

- [62] R. G. Kidd, Can. J. Chem. 45, 605 (1967).
 [63] B. N. Figgis, R. G. Kidd, R. S. Nyholm, Can. J. Chem. 43, 145 (1965).
 [64] R. R. Vold, R. L. Vold, J. Chem. Phys. 61, 4360 (1974).
 [65] M. Filowitz, W. G. Klemperer, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1976, 233.
 [66] M. Filowitz, W. G. Klemperer, J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1977, 201.
 [67] V. W. Day, M. F. Friedrich, W. G. Klemperer, W. Shum, J. Am. Chem. Soc. 99, 6146 (1977).
 [68] M. A. Fedotov, A. M. Golubev, L. P. Kazanskii, Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. 1976, 2840.
 [69] L. P. Kazanskii, A. S. Saprykin, A. M. Golubev, V. I. Spitsyn, Dokl. Akad. Nauk SSSR 233, 405 (1977).
 [70] L. P. Kazanskii, Koordinat. Khim. 3, 327 (1977).
 [71] L. P. Kazanskii, M. A. Fedotov, V. I. Spitsyn, Dokl. Akad. Nauk SSSR 233, 152 (1977).
 [72] S. Maricic, J. S. Leigh, Jr., D. E. Sunko, Nature 214, 462 (1967).
 [73] G. Pifat, S. Maricic, M. Petrinovic, V. Kramer, J. Marsel, K. Bonhard, Croat. Chem. Acta 41, 195 (1969).
 [74] C. S. Irving, A. Lapidot, Nature New Biol. 230, 224 (1971).
 [75] A. Lapidot, C. S. Irving, J. Chem. Soc. Dalton Trans. 1972, 668.

Kernresonanzspektroskopie mit Natrium-23

Von Pierre Laszlo^[*]

Die Entwicklung der Fourier-Transform-Technik hat die ^{23}Na -NMR-Spektroskopie zu einem wichtigen Hilfsmittel werden lassen, mit dem der Organiker wie der Bio-Anorganiker Phänomene der Solvation und der Ionenpaar-Bildung direkt beobachten kann. Die chemische Verschiebung und die Linienbreite von ^{23}Na -Signalen erschließen Komplexstabilitätskonstanten, Korrelationszeiten von Reorientierungsvorgängen und die Mikrodynamik in der Koordinationssphäre des Natrium-Ions. In Konkurrenzexperimenten können mit der ^{23}Na -NMR-Spektroskopie auch die Bindungsverhältnisse weiterer Kationen studiert werden.

1. Einleitung

Natrium, das sechsthäufigste Element der Erde, ist im Gestein und im Meer, in der oberen Atmosphäre und in vielen Organismen gegenwärtig. Natrium ist unentbehrlich.

Die Wirkungsweise der physiologischen Natrium/Kalium-Pumpe^[4-11] beruht auf einer lebenswichtigen Eigenschaft der Zellmembran: der selektiven Permeabilität^[1-3]. Das Cytoplasma normaler Zellen ist natriumärmer und kaliumreicher als seine Umgebung. Die „Verbrennung“ von Adenosintriphosphat erhält diese Konzentrationsunterschiede aufrecht. In einem Mechanismus, der für die Ausscheidung von Natrium und die Aufnahme von Kalium vorgeschlagen worden ist, spielen Konformationsänderungen des Enzyms Adenosintriphosphatase in der Zellmembran eine Rolle^[12].

Aktiven Natrium- und Kaliumtransport durch Zellmembranen findet man bei so verschiedenartigen Phänomenen wie Erregungsleitung im Nerven^[13], Muskelkontraktion^[14-17], Hirnaktivität^[18], Biolumineszenz^[19], Ansammlung von Aminosäuren in der Zelle^[20] sowie Salz- und Wassertransport in der Niere^[21].

Die vier wichtigsten Kationen in der Biologie sind Na^+ , K^+ , Ca^{2+} und Mg^{2+} ^[1]. Es gibt eine reiche Auswahl an Metall-Kationen, die einem der drei letztgenannten Kationen im Ionenradius so sehr gleichen und im chemischen Verhalten so stark ähneln, daß sie es ersetzen können („isomorphe Substitution“^[1]).

Anders liegen die Verhältnisse bei Na^+ ; Williams schreibt^[1]: „Sodium complexes can be studied directly by nmr using

^{23}Na . Relatively little work has been done in this field as yet. Unfortunately a search of the Periodic Table shows that no other cation is likely to mimic the properties of sodium closely so that a detailed understanding of its biochemistry must depend on an extension of the nmr method and not on isomorphous substitution. Lithium does not replace sodium in a biological system. The differences between the two are exemplified by the use of lithium salts in the treatment of nervous disorders”.

Die ^{23}Na -NMR-Spektroskopie ist außerordentlich einfach; die Wechselwirkungen zwischen Na^+ und organischen oder Biomolekülen können unmittelbar beobachtet werden. Natürlich vorkommendes Natrium besteht zu 100 Prozent aus Natrium-23; im NMR-Experiment ist es nur um den Faktor 10 weniger empfindlich als das Proton. Damit ist Natrium-23 525mal empfindlicher als Kohlenstoff-13, der in der organisch-chemischen, metallorganischen und biologischen Forschung ausgiebig genutzt wird. Mit der ^{23}Na -NMR-Spektroskopie kann man hundertstel, selbst tausendstel molare Lösungen im Routinebetrieb untersuchen. Zum Vergleich: Die physiologische Na^+ -Konzentration in einer Körperflüssigkeit wie Blutserum beträgt etwa 0.1 mol/l.

2. Instrumente und Technik

In einem Magnetfeld $B_0 = 2.35$ Tesla gerät Natrium-23 bei 26.452 MHz in Resonanz (das Proton bei 100 MHz). Es stellt sich die Frage, ob das „Continuous Wave“-Verfahren (CW) oder die Fourier-Transform-Technik (FT) vorzuziehen ist.

Nach der Ernst-Anderson-Gleichung^[22] läßt sich der Zuwachs (FT/CW) berechnen; aus Tabelle 1 geht die Überlegenheit der Fourier-Transform-Methode hervor. Das Continuous-

[*] Prof. Dr. P. Laszlo
 Institut de Chimie, Université de Liège
 Sart-Tilman par 4000
 Liège I (Belgien)

Tabelle 1. Zuwachs (FT/CW) bei einer typischen Abtastzeit ($5 T_1$) und einem Fenster der Frequenzbreite 6000 Hz (>250 ppm). Der Zuwachs wurde nach der Ernst-Anderson-Gleichung berechnet [22].

Zuwachs (FT/CW)	Linienbreite [Hz]
6.4	15
2.5	100
0.8	1000

Wave-Verfahren wird erst bei Linienbreiten um 1 kHz konkurrenzfähig. Da, unserer Erfahrung nach, etwa 80 % der untersuchten Proben Linienbreiten von 5 bis 100 Hz haben, ist ein Fourier-Transform-Spektrometer klar überlegen. Man arbeitet mit einem 90° -Puls, der etwa $9 \mu\text{s}$ dauert und einem analytischen Feld von $B_1 = 24.7 \text{ G}$ entspricht [23]. Dadurch wird, ohne Verzerrung des Spektrums, ein Fenster der Frequenzbreite 28 kHz erhellt [24]. Das wirkliche Spektrum beansprucht davon nur einen kleinen Teil.

Tabelle 2. Typische Aufnahmezeiten eines „90“-MHz- und eines „250“-MHz-Gerätes (entsprechend $B_0 = 2.12$ bzw. 5.88 Tesla).

Linienbreite [Hz]	Probenkonz. [mol/l]	Aufnahmezeit bei $B_0 =$	
		2.12 Tesla	5.88 Tesla
10	10^{-2}	0.5 h	1 Durchlauf
500	10^{-2}	noch nicht möglich	12 h
500	10^{-1}	12 h	2 h

Der Kehrwert der Abtastzeit („acquisition time“) bestimmt die Auflösung [23], die in der Größenordnung von 1.5 Hz liegt. Das genügt, denn die schmalsten Linien haben eine Breite von etwa 5 Hz. Tabelle 2 gibt die Zeitspanne an, die für die Aufnahme eines brauchbaren Spektrums (Signal-Rausch-Verhältnis größer 20) gebraucht wird.

3. Die chemische Verschiebung von Natrium-23

^{23}Na -Verschiebungen werden auf einen externen Standard bezogen: wäßrige Natriumchloridlösung in einer Kapillare [25]. Nach Extrapolation auf unendliche Verdünnung und Berücksichtigung der unterschiedlichen magnetischen Suszeptibilität [26] in Probenrohr und Kapillare sind die chemischen Verschiebungen auf 0.2 ppm genau, auf 0.05 ppm bei kaum größerem Aufwand.

