

## Flavonoide

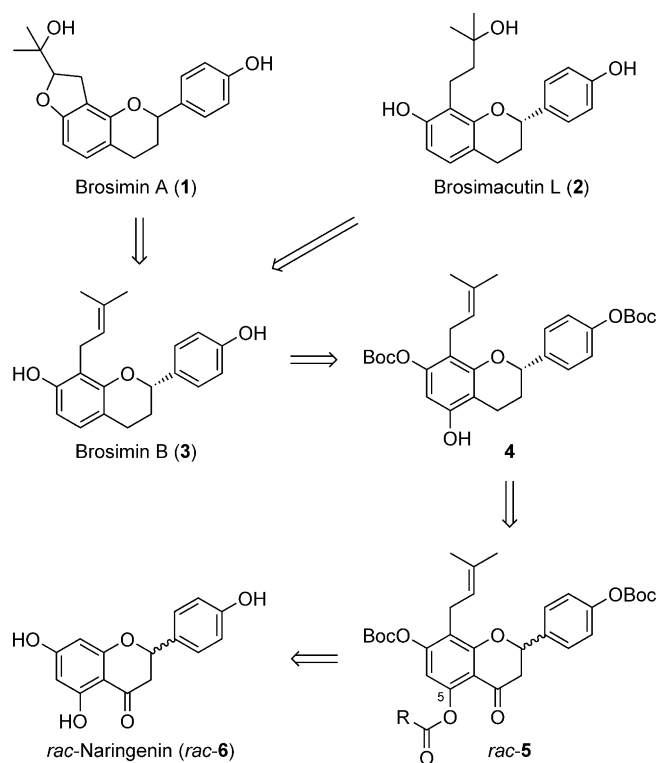
Deutsche Ausgabe: DOI: 10.1002/ange.201507269  
Internationale Ausgabe: DOI: 10.1002/anie.201507269Nutzung eines *o*-Chinonmethids in der asymmetrischen Transferhydrierung: enantioselektive Synthese von Brosimin A, Brosimin B und Brosimacutin L

Anton Keßberg und Peter Metz\*

**Abstract:** Erstmals wird eine kurze und hoch enantioselektive Synthese der Flavonoide Brosimin A, Brosimin B und Brosimacutin L beschrieben. Schlüsseltransformation ist eine einstufige Umsetzung eines Flavanons zu einem Flavan durch eine Kaskade aus asymmetrischer Transferhydrierung und Desoxygenierung.

**B**rosimum acutifolium ist ein in Brasilien heimischer Baum der Gattung Moraceae. Der Stammrindenextrakt dieser Pflanze wird in der Volksmedizin aufgrund von entzündungshemmenden und antirheumatischen Eigenschaften geschätzt.<sup>[1]</sup> Neuere Untersuchungen des Rohextrakts der gemahlenden Rinde zeigten vielversprechende antibakterielle Eigenschaften gegen multiresistente und auch ATCC-Stämme von *Staphylococcus aureus*.<sup>[2]</sup> Intensive Studien zur Identifizierung der bioaktiven Verbindungen führten zur Isolierung einer Vielzahl von Flavanen wie Brosimin A (**1**),<sup>[3,4]</sup> Brosimacutin L (**2**)<sup>[4]</sup> und Brosimin B (**3**).<sup>[3,5]</sup> Brosimin B (**3**) wurde außerdem kürzlich aus den Blättern von *Morus yunnanensis*<sup>[6a]</sup> und aus Maulbeerblättern<sup>[6b]</sup> isoliert. Bemerkenswerterweise weist das Flavan **2** eine signifikante cytotoxische Aktivität gegen Vincristin-resistente P388-Krebszellen auf.<sup>[4]</sup> Während die absolute Konfiguration des Flavans **2** auf der Basis von CD-Messungen als (*S*) zugeordnet wurde, wird die des Flavans **3** als (*S*) angenommen, aber ist bislang unbekannt, und weder die relative noch die absolute Konfiguration von **1** wurden bisher bestimmt. Hier berichten wir die erste enantioselektive Synthese der Flavane<sup>[7]</sup> **1–3** unter Verwendung eines neuen Dominoprozesses aus asymmetrischer Transferhydrierung (ATH) und Desoxygenierung eines racemischen Flavanons mit kinetischer Racematspaltung als Schlüsseltransformation.

