmetall-katalysierten und biokatalytischen organischen Transformationen.^[3] Die gewählten Testreaktionen waren sämtlich exotherme Prozesse; die Enantioselektivitäten waren als „hot spots“ in den jeweiligen IR-thermographischen Aufnahmen erkennbar. Zuvor wurde die IR-Thermographie als Detektions- und/oder Screening-Methode in achiralen heterogenkatalysierten exothermen Reaktionen eingesetzt.^[4] Stillschweigend wurde vorausgesetzt, dass nur exotherme Prozesse durch diese Methode untersucht werden können.^[2, 4, 5] Wir berichten hier, dass ein exothermer Vorgang keine Voraussetzung für das IR-thermographische Screening von Katalysatoren ist. Im Speziellen demonstrieren wir erstmals, dass in entsprechenden Systemen endotherme oder sogar thermoneutrale Reaktionen erfolgreich durch die zeitaufgelöste Detektion von „cold spots“ (Abkühlungseffekten) in IR-thermographischen Aufnahmen untersucht werden können.

[*] Prof. Dr. M. T. Reetz, Dipl.-Chem. M. H. Becker, Dipl.-Chem. M. Liebl, Prof. Dr. A. Fürstner
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung
Kaiser-Wilhelm-Platz 1, 45470 Mülheim an der Ruhr (Deutschland)
Fax: (+49) 208-306-2985
E-mail: reetz@mpi-muelheim.mpg.de