Wegen der geringen Polarisierbarkeit von Na^+ überstreichen die chemischen Verschiebungen von Natrium-23 in der

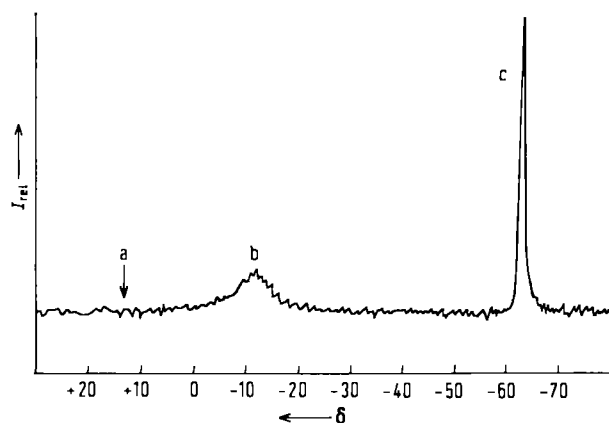


Abb. 1. ^{23}Na -NMR-Spektrum einer Lösung von $\text{Na}[2.2.2]\text{Cryptand} + \text{Na}^+$ (ca. 0.2 M) in Ethylamin bei 1.4°C . Externer Standard ist eine gesättigte wäßrige Kochsalzlösung [27]. a: Na^+ in Ethylamin; b: $\text{Na}[2.2.2]\text{Cryptand}^+$; c: Na^+ .

Regel nur den (für ein schwereres Atom) relativ schmalen Bereich von etwa 40 ppm. Ceraso und Dye [27, 28] sprengten diesen Rahmen. Sie lösten metallisches Natrium und [2.2.2]Cryptand (siehe Tabelle 3) [29] in einem organischen Lösungsmittel und erhielten ein Spektrum mit getrennten Signalen für das Natriumcryptat-Kation und das Natrium-Anion [30] (Abb. 1).

Das Signal des Natrium-Anions ist gegenüber dem Kochsalz-Standard um 63 ppm nach höherer Feldstärke verschoben. Dieser Wert wurde in den Lösungsmitteln Tetrahydrofuran, Methylamin und Ethylamin gefunden und entspricht, innerhalb der Fehlergrenze, dem für das gasförmige Anion berechneten Wert [31]: Die beiden 3s-Elektronen schirmen den Solvens-Einfluß auf die 2p-Elektronen ab.

Die chemische Verschiebung des Natrium-Kations hängt dagegen stark vom Lösungsmittel ab [32–36]. So fanden Erlich und Popov [34], daß die Verschiebung über einen Bereich von fast 20 ppm von der Gutmann-Donizität (oder Donorzahl) [37] des Lösungsmittels abhängt (siehe Abb. 2).

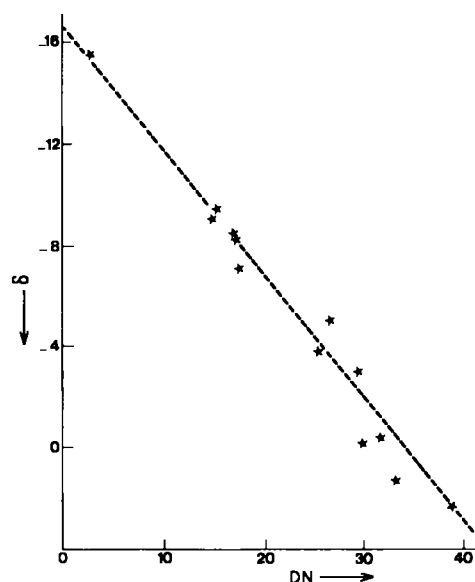


Abb. 2. Chemische Verschiebung von Na^+ in Abhängigkeit von der Donorzahl (DN) [37] des Lösungsmittels.

Das hochgeordnete Lösungsmittel Wasser läßt sich nicht in diese Beziehung einordnen, mit der andererseits die Donorzahlen einer Reihe von Solventien mit Aminogruppen bestimmt wurden [35].

Wenn ein gasförmiges Natriumatom zu Na^+ ionisiert und dieses dann solvatisiert wird, ändert sich der diamagnetische Beitrag zur chemischen Verschiebung nur um höchstens 10 ppm [31, 32, 38–40]. Dagegen trägt der paramagnetische Term etwa 50 ppm zur Solvensabhängigkeit der chemischen Verschiebung bei [32, 41–43]. Dies erscheint paradox, da Na^+ ebenso wie F^- keine ungepaarten Elektronen in p-, d- oder f-Orbitalen hat; der paramagnetische Beitrag zur Abschirmung sollte daher verschwinden. Um die beobachteten Solvens-Verschiebungen zu erklären, muß man annehmen, daß das Lösungsmittel den 3p-Orbitalen des Natriumatoms Elektronen spendet [32]. Mit zunehmender Donorstärke des Lösungsmittels wird das Signal nach tieferer Feldstärke verschoben; der paramagnetische Beitrag erreicht schließlich -270 ppm pro Einheitsladung [32].

Werden nun wirklich s- und p-Elektronen des Solvens in freie p-Orbitale des Na^+ übertragen?

CNDO- und INDO-Abschätzungen der Na^+ -Wechselwirkung mit einem oder mehreren Molekülen von Liganden wie Wasser, Ammoniak oder Formaldehyd deuten tatsächlich auf solche Vorgänge^[44]. Genauere ab-initio-Rechnungen ergeben allerdings nur einen sehr geringen Elektronentransfer; bei der Wechselwirkung von Na^+ mit Wasser etwa ist nur ein Wassermolekül in der Na^+ -Koordinationssphäre nicht rein ionisch gebunden^[45].

In allen sorgfältig untersuchten Fällen kann die Bindung zwischen Na^+ und dipolaren Molekülen in der Koordinationssphäre mit elektrostatischen Vorstellungen angemessen beschrieben werden.

Der von der Ion-Dipol-Wechselwirkung verursachten Anziehung wirkt die gegenseitige Abstoßung der Liganden entgegen^[46]. Kovalente Beiträge fallen nicht ins Gewicht. So scheitert das vollständige Verständnis der chemischen Verschiebung von solvatisiertem Na^+ an diesem Widerspruch: Das Experiment, das eine Abhängigkeit von der Donorzahl des Solvens ergibt^[47,48] (Abb. 2), und die Berechnung des dominierenden paramagnetischen Terms sagen Kovalenz voraus, die aber in jeder Hinsicht verschwindend gering ist.

Als Zukunftsaufgabe zur Lösung des Problems müßte die chemische Verschiebung des solvatisierten Na^+ detaillierter berechnet werden. Ein Beispiel mag zeigen, wie wenig wir die ^{23}Na -Verschiebung eigentlich verstehen:

Das in antibiotischen Ionophoren wie Valinomycin, Monensin und Monactin eingeschlossene Na^+ erscheint in einem Bereich, der fast 25 ppm (!) breit ist^[49]. Synthetische Ionophore vom Typ der Cryptanden wirken ebenso; je nach der Größe des Hohlraums, also je nach dem Sauerstoff-Natrium-Abstand, unterscheiden sich die ^{23}Na -Verschiebungen um mehr als 20 ppm^[50] (Tabelle 3).

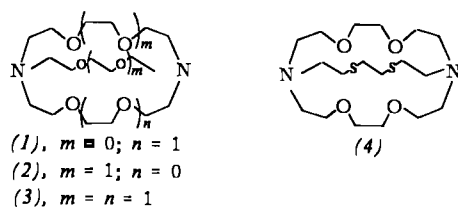


Tabelle 3. Chemische Verschiebungen von Na^+ in einigen Cryptaten [50].

Cryptand	Natriumcryptat	δ (^{23}Na)
(1)	$\text{Na}[2.1.1]\text{Cryptand}^+$	+ 11.15
(2)	$\text{Na}[2.2.1]\text{Cryptand}^+$	- 4.25
(3)	$\text{Na}[2.2.2]\text{Cryptand}^+$	- 11.40
(4)	$\text{Na}[2.2.2]\text{Cryptand}^+$	- 6.2

4. Linienform und Linienbreite

Die Signale haben im allgemeinen Lorentz-Form (Abb. 3). Super-Lorentz-Kurven werden nur in besonderen Fällen beobachtet (siehe Abschnitt 5). Eine Lorentz-Kurve ist durch ihre Höhe (I_{rel}) und Halbwertsbreite ($\Delta\nu_{1/2}$) gekennzeichnet. Bei hinreichend großer Molekülbeweglichkeit („motional narrowing“^[*]), d. h. bei gleichen longitudinalen und transversalen

[*] Anm. der Übersetzer: Bei einem vom angelegten Felde bestimmten Wert der Korrelationszeit τ erreicht die Relaxationszeit T_1 aufgrund maximaler Dipol-Dipol-Relaxation ein Minimum. Bei kleineren τ -Werten sind T_1 und T_2 nahezu gleich und steigen mit abnehmenden τ -Werten an. Dies führt wegen Gl. (a) zu schmalen Signalen.

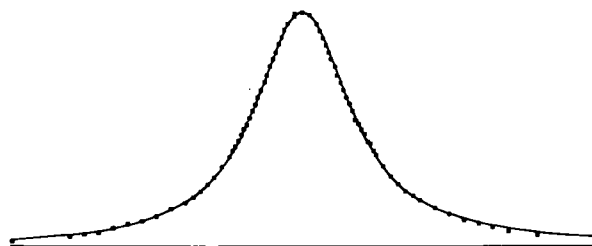


Abb. 3. Linienform eines ^{23}Na -NMR-Signals. Die durchgezogene Linie ist die experimentelle Absorption; die Punkte geben die errechnete ideale Lorentz-Kurve mit gleicher Halbwertsbreite wieder.