Wie in Schema 1 skizziert, könnte Brosimin A (**1**) durch eine katalysatorkontrollierte Shi-Epoxidierung<sup>[8]</sup> und anschließende 5-*exo-tet*-Cyclisierung aus Brosimin B (**3**) abgeleitet werden. Brosimacutin L (**2**) wird durch eine regioselektive cobaltkatalysierte Hydratisierung nach Mukaiyama<sup>[9]</sup> ebenfalls auf **3** zurückgeführt. Das Flavan **3** sollte durch reduktive Entfernung des phenolischen Hydroxysubstituenten<sup>[10]</sup> und Spaltung der Carbonatgruppen aus Verbindung **4**



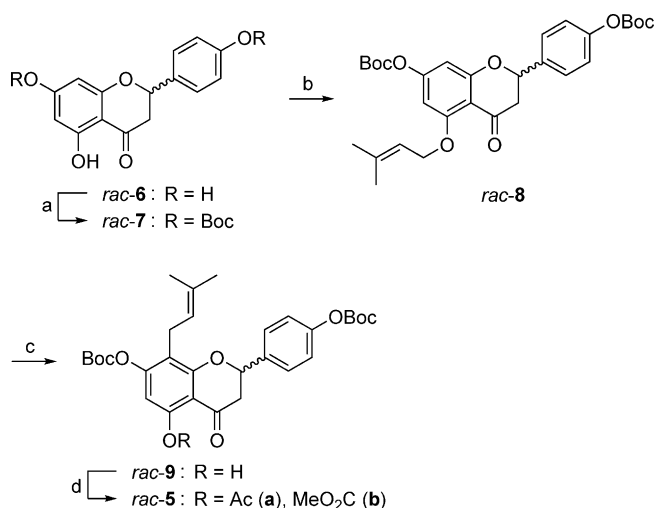
**Schema 1.** Retrosynthese von Brosimin A (**1**), Brosimacutin L (**2**) und Brosimin B (**3**) hin zu racemischem Naringenin (*rac*-**6**).

erhalten werden. Wir dachten, dass das enantiomerenreine Phenol **4** mittels der kürzlich veröffentlichten rhodiumkatalysierten ATH von Flavanonen<sup>[11]</sup> mit einem von Noyori<sup>[12]</sup> entwickelten Katalysator direkt aus einem racemischen Flavanon *rac*-**5** mit geeignetem 5-*O*-Acylsubstituenten zugänglich sein könnte. Ähnliche Desoxygenierungen von Ketonen ohne Enantioselektivität sind für die Reaktion von 5-*O*-Acetyl<sup>[13]</sup> oder 5-*O*-Methoxycarbonylflavanonen<sup>[14]</sup> mit Natriumborhydrid gut bekannt.<sup>[15]</sup> In Analogie zu der früher berichteten Synthese von 8-Prenylflavanonen<sup>[16]</sup> wäre eine Reihe von Ketonen *rac*-**5** ausgehend von racemischem Naringenin (*rac*-**6**) einfach zugänglich.

Die Herstellung der ATH-Substrate *rac*-**5a,b** aus kommerziell erhältlichem *rac*-**6** ist in Schema 2 abgebildet. Nach chemoselektiver Umwandlung von *rac*-**6** zum di-*O*-Boc-Derivat *rac*-**7** wurde der Prenylether *rac*-**8** unter Mitsunobu-Bedingungen<sup>[17]</sup> in exzellenter Ausbeute synthetisiert. Anschließend ergab eine Eu-katalysierte sigmatrope Umlagerung unter Mikrowellenbeschleunigung das 8-Prenylflavanon

[\*] M. Sc. A. Keßberg, Prof. Dr. P. Metz  
Fachrichtung Chemie und Lebensmittelchemie  
Organische Chemie I, Technische Universität Dresden  
Bergstraße 66, 01069 Dresden (Deutschland)  
E-Mail: peter.metz@chemie.tu-dresden.de  
Homepage: <http://www.chm.tu-dresden.de/oc1/>