Relaxationszeiten T_1 und T_2 , ist die Signalthöhe der Na^+ -Konzentration in der Probe direkt proportional^[51] (Abb. 4).

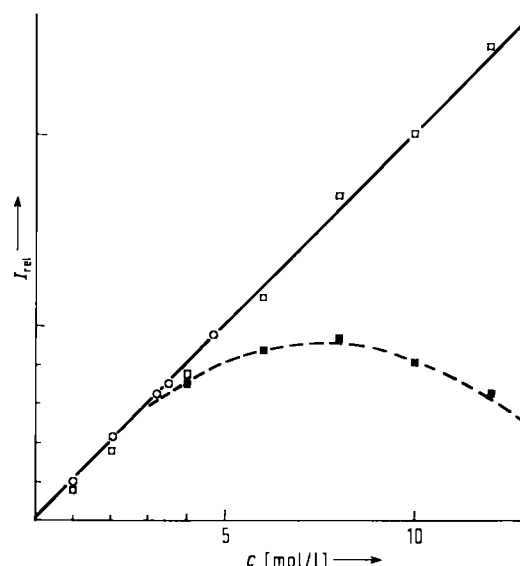


Abb. 4. Höhe (I_{rel}) von ^{23}Na -NMR-Signalen in wässriger Lösung. \circ NaCl, \square NaOH (\square optimierte γH_1 -Amplitude, \blacksquare γH_1 konstant). Für die Signalthöhe wurden die Einheiten willkürlich so gewählt, daß die Steigung gleich 1 ist [51].

Die Linienbreite $\Delta\nu_{1/2}$ ist durch

$$\Delta\nu_{1/2} = \frac{1}{\pi T_2} \quad (\text{a})$$

mit T_2 verknüpft.

Wenn T_1 und T_2 gleich sind, ist die Messung der Linienbreite einfacher als, aber ebenso genau wie die direkte Bestimmung der Relaxationszeiten^[52] (Abb. 5).

So ist bei 62.86 MHz die Halbwertsbreite des ^{23}Na -Signals in einer Natriumheparinat-Probe 60 Hz, was einem T_2 -Wert von 5.305 ms entspricht. Die longitudinale Relaxationszeit T_1 wurde direkt zu 5.08 ms bestimmt. Bei Abweichungen der Halbwertsbreite von 5 % und der Relaxationszeit von 10 % stimmen die Werte gut überein^[53].

In vielen Fällen ändert sich die Linienbreite linear mit der Viskosität der Probe. Löst man NaCl in einer Wasser/Glycerin-Mischung (deren Viskosität je nach Mischverhältnis um den Faktor 20 geändert werden kann), so folgt die Halbwertsbreite des ^{23}Na -Signals der Viskosität mit einer Abweichung

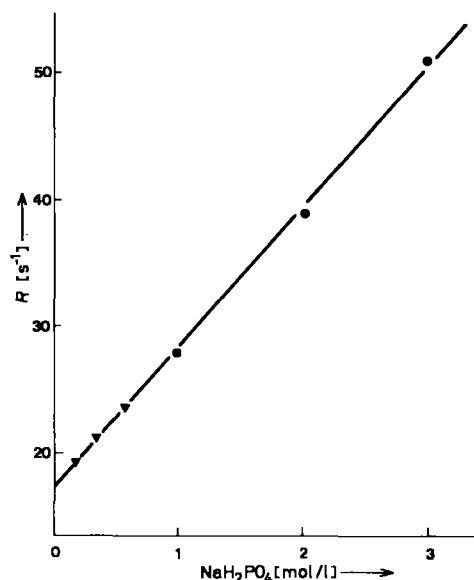


Abb. 5. Vergleich der Relaxationsgeschwindigkeiten R , aus Halbwertsbreiten (∇) und aus T_1 -Messungen (\bullet) ermittelt. Probe: Wäßrige NaH_2PO_4 -Lösung [52].

von 30 %^[54] (Abb. 6). Daher ist es üblich, den Viskositätseinfluß auf Relaxationsgeschwindigkeiten $R_i = T_i^{-1}$ ($i = 1, 2$) zu

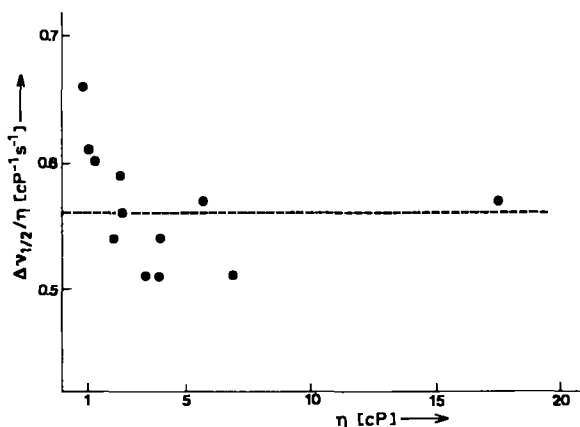


Abb. 6. Abhängigkeit des Quotienten Halbwertsbreite/Viskosität von der Viskosität von Wasser/Glycerin-Mischungen. Die unterbrochene Gerade repräsentiert ideales Verhalten nach dem Debye-Stokes-Einstein-Modell. Probe: NaCl.

beseitigen^[55], indem man die gemessene Halbwertsbreite (oder Relaxationszeit) auf eine Standard-Viskosität bezieht.

5. Mechanismus der Quadrupol-Relaxation^[56]

Da seine Spinkquantenzahl I größer als 1 ist, nämlich $3/2$, hat Natrium-23 ein elektrisches Quadrupolmoment eQ : Die Kernladung verteilt sich nicht auf eine Kugel, sondern ein prolates oder oblates Ellipsoid.

Wirkt ein Gradient des elektrischen Feldes eq auf den Kern ein (bei unsymmetrischer Ladungsverteilung in der Koordinationssphäre des Natriumteilchens), so ergibt sich eine Wechselwirkung; der Ausdruck $\chi = (eQ \cdot eq)/h$ heißt Quadrupol-Kopplungskonstante, hat die Dimension einer Energie und nimmt bei Natrium-23 die Größenordnung 1 MHz an.

Der Spinkquantenzahl $I = 3/2$ zufolge kann der ^{23}Na -Kern in einem äußeren Magnetfeld B_0 vier $(2I + 1)$ Orientierungen

annehmen. Die Projektion des Spinvektors I auf die B_0 -Achse ergibt die Werte $m_I = -3/2; -1/2; +1/2$ und $+3/2$. Die drei Übergänge zwischen den entsprechenden Energieniveaus sind entartet, wenn kein Gradient des elektrischen Feldes vorliegt ($q = 0$). Der Quadrupol-Einfluß hebt die Entartung auf (Abb. 7).

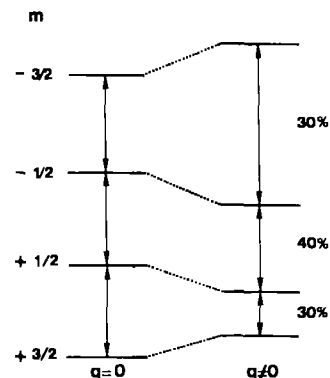


Abb. 7. Energieniveaus eines Kerns mit der Spinkquantenzahl $I = 3/2$; links ohne, rechts mit Quadrupol-Wechselwirkung.

Diese drei Übergänge sollten drei äquidistante Linien ergeben, wobei die mittlere 40 % und jede der beiden äußeren 30 % der Gesamtintensität hätte. Der Abstand zweier benachbarter Linien beträgt

$$\frac{e^2 q Q}{h} \cdot \frac{(3 \cos^2 \theta - 1)}{4}$$

wobei θ der Winkel zwischen dem Magnetfeld B_0 und dem Gradienten des elektrischen Feldes q ist.

In normalen Flüssigkeiten nimmt θ wegen der großen Teilchenbeweglichkeit alle möglichen Werte an. Bei isotroper Verteilung der Rotation, verschwindender Asymmetrie des elektrischen Feldes und extremer bewegungsbedingter Signalverschmälerung („motional narrowing“) fallen die drei Übergänge zu einem einzigen Signal mit der Halbwertsbreite $\Delta\nu_{1/2}$ zusammen. Dann gilt für die Relaxationsgeschwindigkeit $R_i = T_i^{-1}$ ($i = 1, 2$):

$$R_i = \pi \cdot \Delta\nu_{1/2} = \frac{2\pi^2}{5} \left(\frac{e^2 q Q}{h} \right)^2 \cdot \tau_c \quad (b)$$

Dabei ist τ_c die Korrelationszeit, die die Reorientierung der Quadrupol-Wechselwirkung zwischen dem ^{23}Na -Kern und dem Gradienten des elektrischen Feldes am Kern beschreibt.

Gleichung (b) kann auf viele Fälle angewendet werden, und wir werden uns in dieser einführenden und allgemeinen Darstellung auf sie beschränken. Sie verknüpft die experimentell zugängliche Größe $\Delta\nu_{1/2}$ mit zwei Unbekannten: der Quadrupol-Kopplungskonstanten χ und der Korrelationszeit τ_c .

In vielen Flüssigkeiten^[57, 58] und in wäßrigen Lösungen^[59, 60] steigen bei Normaldruck die Korrelationszeiten für die Reorientierung von gelösten Molekülen und Solvensmolekülen linear mit den Quotienten aus Viskosität und Temperatur (η/T). Man erhält quantitative oder halbquantitative Übereinstimmung mit dem Debye-Stokes-Einstein-Modell^[61]:

$$\tau_c = f_r \cdot \frac{V\eta}{k_B T}; \quad f_r = 1$$

wenn für den Mikroviskositätsfaktor f_r ^[62] ein Wert von etwa $1/5$ eingesetzt wird, der zwischen den charakteristischen Werten

für gleitende^[63] und haftende^[64] Wechselwirkungen in der Grenzfläche von Solvens und gelöstem Stoff liegt.

Ebenso gibt es Systeme, in denen die ^{23}Na -Relaxationsgeschwindigkeit R_1 von Viskositätsänderungen der Lösung und entsprechenden Änderungen der Korrelationszeit τ_c beeinflusst wird, während Änderungen der Quadrupol-Kopplungskonstante χ vernachlässigt werden können^[25, 54, 65, 66]. Will man jedoch aus der gemessenen Halbwertsbreite $\Delta\nu_{1/2}$ Werte für τ_c oder χ ableiten, so muß man den jeweils anderen Term (χ bzw. τ_c) genau kennen.

Man betrachte z. B. die Bestimmung der Quadrupol-Kopplungskonstante χ . Sie ist "a measure of the electric field gradient at the nucleus, a quantity usually negligible to first order in other experiments. Thus, one has a rather unique probe with which to determine the charge distribution around the solute species (Na^+) of interest. Unfortunately, it is very difficult to compute the field gradient at the nucleus in terms of the charge distribution outside the ion because of the large and intractable effect of the closed-shell electrons, the so-called antishielding factor"^[67].

Es genügt nun nicht, den Gradienten des elektrischen Feldes am Ort des Kerns zu berechnen. Das elektrische Feld der benachbarten Punktladungen polarisiert die 1s-, 2s- und 2p-Elektronen, und diese Störung der Ladungsverteilung um den Natriumkern vergrößert den ursprünglich wirksamen Feldgradienten um den Faktor $1 - \gamma_\infty$ (den abschirmenden Sternheimer-Faktor^[68-70]), der für ^{23}Na den Wert 5.1 bis 5.8 hat^[71, 72] (siehe Anhang). Es ist dann einfach, für ein elektrostatisches Modell^[68, 73, 74] die Quadrupol-Kopplungskonstante χ zu errechnen, die von einer Punktladung Z (in atomaren Einheiten) herrührt, die durch ein Dielektrikum ϵ der Dicke $r(\text{m})$ auf das Quadrupolmoment $Q(\text{m}^2)$ wirkt:

$$\chi = \frac{0.52 \cdot 10^6}{3(2I-1)} \cdot (1 - \gamma_\infty) \cdot \frac{2\epsilon + 3}{5\epsilon} \cdot \frac{QZ}{r^3} \quad (\text{c})$$

Gleichung (c) läßt sich auf die Wechselwirkung des hydratisierten Kations Na^+ mit einer anionischen funktionellen Gruppe wie $-\text{CO}_2^-$ oder $-\text{SO}_3^-$ anwenden; bei einem Abstand von 4.9 Å, wie er für das solvensgetrennte Ionenpaar angenommen wird, ergibt sich nach diesem Konzept die Quadrupol-Kopplungskonstante χ zu 0.011 MHz^[75]. Eine ähnliche Behandlung ist möglich, wenn Na^+ nicht mit einer Punktladung, sondern mit einem Dipol in Wechselwirkung steht^[68, 73-75].

Umgeben aber vier oder sechs gleichartige Solvensmoleküle das Na^+ , so läßt sich aus dieser inneren Solvathülle mit tetraedrischer bzw. oktaedrischer Symmetrie kein Beitrag zum Gradienten des elektrischen Feldes am Ort des Kerns ableiten. Gleichung (b) läßt erwarten, daß dem in einheitlichem Solvens gelösten Na^+ , das symmetrisch solvatisiert ist, ein Signal mit verschwindender Halbwertsbreite zukommt^[67]. Der Schein trügt: die Halbwertsbreite hat einen endlichen Wert^[76-83]. Warum? Woher kommt der Gradient des elektrischen Feldes, wenn die Beiträge erster Ordnung entfallen und nur noch Terme zweiter Ordnung mitspielen?

Man hat mehrere Modellvorstellungen entwickelt. Nach dem Kollisionsmodell entsteht bei jedem Zusammenstoß zwischen Ion und Solvensmolekül ein Gradient des elektrischen Feldes, und die Kugelsymmetrie der Umgebung des Ions geht verloren^[39, 41]. Nach dem Modell des Solvensaustausches hinterläßt der Abgang eines Solvensmoleküls aus der inneren Solvathülle eine Leerstelle: Hier kommt der Feldgradient

durch die koordinative Unsättigung zustande^[84]. In einem dritten, dem elektrostatischen, Modell beruht der Feldgradient am Ort des Kerns auf den Punktdipolen der umgebenden Solvensmoleküle und den Punktladungen anderer Ionen in der Lösung^[78, 85, 86]. Dieses Modell berücksichtigt die elektrostatische Störung durch den Sternheimer-Faktor^[68-70] und nicht als gesonderten Effekt. Das elektrostatische Modell vermag vielfältige experimentelle Befunde über die Relaxationsgeschwindigkeiten quadrupolarer Kerne zu erklären^[72, 87-92].

Nach Hubbard sollte ein Kern mit dem Spin $3/2$ nicht im Sinne eines einfachen exponentiellen Zerfalls relaxieren, sondern gemäß der Summe zweier Exponentialkurven^[93, 94]. In der Praxis ist die Abweichung von einer einfachen Exponentialkurve oft nur sehr gering^[92]. In Systemen allerdings, in denen wie in biologischen Geweben die Anisotropie über Entfernungen bis zu 100 Å reicht und die Bedingung für bewegungsbedingte Signalverschmälerung („motional narrowing“) nicht erfüllt wird, gibt sich die erhaltene Triplett-Aufspaltung (vgl. Abb. 7) als Super-Lorentz-Kurve mit auffallenden Schultern zu erkennen. Ein solches Signal läßt sich in zwei überlagerte Linien zerlegen: eine scharfe, mit 40 % der Gesamtintensität, und eine breite mit 60 %. Die Breite der Linien entspricht den beiden Exponentialkurven; die Relaxationszeiten sind verschieden^[93]. Eine Reihe von Forschern folgerte daraus voreilig, 60 % der Na^+ -Ionen seien an Biomakromoleküle fixiert und 40 % frei^[95-107]. In Wirklichkeit reorientieren sich die Na^+ -Ionen in der Zelle trotz der Mikroviskosität ihrer Umgebung ungehindert^[108, 109]; sie bewegen sich lediglich 3- bis 8mal langsamer als extrazelluläre Ionen: Na^+ -Ionen sind in biologischem Gewebe im wesentlichen frei^[110].

Zurück zur Berechnung der Quadrupol-Kopplungskonstante χ [Gl. (c)]! Zwei Hilfsmittel erlauben eine zuverlässige Abschätzung der viskositätsabhängigen Korrelationszeit τ_c . Das eine sind Na^+ -komplexierende Ionophore; hier kann die Korrelationszeit für die Reorientierung des gesamten Komplexes aus T_1 -Messungen an ^{13}C oder D ermittelt werden. Die Anwendung dieser Methode auf Cryptate^[29] ergab eine lineare Beziehung zwischen der chemischen Verschiebung von ^{23}Na und der Quadrupol-Kopplungskonstanten χ ^[50]. Im anderen Fall betrachtet man ein festes Ionenpaar, das wie eine einzige Partikel rotiert^[111]; wiederum bestimmt man über das Anion die Korrelationszeit aus den ^{13}C - oder D-Relaxationszeiten. Diese Methode wurde von uns auf das Natriumsalz von 5'-Adenosinmonophosphat angewendet^[112]: Eine ^{23}Na -Halbwertsbreite von 50 Hz und eine Korrelationszeit von 140 ps, ermittelt aus ^{13}C - T_1 -Werten^[113], ergibt für monophosphat-komplexiertes Na^+ in wäßriger Lösung einen χ -Wert von 0.5 ± 0.1 MHz.