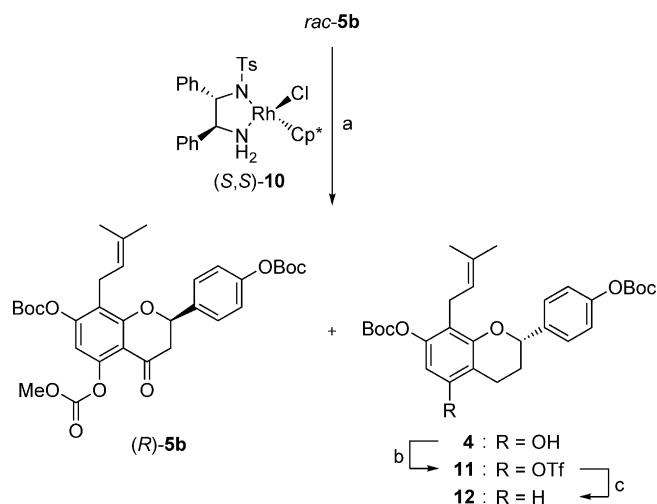
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201507269> zu finden.



**Schema 2.** Herstellung der Flavanone *rac-5* aus Naringenin (*rac-6*). a) Boc<sub>2</sub>O, 10 Mol-% DMAP, Et<sub>3</sub>N, THF, RT, 1 h, 94%; b) Ph<sub>3</sub>P, DIAD, 3-Methyl-2-buten-1-ol, THF, RT, 14 h, 95%; c) 10 Mol-% Eu(fod)<sub>3</sub>, CHCl<sub>3</sub>, 110 °C, 5 min, Mikrowelle, 70%; d) für *rac-5a*: Ac<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>N, THF, 46 °C, 20 h, 80%, für *rac-5b*: ClCO<sub>2</sub>Me, Et<sub>3</sub>N, THF, RT, 1 h, 89%. Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, DMAP = 4-(Dimethylamino)pyridin, DIAD = Azodicarbonsäurediisopropylester, fod = 6,6,7,7,8,8,8-Heptafluor-2,2-dimethyl-3,5-octandionat.

*rac-9* in nur 5 min. Schließlich führte die Umsetzung von *rac-9* mit Essigsäureanhydrid oder Chlorameisensäuremethylester zu den gewünschten 5-*O*-Acylderivaten *rac-5a* bzw. *rac-5b*.

Das Screening der entscheidenden ATH der Flavanone *rac-5* mit kinetischer Racematspaltung wurde unter Verwendung des Katalysators (*S,S*)-**10**<sup>[12]</sup> und einer Mischung aus Ameisensäure und Triethylamin in Essigsäureethylester bei Raumtemperatur vorgenommen. Neben den Substraten *rac-5a,b* testeten wir auch das entsprechende racemische tri-*O*-Boc-Derivat von 8-Prenylnaringenin<sup>[18]</sup> sowie *rac-5,7,4'-O,O,O*-Triacetyl-8-prenylnaringenin. Letztere Substanz wurde bereits in einer analogen ATH-Reaktion mit dem Katalysator (*R,R*)-**10** eingesetzt, bei der kein benzylicher Alkohol als Reduktionsprodukt isoliert werden konnte.<sup>[11]</sup> Aus diesem Satz von Substraten erwies sich das Methoxycarbonat *rac-5b* als optimal und führte zur effizientesten Flavansynthese (Schema 3). Während sich die Trennung des Flavanons (*R*)-**5b** und des gewünschten Flavans **4** als schwierig erwies, konnten die entsprechenden Ausbeuten leicht durch <sup>1</sup>H-NMR-Integration des Produktgemischs bestimmt werden. Eine anschließende Behandlung mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid ermöglichte die saubere Trennung des resultierenden Triflats **11** von (*R*)-**5b**. Die Analyse mittels chiraler HPLC zeigte einen exzellenten Enantiomerenüberschuss von 99 % sowohl für das Flavanon (*R*)-**5b** als auch für das Flavan **11**. Eine palladiumkatalysierte Desoxygenierung<sup>[10]</sup> von **11** an C-5 lieferte dann das Flavan **12** in nahezu quantitativer Ausbeute. Um die absolute Konfiguration der mittels ATH erhaltenen Verbindungen **4** und **5b** experimentell zu verifizieren, haben wir die entsprechenden (*R*)-Enantiomere aus (*R*)-8-Prenylnaringenin, dessen absolute Konfiguration gut bekannt ist, synthetisiert.<sup>[11]</sup> Ein Vergleich der spezifischen Drehwerte bestätigte die angenom-



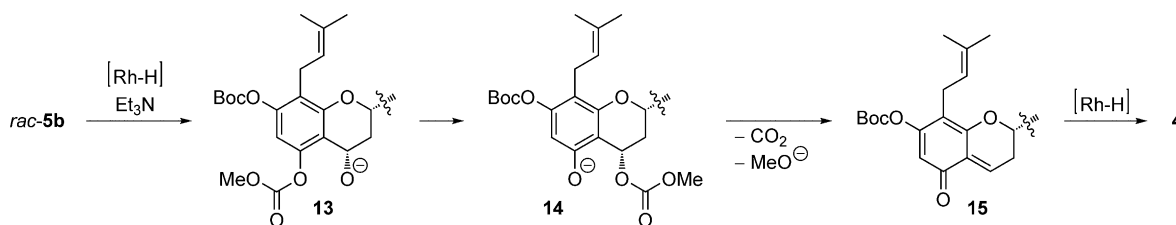
**Schema 3.** ATH von *rac-5b* und anschließende Umsetzung zum Flavan **12**. a) 1 Mol-% (*S,S*)-**10**, Et<sub>3</sub>N/ HCO<sub>2</sub>H, EtOAc, RT, 15 min, 44 % (*R*)-**5b**, 42 % **4**; b) Tf<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -40 °C, 40 min, 91 % **11** (99 % *ee*), 100 % (*R*)-**5b** (99 % *ee*); c) Pd(OAc)<sub>2</sub>, dppf, HCO<sub>2</sub>H, DMF, 2 h, 60 °C, 98 %. Ts = *p*-Toluolsulfonyl, Cp\* = 1,2,3,4,5-Pentamethylcyclopentadienyl, Tf = Trifluormethansulfonyl, dppf = 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen.

mene (*R*)-Konfiguration von **5b** und somit die (*S*)-Konfiguration von **4**.<sup>[18]</sup>

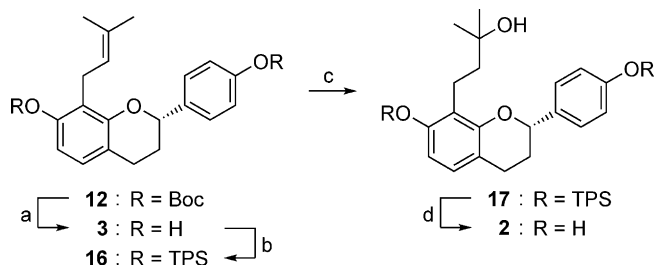
Es wird angenommen, dass ein *o*-Chinonmethid<sup>[19]</sup> das entscheidende Intermediat der oben gezeigten ATH darstellt. In Analogie zur mechanistischen Rationalisierung der Desoxygenierung von 5-*O*-acylsubstituierten Flavanonen<sup>[13,14]</sup> und ähnlichen Substraten<sup>[15]</sup> mit Natriumborhydrid ist in Schema 4 ein plausibler Weg vom Flavanon *rac-5b* zum Flavan **4** illustriert. Zunächst wird das Keton hoch enantioselektiv in das benzyliche Alkoxid **13** überführt. Eine anschließende Wanderung der Methoxycarbonylgruppe zum Phenoxid **14** wird gefolgt von einer Eliminierung unter Bildung des reaktiven *o*-Chinonmethids **15**, das letztlich eine konjugierte Reduktion zum Flavan **4** erfährt.

Mit dem so verfügbaren Flavan **12** kann Brosimin B (**3**) durch simple Spaltung der Carbonatgruppen synthetisiert werden (Schema 5). Während eine saubere Entfernung der Boc-Einheiten mit Trifluoressigsäure fehlschlug, lieferte Lithiumaluminiumhydrid den Naturstoff **3** in guter Ausbeute und nahezu enantiomerenreiner Form. Ausgehend von Brosimin B (**3**) wurde Brosimacutin L (**2**) in drei Schritten synthetisiert. Die Bildung des Silylethers **16** und eine anschließende regioselektive Hydratisierung unter Mukaiyama-Bedingungen<sup>[9]</sup> stellten den tertiären Alkohol **17** bereit. Im Verlauf der letzteren Reaktion sank der Enantiomerenüberschuss geringfügig auf 98 %. Schließlich lieferte eine Spaltung des Silylethers Brosimacutin L (**2**). Die spezifischen Drehwerte<sup>[20]</sup> der Syntheseprodukte **3** und **2** bestätigten die aufgrund von CD-Messungen für **2** zugeordnete und für **3** angenommene (*S*)-Konfiguration.<sup>[3-6]</sup>