6. Anwendung auf die Na^+ -Solvatation

Die Wechselwirkungen zwischen Na^+ und seinen Liganden sind fast ausschließlich elektrostatisch^[44-46, 114] und nicht gerichtet. Bei gebotener Gelegenheit umhüllt sich Na^+ mit koordinierenden Molekülen und zieht deren Donoratome wie Sauerstoff oder Stickstoff bis zum van-der-Waals-Abstand an sich. Die Röntgen-Strukturanalyse von Na^+ -Komplexen mit Kronenethern und ionophoren Antibiotica ergibt häufig Natrium-Sauerstoff-Abstände von 2.4 bis 2.6 Å^[116-121], was der Summe des Na^+ -Radius (0.95 Å^[115]) und des van-der-Waals-Radius von Sauerstoff (1.40 Å) nahekommt. Wassermoleküle

besetzen die freigebliebenen Koordinationsstellen, wobei die Natrium-Sauerstoff-Abstände von 2.29 Å bis 2.35 Å^[122] den mit ab-initio-Methoden berechneten Werten fast gleichkommen^[45].

Die Hydratationszahlen für Na⁺ ergeben sich nach mehreren Methoden – darunter Messungen der ²³Na-Verschiebung und der Relaxation – und unter verschiedenen Annahmen zu 3 bis 6^[25, 45, 46, 89, 123–129]. Während in der Gasphase das Hexaaqua-Ion vorkommt^[45, 46, 128], ist in wäßriger Lösung die Koordinationszahl 4 wahrscheinlicher^[25, 89, 125, 126]. Dieser Wert gilt auch für die Solvation mit etwas größeren Molekülen wie Methanol^[126], Tetrahydrofuran^[130, 131], Dimethylsulfoxid^[132], Dimethylacetamid^[132] und Pyridin^[133]. Für das noch größere Hexamethylphosphorsäuretriamid wurde die Solvatationszahl 3 gefunden^[134, 135].

Bei NaClO₄, das in Ethern oder Alkoholen gelöst ist, gehorcht die ²³Na-Linienbreite der Debye-Stokes-Einstein-Theorie. Der Stokes-Radius des solvatisierten Na⁺-Ions ergibt sich zu 3.6 ± 0.7 (3 σ) Å^[65], was mit den Werten übereinstimmt, die Szwarc et al.^[136] konduktometrisch gewonnen haben: 3.95 ± 0.5 Å (THF) und 3.2 ± 0.4 Å (Monoglyme = 1,2-Dimethoxyethan); der Monte-Carlo-Wert für Na⁺(H₂O)₆ beträgt 3.4 ± 0.3 Å^[129]. Das entsprechende NMR-Stokes-Volumen ist mit 120 ± 20 ml mol⁻¹ natürlich viel zu klein für eine starre Anordnung^[137] von vier Tetrahydrofuran- oder zwei Monoglyme-Molekülen (letztere mit je zwei Donorsauerstoffatomen) in der Koordinationssphäre des Na⁺-Ions. Man stellt sich stattdessen ein kugelförmiges Teilchen vor, dessen Mittelpunkt das Na⁺-Ion bildet und das einen Radius von ca. 3.75 Å hat. Diesen Wert erhält man durch Addition des Natrium-Sauerstoff-Abstandes (ca. 2.35 Å) und des van-der-Waals-Radius (1.40 Å) des Sauerstoffatoms. Die Solvathülle ist kinetisch stabil; die Solvensmoleküle wechseln zwischen der Solvathülle und der umgebenden Lösung mit einer Geschwindigkeit hin und her, die derjenigen der Reorientierungsbewegung vergleichbar ist^[84], wobei die Wirkungssphäre der Sauerstoffatome ständig Tuchfühlung mit dem Na⁺-Ion bewahrt. In der Solvathülle richten sich Wasser- oder Methanol-Dipole zum Na⁺ hin aus^[72].

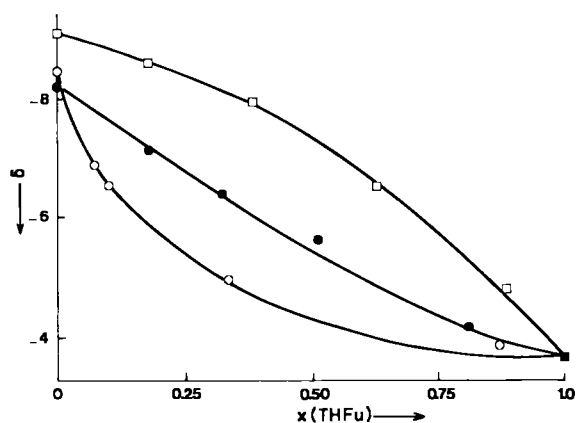
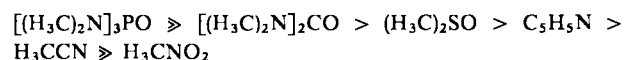


Abb. 8. ²³Na-Verschiebungen von Na⁺ClO₄, das in binären Mischungen von Monoglyme (○), Diglyme (●) oder Triglyme (◻) mit 2-Tetrahydrofuranmethanol (THFu) gelöst ist, in Abhängigkeit vom Mischungsverhältnis (angegeben als Molenbruch x(THFu)) [137]. Grob gesagt ist Diglyme ein etwa ebenso guter Donor wie 2-Tetrahydrofuranmethanol, Monoglyme ist ein schlechterer, Triglyme ein besserer Donor.

Die Konkurrenz verschiedenartiger Solvensmoleküle um Koordinationsstellen an Na⁺ läßt sich ²³Na-NMR-spektro-

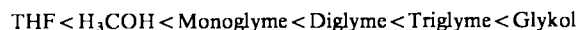
skopisch leicht verfolgen. Die chemische Verschiebung kann in Abhängigkeit von der Zusammensetzung eines binären Solvensgemisches gemessen werden^[138] (Abb. 8). Die Solvation durch nur eine Komponente ist bevorzugt^[132, 139, 140]. Man bezeichnet das Mittel der chemischen Verschiebungen für ein ausschließlich mit der Komponente A oder der Komponente B solvatisiertes Na⁺-Ion als Isosolvationspunkt^[141]. Er zeigt die bevorzugte Solvation an; so hat man z. B. die Reihenfolge



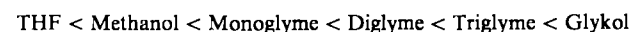
ermittelt^[140]. Sie gibt die Solvatationsfähigkeit eines Lösungsmittels im Gemisch an. Reine Lösungsmittel können so stark geordnet sein, daß sie ihre Donorfähigkeit teilweise einbüßen; Dimethylsulfoxid ist ein gutes Beispiel hierfür^[142].

Ein noch stärker quantitatives Verfahren, von Stengle et al.^[141] entworfen und von Covington vollständig entwickelt^[143], beruht auf folgenden Annahmen: In der Koordinationssphäre eines Ions ersetzt das Solvens A schrittweise das Solvens B. Die beobachtete chemische Verschiebung ist das für die vorliegende Spezies typische gewichtete Mittel, das sich um immer dasselbe Inkrement ändert, wenn ein Molekül A ein Molekül B aus der Koordinationssphäre verdrängt. Außerdem setzt das Verfahren voraus, daß A und B ähnliche Dielektrizitätskonstanten haben, ideale Lösungen vorliegen und die Geschwindigkeitskonstanten der aufeinanderfolgenden Gleichgewichte nur statistisch verknüpft sind^[132]. Während alle bis jetzt untersuchten Beispiele der Na⁺-Solvation diesen Bedingungen zu genügen scheinen^[138–140], versagt die Hypothese der gleich großen Verschiebungsinkremente in einem Fall der Ag⁺-Solvation^[144].

In Mischungen von Tetrahydrofuran und 2-Tetrahydrofuranmethanol (THFu), einem zweizähligen Liganden, ändert sich die ²³Na-Verschiebung monoton mit dem Mischungsverhältnis. Von den Modellen 4 THF → 4 THFu, 4 THF → 3 THFu, 4 THF → 2 THFu vermag nur das letztere die Befunde zu erklären^[145]. Es bewahrt auch als einziges die Vorstellung der Tetrakoordination der Na⁺-Ionen durch die Sauerstoffatome der Lösungsmittelmoleküle. Aus den Daten lassen sich die thermodynamischen Größen bestimmen; die ΔG⁰-Werte für die Verdrängung von THF aus der Na⁺-Solvathülle^[138, 145] steigen in der Reihenfolge



Eine ähnliche Sequenz ermittelten Arnett et al.^[146] aus den Komplexbildungswärmen von Na⁺ in alkoholischen und etherischen Solventen in Acetonlösung:



Die ²³Na-Verschiebung selbst (von Natriumtetraphenylborat) läßt sich hervorragend mit den freien Energien des NaCl-Übergangs von Wasser in eine Reihe von binären Wasser/Glycerindiacetat-Mischungen verknüpfen^[147].

Beim Covington-Verfahren^[143] entnimmt man die Solvatationszahlen für die Wege, auf denen sich die Extremformen (Na⁺)_{mA} und (Na⁺)_{nB} ineinander umwandeln, aus den experimentellen Ergebnissen. Aus dem Vergleich mit berechneten Werten kann auf Art und Anzahl der intermediären Strukturen

geschlossen werden. Die Konkurrenz von THFu etwa mit Diglyme und Triglyme führt jeweils zu einem einzigen bicyclischen Intermediat, während bei der Konkurrenz mit Monoglyme mehrere monocyclische Zwischenstufen gebildet werden können^[138], vermutlich aufgrund der Winkelspannung. Die Viskositäts-bereinigten Halbwertsbreiten der ^{23}Na -NMR-Signale bestärken diese Schlußfolgerung^[148].