Wir nutzten dann eine asymmetrische Epoxidierung nach Shi gefolgt von einer 5-*exo-tet*-Cyclisierung, um das Flavan **1** herzustellen (Schema 6). In Übereinstimmung mit den berichteten Epoxidierungen verschiedener prenylierter Arene

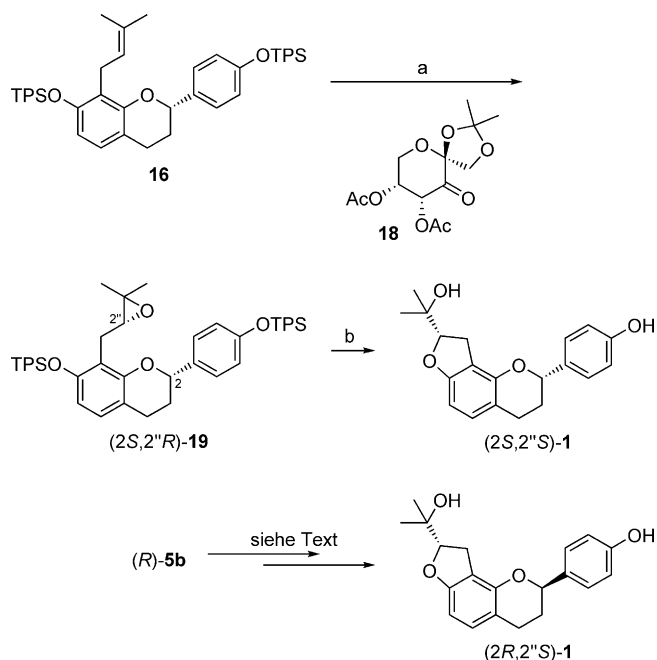


**Scheme 4.** Möglicher Mechanismus für die Desoxygenierung des Flavanons **5b**.



**Scheme 5.** Synthese von Brosimin B (**3**) und Brosimacutin L (**2**).

a)  $\text{LiAlH}_4$ , THF,  $60^\circ\text{C}$ , 50 min, 90% (99% *ee*); b) TPSCl, Imidazol, DMF, RT, 24 h, 96%; c) 20 Mol-%  $\text{Co}(\text{acac})_2$ ,  $\text{PhSiH}_3$ ,  $\text{O}_2$ , THF, RT, 24 h, 56% (98% *ee*); d) TBAF, THF,  $0^\circ\text{C}$ , 10 min, 75% (98% *ee*). TPS = *tert*-Butyldiphenylsilyl, acac = Acetylacetonat, TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid.



**Scheme 6.** Synthese der Stereoisomere  $(2S,2''S)$ -**1** und  $(2R,2''S)$ -**1** von Brosimin A (**1**). a) 60 Mol-% **18**,  $\text{Bu}_4\text{NHSO}_4$ , DMM, MeCN, Phosphatpuffer pH 6,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , Oxon,  $0^\circ\text{C}$  bis RT, 11 h, 66%; b) TBAF, THF,  $0^\circ\text{C}$  bis RT, 30 min, 99% (d.r. = 94:6; > 99% *ee*). DMM = Dimethoxymethan.

mit einer *o*-Siloxyfunktion<sup>[21]</sup> erwies sich Shis Diester **18** gegenüber dem konventionellen Shi-Acetonidkatalysator hinsichtlich des Diastereomerenverhältnisses als überlegen, und das Stereoisomer  $(2S,2''R)$ -**19** wurde neben nur geringen Mengen des C-2''-Epimers erhalten. Für ähnliche prenylsub-

stituierte Substrate wurde eine Annäherung des aus **18** gebildeten Dioxirans von der *Re*-Seite aufgezeigt.<sup>[21a-c]</sup> Eine Behandlung des Epoxids  $(2S,2''R)$ -**19** mit Tetrabutylammoniumfluorid<sup>[21]</sup> ergab schließlich  $(2S,2''S)$ -**1** mit nahezu quantitativer Ausbeute und guter Diastereomerenreinheit (d.r. = 94:6). Leider war eine Trennung der beiden Epimere mittels Säulenchromatographie weder für das Epoxid **19**, noch für das Flavan **1** möglich. Zudem sind die NMR-Spektren von  $(2S,2''S)$ -**1** und dessen C-2''-Epimer sehr ähnlich. Daher erbrachte ein Vergleich mit den publizierten Daten des Naturstoffs **1** keine stichhaltigen Informationen über dessen relative Konfiguration.