Intermediäre Strukturen, deren Solvathülle teils aus A-, teils aus B-Molekülen besteht, haben eine niedrigere Symmetrie als $(\text{Na}^+)_{\text{mA}}$ und $(\text{Na}^+)_{\text{nB}}$. Bei den weniger symmetrischen Strukturen steigert der resultierende Gradient des elektrischen Feldes die Linienbreite erheblich^[149], die nun ihrerseits zum unabhängigen Prüfstein für Folgerungen wird, die auf Verschiebungswerten beruhen. Die ^{23}Na -NMR-Spektroskopie ist ein sehr verlässliches Instrument, weil sich chemische Verschiebung und Linienbreite oft aneinander prüfen lassen. Man findet so einen gesicherten Mechanismus für den Solvensaustausch $\text{A} \rightleftharpoons \text{B}$: Ein Assoziationsmechanismus deckt sich mit den Daten, die in binären Mischungen von 2-Tetrahydrofuran-methanol und THF, den Glymen und anderen sauerstoffhaltigen Solventien gefunden wurden^[138, 148].

7. Anwendung auf Struktur und Mikrodynamik von Ionenpaaren

Feste und lockere Ionenpaare sind grundverschieden. Es gibt eine Reihe operationaler Kriterien, die anhand spektroskopischer Daten oder Reaktivitäts-Messungen zwischen beiden Typen unterscheiden^[150].

Auch die ^{23}Na -NMR-Spektroskopie kann häufig angewendet werden und führt zu interessanten Ergebnissen. So erscheint etwa das ^{23}Na -Signal für $\text{NaB}(\text{C}_6\text{H}_5)_4$ um 6 bis 8 ppm bei höherer Feldstärke als das von NaBH_4 (beides in Ether)^[66]. Außerdem hängt die Verschiebung beim Tetraphenylborat, nicht aber beim Hydroborat, in vielen nichtwässrigen Lösungsmitteln nicht von der Konzentration ab^[33–36]. Beide Gesichtspunkte weisen übereinstimmend auf ein lockeres Ionenpaar $\text{Na}^+[\text{B}(\text{C}_6\text{H}_5)_4]^-$ in glyme-artigen Lösungsmitteln^[151]. Diese Hypothese deckt sich mit früheren Hinweisen aus Konduktometrie und optischer Spektroskopie^[25, 150].

Interessant ist auch der Vergleich von NaClO_4 und NaI (Abb. 9). NaClO_4 liegt in THF und den Glymen als lockeres, solvensgetrenntes Ionenpaar vor. Beim Iodid dominieren feste Ionenpaare in THF und lockere Ionenpaare in Triglyme, während in Mono- und Diglyme Gleichgewichte der Art „locker“ \rightleftharpoons „fest“ vorliegen^[152].

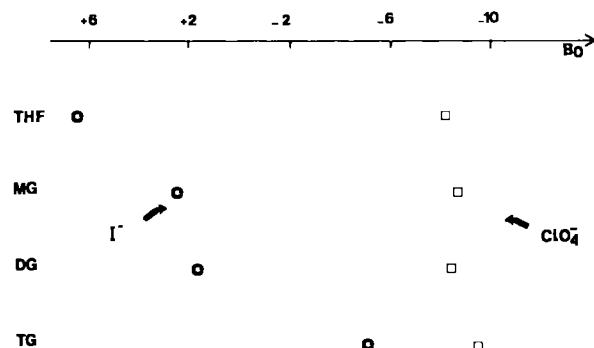


Abb. 9. Lösungsmittelabhängigkeit der ^{23}Na -Verschiebung von Na^+I^- und $\text{Na}^+\text{ClO}_4^-$ in Tetrahydrofuran (THF), Monoglyme (MG), Diglyme (DG) und Triglyme (TG) [152].

Verdrängt ein Solvensmolekül das Na^+ -Gegenion aus der Natrium-Koordinationssphäre, so treten Hochfeldverschiebungen auf, wenn das Anion ein besserer Elektronendonator als das Solvens ist, im umgekehrten Falle Tieffeldverschiebungen, wie beim Ersatz der Anionen ClO_4^- , PF_6^- und $\text{B}(\text{C}_6\text{H}_5)_4^-$, deren Ladung stark delokalisiert ist, durch Solvensmoleküle mit besseren Donoreigenschaften beobachtet wurde^[153]. Vor allem das Lösungsmittel entscheidet über das Auftreten fester und lockerer Ionenpaare. Für NaI schloß *Popov*^[36] aus der konzentrations-unabhängigen Verschiebung auf lockere Ionenpaare in DMSO, während der konzentrations-abhängigen Verschiebung zufolge in Sulfolan, das dieselbe Dielektrizitätskonstante hat, feste Ionenpaare vorliegen. Die entscheidende Eigenschaft ist die Donorfähigkeit: DMSO und Sulfolan haben Donorzahlen von 29.8 bzw. 14.8.

Bei der Aggregation fester Ionenpaare wird ein zweites Gegenion in die Natrium-Koordinationssphäre eingeführt; dadurch ändert sich die chemische Verschiebung. So haben wir die Konzentrations-Abhängigkeit der Verschiebung für NaI in THF^[152] (Abb. 10) im Sinne vorherrschender Dimerenbildung gedeutet. Der Stokes-Radius der $(\text{NaI})_2$ -Teilchen liegt mit ca. 5 Å deutlich über dem Wert (3.7 Å) für THF-solvatisiertes Na^+ aus NaClO_4 ^[65].

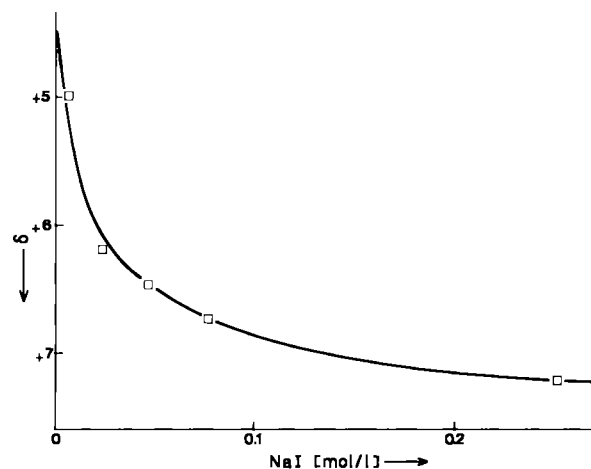
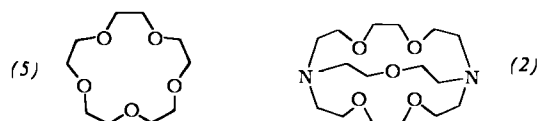
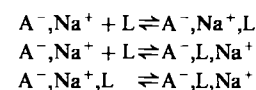


Abb. 10. ^{23}Na -Verschiebung in Abhängigkeit von der Konzentration (für NaI in THF). Das Signal wandert bei abnehmender Konzentration nach höherer Feldstärke [152].

Wenn einer Lösung mit festen A^-Na^+ -Ionenpaaren natriumselektive Neutralliganden wie der Kronenether [15]Krone-5 (5)^[154] oder der [2.2.1]Cryptand (2)^[29] zugefügt wer-



den, stellen sich folgende Gleichgewichte ein (L = Ligandmolekül)^[155, 156]:



Das extern gestörte Ionenpaar $\text{A}^-\text{Na}^+\text{L}$ existiert neben dem intern gestörten (getrennten) Ionenpaar A^-LNa^+ . So z. B. wird die Reaktivität des Natriumenolats von Acetessigsäure-ethylester bei der Alkylierung mit Iodethan in Gegenwart

eines Äquivalents des [2.2.2]Cryptanden (3) oder von 10 Äquivalenten [18]Krone-6 so gesteigert, daß dieses ebenso leicht reagiert wie das freie Anion^[157,158]. Es liegt nahe, dem intern gestörten Ionenpaar A^-, L, Na^+ die höchste Reaktivität zuzuerkennen. In der Tat deuten chemische Verschiebungen und standardisierte Halbwertsbreiten (Abb. 11) nachdrücklich darauf hin^[159], daß in Gegenwart von mehr als einem Äquivalent Cryptand hauptsächlich ein Cryptand-getrenntes Ionenpaar vorliegt, in dem der Cryptand das Na^+ -Ion umhüllt und so die Reaktivität des Anions erhöht. Mit [15]Krone-5 wird das kronenether-komplexierte Ionenpaar A^-, Na^+, L gebildet^[159], das in der Reaktivität dem freien Anion gleichkommt^[160,161].

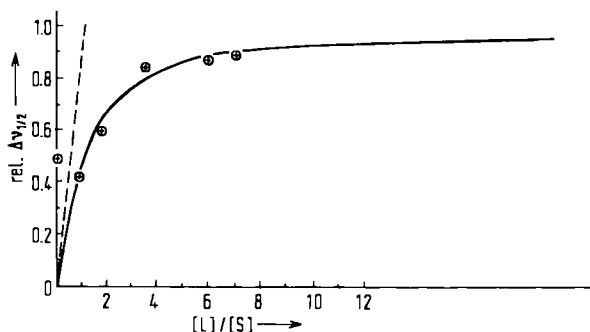


Abb. 11. Standardisierte Halbwertsbreite $rel. \Delta\nu_{1/2}$ der ^{23}Na -NMR-Signale des Natriumolats von Acetessigsäure-ethylester (S) in Abhängigkeit von zugefügtem [2.2.1]Cryptanden (L) zur THF-Lösung (10% C_6D_6) bei 30°C. Die Darstellung entspricht einem Grenzwert der Standardhalbwertsbreite von $1917 \text{ cP}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ohne L und einem Grenzwert von $136 \text{ cP}^{-1} \text{ s}^{-1}$ für das Na-Cryptat. Die Komplexstabilitätskonstante beträgt in diesem Fall 161/mol.

In wäßriger Lösung dissoziieren Natriumsalze praktisch vollständig. Im allgemeinen unterscheidet sich die an ihnen gemessene ^{23}Na -Verschiebung bei sonst gleichen Bedingungen nur wenig von der des freien Na^+ . Glücklicherweise reagiert die Linienbreite hochempfindlich auf durch die Ionenpaar-Bildung hervorgerufene Behinderung der Reorientierung; selbst kleine Anteile gepaarter Ionen können verlässlich aufgespürt werden. Abbildung 12 illustriert die Abhängigkeit der ^{23}Na -Relaxationsgeschwindigkeit (an Natriumphosphat gemessen) vom pH-Wert^[162].

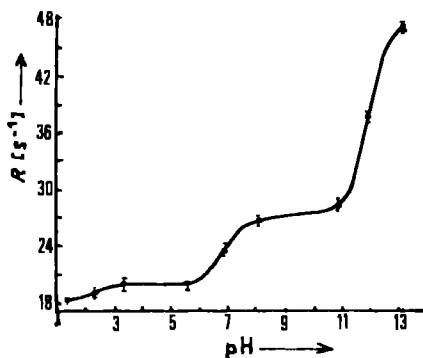
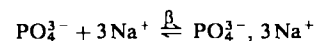


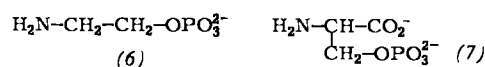
Abb. 12. pH-Abhängigkeit der ^{23}Na -Relaxationsgeschwindigkeit $R_1 = 1/T_1$ in NaCl/Natriumphosphat-Lösungen (0.20 mol/l) [162].

Das Na^+ -Ion aggregiert mit PO_4^{3-} oberhalb $pH=13$, mit HPO_4^{2-} zwischen $pH=8$ und $pH=11$ und mit $H_2PO_4^-$ zwischen $pH=3$ und $pH=6$. Die pK_a -Werte der schrittweisen Phosphorsäure-Dissoziation, 2.1, 7.2 und 12.4^[163], stimmen gut mit den Wendepunkten in Abbildung 12 überein. Der

Kurve nach dürfte der Grenzwert für die Aggregation mit PO_4^{3-} etwa bei 50 Hz liegen. Aus dem Literaturwert $\log \beta = 0.59$ (bei 25°C)^[164] für das Gesamtgleichgewicht



und der für freies Na^+ typischen Linienbreite von 5 Hz erhält man die Relaxationsgeschwindigkeit R_1 des aggregierten Natrium-Ions zu etwa 80 s^{-1} . In Verbindung mit einer Quadrupol-Kopplungskonstante $\chi = 0.5 \text{ MHz}$, die der Wechselwirkung von Na^+ mit einem Phosphat-Ion zukommt^[112], errechnet sich die Korrelationszeit τ_c der PO_4^{3-}, Na^+ -Reorientierung zu etwa 70 ps. Zum Vergleich: $PO_3F_2^-$ – ein ähnliches System – reorientiert sich mit einer Korrelationszeit von ca. 40 ps^[165], was in derselben Größenordnung liegt.



James und Noggle^[162] haben (2-Aminoethyl)phosphat („Phosphoethanolamin“) (6) und O-Phosphonoserin (7) als Modelle der basischen Gruppierungen zweier wichtiger Phospholipide gewählt, die als Carrier beim Transport durch Membranen wirken. Die Aggregation von Na^+ , die sich in der Reihe Phosphat > O-Phosphonoserin > (2-Aminoethyl)-phosphat verringert, hängt direkt vom Verhältnis Ladung/Radius der Anionen ab. Allerdings bestehen bei physiologischem pH-Wert nur schwache Wechselwirkungen zwischen Na^+ und dem potentiellen Carrier Phosphatidylserin, wenn er in Wasser dispergiert vorliegt^[162].

In vielen Experimenten wechselt Na^+ schnell zwischen dem freien und dem aggregierten Zustand. Was beobachtet wird, sei es die chemische Verschiebung oder die Halbwertsbreite, ist ein gewichteter Mittelwert. Zum Beispiel gilt für die Relaxationsgeschwindigkeit $R_i = 1/T_i$ ($i = 1, 2$):

$$R_{(i)obs} = x_f R_{(i)f} + x_b R_{(i)b}$$

wobei die Indices f und b den freien bzw. aggregierten Zustand bezeichnen und x Molenbrüche sind.

Von besonderer Bedeutung ist die Aggregation von Na^+ an Biomoleküle, die im folgenden Abschnitt dargestellt wird.

8. Anwendung auf die Bindung von Na^+ und anderen Kationen an Biomoleküle

Als erste untersuchten Jardetzky und Wertz^[77] die Na^+ -Komplexierung mit organischen Chelatliganden. Die beobachteten Linienverbreiterungen^[77] korrelieren mit den Komplexstabilitätskonstanten K_f , die durch potentiometrische Titration mit ionenselektiven Glaselektroden bestimmt wurden^[166]. Die K_f -Werte reichen von 0.2 bis 0.3 für Aminosäuren wie DL-Alanin oder L-Leucin über 1.9 für Maleinsäure bis zu 2.7 für Brenztraubensäure.

Diese frühen Befunde^[77] an einer sehr ausgedehnten Reihe von Proben, u. a. dem Inhalt hämolysierter roter Blutkörperchen, waren so interessant, daß weitere Gruppen auf diesem Gebiet zu arbeiten begannen. Eisenstadt und Friedman^[167] prüften die Ionenpaarbildung von Na^+ und Sulfat. James und Noggle^[168] schließen im Gegensatz zu Jardetzky und

Wert^[77], daß die Wechselwirkung zwischen Na^+ und Histidin sehr schwach ist. Mit Sicherheit nahmen *Jardetzky* und *Wert*^[77] bei ihren orientierenden Messungen der Halbwertsbreite Feldinhomogenitäten in Kauf, doch scheinen diese nicht zu genügen, um das abweichende Ergebnis von *James* und *Noggle*^[168] zu erklären.

Aus der pH-Abhängigkeit der Relaxationsgeschwindigkeit R_1 erhält man die Komplexstabilitätskonstante K_f ^[168] (25 °C, $\mu = 0.7\text{--}1.0$) für N' -(2-Hydroxyethyl)ethylendiamin- N,N,N' -triessigsäure (HEEDTA, $K_f = 8.7 \pm 0.9 \text{ l/mol}$) und für Nitrilotriessigsäure (NTA, $K_f = 9.6 \pm 1.5 \text{ l/mol}$). Aus diesen R_1 -Werten ergeben sich etwa 4 MHz für die Quadrupol-Kopplungskonstante χ des in wäßriger Lösung an HEEDTA oder NTA komplexierten Na^+ -Kations^[168].

Die Na^+ -Aggregation an einfache Kohlenhydrate erfolgt nur dann, wenn eine Folge axial-äquatorial-axial-orientierter OH-Gruppen vorliegt^[169–171]. *Andrasko* und *Forsén* fanden eine deutliche Linienverbreiterung nur mit *cis*-Inosit ($K_f \approx 1.2 \text{ l/mol}$)^[172]. In nichtwäßrigen Lösungsmitteln mit niedriger Dielektrizitätskonstante ist die Wechselwirkung stärker und weniger spezifisch. Wir haben Lösungsmittel mit Aminstickstoff wie Pyridin und Isopropylamin eingesetzt, um einen hinreichenden Gradienten des elektrischen Feldes zu erzeugen: Das Na^+ -Ion ist auf der einen Seite von den Stickstoffatomen des Lösungsmittels komplexiert, auf der anderen Seite von zwei (oder drei) Hydroxyl-Sauerstoffatomen des Zuckers^[173]. Die Komplexstabilitätskonstanten K_f fallen für mehrere einfache Kohlenhydrate in den Bereich 5 bis 20 l/mol^[173]. In Pyridin-Lösung bei 290 K steigt die für die Komplexe charakteristische Halbwertsbreite von $800 \pm 150 \text{ Hz}$ für Hexopyranosen auf $2000 \pm 400 \text{ Hz}$ für das Disaccharid Lactose. Das deckt sich mit der Erwartung, die Korrelationszeit der Reorientierung würde sich etwa verdoppeln, wenn sich das Molekülvolumen verdoppelt^[174].