Mit dem Ziel, die relative und absolute Konfiguration des Naturstoffs **1** zu bestimmen, synthetisierten wir ebenfalls das Stereoisomer  $(2R,2''S)$ -**1**. Beginnend mit einer Natriumborhydrid-Reduktion von  $(R)$ -**5b** zum Flavan *ent*-**4** folgten wir der für  $(2S,2''S)$ -**1** etablierten Reaktionssequenz wiederum unter Verwendung des Shi-Katalysators **18**. Zudem stellten wir die Spiegelbildisomere  $(2R,2''R)$ -**1** und  $(2S,2''R)$ -**1** unter Nutzung des Shi-Katalysators *ent*-**18** her.<sup>[18]</sup> Für alle vier Stereoisomere von **1** wurde die optische Rotation gemessen. Da das Diastereomerenverhältnis und der Enantiomerenüberschuss dieser Verbindungen aus der chiralen HPLC-Analyse bekannt waren, konnte die spezifische Rotation der reinen Isomere aus den erhaltenen Daten berechnet werden. Ein Vergleich dieser Werte mit der spezifischen Rotation des Naturstoffs zeigt, dass Brosimin A (**1**) eine  $(2S,2''R)$ -Konfiguration besitzt.<sup>[22]</sup> Diese Zuordnung steht im Einklang mit dem Fakt, dass alle drei Flavane **1–3** aus *Brosimum acutifolium* isoliert wurden. Daher leitet sich Brosimin A (**1**) biosynthetisch vermutlich von Brosimin B (**3**) ab und besitzt eine  $(2S)$ -Konfiguration.

Zusammenfassend gelang uns die erste enantioselektive Synthese der drei Flavane **1**, **2** und **3** ausgehend vom kommerziell erhältlichen racemischen Naringenin (*rac*-**6**). Im Zentrum unserer Strategie steht eine ATH/Desoxygenierungs-Kaskade, die eine einstufige Umwandlung von Flavanonon zu Flavanen mit hoher Enantioselektivität ermöglicht. Auf diese Weise wurden Brosimin B (**3**) und Brosimacutin L (**2**) mit 99% *ee* bzw. 98% *ee* in einer kurzen und effizienten Reaktionssequenz erhalten, und ihre absolute Konfiguration wurde eindeutig festgelegt. Gleichmaßen wurden alle vier Stereoisomere von Brosimin A (**1**) mit > 99% *ee* rasch synthetisiert, und unsere Ergebnisse belegen, dass das Stereoisomer  $(2S,2''R)$ -**1** dem Naturstoff entspricht.

**Stichwörter:** Asymmetrische Katalyse · Dominoreaktionen · Flavonoide · Kinetische Racematspaltung · Naturstoffe

**Zitierweise:** *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 1160–1163  
*Angew. Chem.* **2016**, 128, 1173–1176

- [1] E. Elisabetsky, Z. C. Castilhos, *Int. J. Crude Drug. Res.* **1990**, 28, 309–320.
- [2] A. F. Correia, J. F. O. Segovia, M. C. A. Gonçalves, V. L. de Oliveira, D. Silveira, J. C. T. Carvalho, L. I. B. Kanzaki, *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* **2008**, 12, 369–380.
- [3] S. L. Torres, M. S. P. Arruda, A. C. Arruda, A. H. Müller, S. C. Silva, *Phytochemistry* **2000**, 53, 1047–1050.
- [4] J. Takashima, K. Komiyama, H. Ishiyama, J. Kobayashi, A. Ohsaki, *Planta Med.* **2005**, 71, 654–658.
- [5] a) A. F. Teixeira, A. F. de Carvalho Alcântara, D. Piló-Veloso, *Magn. Reson. Chem.* **2000**, 38, 301–304; b) A. F. de Carvalho Alcântara, A. F. Teixeira, I. F. da Silva, W. B. de Almeida, D. Piló-Veloso, *Quim. Nova* **2004**, 27, 371–377.
- [6] a) X. Hu, J.-W. Wu, M. Wang, M.-H. Yu, Q.-S. Zhao, H.-Y. Wang, A.-J. Hou, *J. Nat. Prod.* **2012**, 75, 82–87; b) Y. Yang, X. Yang, B. Xu, G. Zeng, J. Tan, X. He, C. Hu, Y. Zhou, *Fitoterapia* **2014**, 98, 222–227.
- [7] Übersicht: O. Mazimba, N. Keroletswe, *IRJPAC* **2015**, 8, 112–146.
- [8] O. A. Wong, Y. Shi, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3958–3987.
- [9] S. Isayama, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1989**, 1071–1074.
- [10] T. A. Engler, K. O. Lynch, Jr., J. P. Reddy, G. S. Gregory, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, 3, 1229–1232.
- [11] a) M.-K. Lemke, P. Schwab, P. Fischer, S. Tischer, M. Witt, L. Noehringer, V. Rogachev, A. Jäger, O. Kataeva, R. Fröhlich, P. Metz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 11651–11655; *Angew. Chem.* **2013**, 125, 11865–11869; b) P. Metz, P. Schwab, P. Fischer, M.-K. Lemke, S. Tischer, DE 11 2007 001 531 B4, **2012**.
- [12] K. Murata, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2186–2187.
- [13] a) J. J. Shie, C.-A. Chen, C.-C. Lin, A. F. Ku, T.-J. R. Cheng, J.-M. Fang, C.-H. Wong, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 4451–4462; b) K. Oyama, T. Kondo, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5240–5246; c) J. G. Sweeny, G. A. Iacobucci, *Tetrahedron* **1977**, 33, 2927–2932.
- [14] D. Mitchell, C. Doecke, L. A. Hay, T. M. Koenig, D. D. Wirth, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5335–5338.
- [15] Siehe auch: a) B. J. McLoughlin, *J. Chem. Soc. D* **1969**, 540–541; b) K. H. Bell, *Aust. J. Chem.* **1969**, 22, 601–605; c) M. A. Stealey, R. L. Shone, M. Miyano, *Synth. Commun.* **1990**, 20, 1869–1876; d) R. W. Van De Water, D. J. Magdziak, J. N. Chau, T. R. R. Pettus, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6502–6503.
- [16] S. Gester, P. Metz, O. Zierau, G. Vollmer, *Tetrahedron* **2001**, 57, 1015–1018.
- [17] O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1–28.
- [18] Siehe die Hintergrundinformationen für Details hierzu.
- [19] W.-J. Bai, J. G. David, Z.-G. Feng, M. G. Weaver, K.-L. Wu, T. R. R. Pettus, *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 3655–3664.
- [20] Synthetisches **3**:  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -63.4$  ( $c = 0.51$  in  $\text{CHCl}_3$ ) und  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -78.3$  ( $c = 0.59$  in  $\text{MeOH}$ ); natürliches **3**:  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -4.88$  ( $c = 0.5$  in  $\text{CHCl}_3$ ),  $^{[3]}[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -30.90$  ( $c = 0.608$  in  $\text{CHCl}_3$ ) und  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -37.32$  ( $c = 0.608$  in  $\text{MeOH}$ );  $^{[5a]}[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -52.4$  ( $c = 0.35$  in  $\text{MeOH}$ ); natürliches **2**:  $^{[5a]}[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -25.3$  ( $c = 0.47$  in  $\text{MeOH}$ ).
- [21] a) K. M. Aumann, N. L. Hungerford, M. J. Coster, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 6988–6990; b) H. Jiang, T. Sugiyama, A. Hamajima, Y. Hamada, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 155–162; c) H. Jiang, Y. Hamada, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 4173–4176; d) J. Magolan, M. J. Coster, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 5083–5086.
- [22] Synthetisches (2*S*,2''*S*)-**1**: berechnet  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +5.6$  ( $c = 0.75$  in  $\text{CHCl}_3$ ) aus der (2''*S*)-Serie von **1** und berechnet  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +4.3$  ( $c = 0.54$  in  $\text{CHCl}_3$ ) aus der (2''*R*)-Serie von **1**; synthetisches (2*R*,2''*S*)-**1**: berechnet  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +83.9$  ( $c = 0.56$  in  $\text{CHCl}_3$ ) aus der (2''*S*)-Serie von **1** und berechnet  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +88.4$  ( $c = 0.45$  in  $\text{CHCl}_3$ ) aus der (2''*R*)-Serie von **1**; natürliches **1**:  $^{[3]}[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -7.06$  ( $c = 0.35$  in  $\text{CHCl}_3$ ).

Eingegangen am 4. August 2015,  
veränderte Fassung am 28. Oktober 2015  
Online veröffentlicht am 7. Dezember 2015