Auch die Wechselwirkung von Na^+ mit Polysacchariden ist untersucht worden. Im Falle des Glykosaminoglykans Heparin zeigt die pH-Abhängigkeit der ^{23}Na -Halbwertsbreite (Äquivalenzpunkt bei pH = 4.5), daß die Bindung an die Carboxylgruppe vorherrscht^[53]. Mindestens zwei Carboxylgruppen

aus verschiedenen Ringen komplexieren ein Na^+ -Ion; die Ionenpaare haben Dissoziationskonstanten K_d von 5 bis 20 mmol/l, sind also eine Größenordnung schwächer als das Natriumcitrat-Aggregat ($K_d = 300 \text{ mmol/l}$), das mit derselben ^{23}Na -NMR-Methode untersucht wurde^[53]. Andere Kationen besetzen in Konkurrenz mit Na^+ dieselben Koordinationsstellen. Ca^{2+} z. B. bildet in Wasser mit einem einfachen Zucker wie Ribose^[172] und mit einem Polysaccharid wie Heparin^[53] viel stärkere Komplexe als Na^+ (Abb. 13).

Mit solchen Konkurrenzexperimenten kann man dank der hochempfindlichen ^{23}Na -NMR-Spektroskopie die Fixierung vieler anorganischer und organischer Kationen an Biomoleküle untersuchen, indem man die Veränderung der ^{23}Na -Halbwertsbreite bei Zugabe eines anderen Kations zur Lösung verfolgt. Heparin beispielsweise lagert Kationen in der Reihenfolge $\text{Ca}^{2+} > \text{Cu}^{2+} > \text{Co}^{2+} > \text{Sr}^{2+} > \text{Mg}^{2+} > \text{Ni}^{2+} > \text{Be}^{2+} > \text{K}^+ > \text{NH}_4^+ > \text{Na}^+ > \text{Li}^+ > \text{N}(\text{CH}_3)_4^+ > \text{Acetylcholin}$ mit abnehmender Präferenz an^[53].

Das Ergebnis, daß Glykosaminoglykane^[53, 175] Kationen an spezifischen Stellen anlagern, ist von Belang für die seit langem offene Frage, ob Polyelektrolyte Gegenionen lokalisiert („site binding“) oder diffus („atmospheric“ oder „diffuse binding“) binden^[176–178]. Die Analogie festes Ionenpaar/lokalisierte Bindung, und lockeres, solvensgetrenntes Ionenpaar/diffuse Bindung drängt sich auf^[179].

Leyte et al.^[180–182, 187, 188] haben die Bindung von Alkalimetall-Ionen an Polyelektrolyte experimentell und theoretisch untersucht. Bei Polyphosphaten wächst die ^{23}Na -Relaxationsgeschwindigkeit mit der Molekülmasse des Polymers bis zu einem Polymerisationsgrad von etwa 60 und bleibt dann konstant^[180, 181]. Daher kann das im folgenden besprochene Modell („rigid rod“) kaum noch angewendet werden. Diese Modellvorstellung betrachtet einen Polyelektrolyt als gleichmäßig geladenen Zylinder mit dem Radius a , der ein elektrisches Radialfeld erzeugt. Die Relaxationsgeschwindigkeit ist dem mittleren Quadrat dieses Radialfeldes, das auf den Natriumkern einwirkt, proportional. Aus der analytischen Darstellung der Poisson-Boltzmann-Gleichung läßt sich eine Gleichung ableiten, die die Relaxationsgeschwindigkeit von ^{23}Na in Polyelektrolyt-Lösungen mit dem Neutralisationsgrad α verknüpft^[182]. Man kommt so zum Wert $a = 2.8 \text{ \AA}$, der keinen physikalischen Sinn hat, denn a sollte die Summe der Radien des hydratisierten Polyanions und des ebenfalls hydratisierten Na^+ -Ions wiedergeben: das sind ca. 5.6 \AA ^[183]. Demnach ist *Mannings*^[184–186] Konzept der „Gegenion-Kondensation“ vorzuziehen. Kondensation, d. h. diffuse Bindung von Gegenionen, hält die effektive Ladungsdichte des Polyions auf einem konstanten Wert; Gegenionen werden so lange „ankondensiert“, bis dieser kritische Wert erreicht ist. Bei einer mittleren Entfernung d zwischen den geladenen Gruppen ist in wäßriger Lösung der Parameter der linearen Ladungsdichte

$$\xi = \frac{e^2}{\epsilon \cdot K T \cdot d}$$

ungefähr $7.1 d^{-1}$. Der kritische Wert für ξ ist +1; auf dem Polyelektrolyt kondensiert der Anteil $(\lambda - 1)/\lambda$ der Gegenionen ($\lambda = \alpha \cdot \xi$). Dieses Verfahren sagt voraus, daß die Relaxationsgeschwindigkeit proportional zum Quadrat des Neutralisationsgrades α wachsen sollte, was für die Wechselwirkung zwischen Na^+ und Polyphosphorsäure tatsächlich beobachtet wird^[187]. Alle Na^+ -Ionen sind diffus an den Polyphosphat-Zylinder

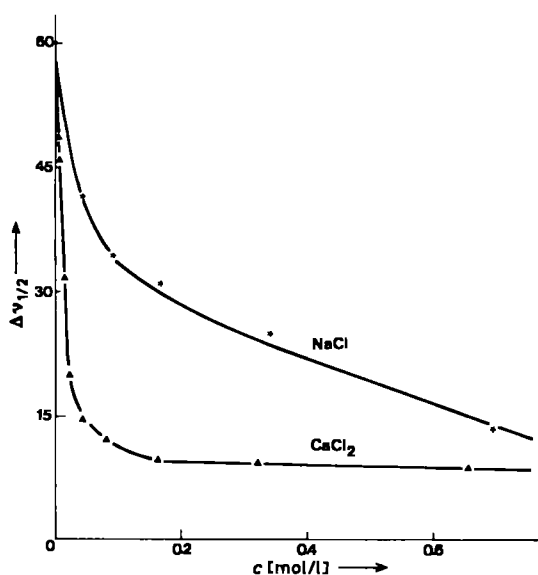


Abb. 13. Halbwertsbreite der ^{23}Na -NMR-Signale von Na-Heparinat in Abhängigkeit von zugesetztem NaCl oder CaCl_2 [53]. c = Konzentration des jeweiligen Salzes.

gebunden; die geladenen Gruppen sind voneinander etwa $d=2.6\text{ \AA}$ und von der Achse etwa 3 \AA entfernt^[187].

Das Konkurrenzverhalten zweiwertiger Ionen wurde ebenfalls untersucht, und zwar in einem Polyelektrolyten mit $\lambda=2.85$. Ba^{2+} -Ionen kondensieren sich (lokalisiert oder diffus) am Polyanion, bis λ den Effektivwert $1/2$ erreicht; überschüssige Ba^{2+} - und alle Na^+ -Ionen bleiben frei in Lösung. Die indirekte Beobachtung über die ^{23}Na -Relaxation zeigt, daß Ba^{2+} -Ionen an Polystyrolsulfonsäure eher diffus als lokalisiert gebunden sind^[187].

Auch an Nucleinsäuren „kondensieren“ Na^+ -Ionen; sie bilden keine gezielten Bindungen zu genau zu lokalisierenden Haftstellen. Sowohl bei löslicher RNA^[189] als auch bei DNA^[190] steigt die Relaxationsgeschwindigkeit von ^{23}Na von etwa 18 Hz (freies Na^+) auf Werte zwischen 170 und 220 Hz, die diffus „kondensiertes“ Na^+ anzeigen. Wären die Na^+ -Ionen starr an die sich langsam reorientierende Nucleinsäure gebunden, wäre eine Relaxationsgeschwindigkeit von mindestens 15000 Hz zu erwarten. Überdies ist die bei drei Frequenzen gemessene Korrelationszeit^[190] für das System DNA- Na^+ mit 5.5 ps nur unwesentlich größer als die des Hexaaqua-Ions. Das führte Reuben^[191] zum Schluß: „Thus, because of short life times of the macromolecular complexes of sodium, the relaxation rate of ^{23}Na cannot be used in studies of macromolecular dynamics in solution“.

Offensichtlich gilt diese allgemeine Feststellung nicht für Fälle, in denen Makromoleküle das Na^+ -Ion mit zwei oder mehr Haftstellen chelatisieren. Das Protein Parvalbumin beispielsweise bildet mit zwei Ca^{2+} -Ionen pro Molekül (rel. Molekülmasse ca. 12000) feste Ionenpaare ($K_d \approx 10^{-7}\text{ mol/l}$). Wird ein Ca^{2+} -Ion entfernt, bewahrt Parvalbumin seine Konformation; das Na^+ -Ion nimmt die leere Stelle ein (Bindungskonstante $K=301/\text{mol}$). Die Korrelationszeit $\tau_c \approx 3 \cdot 10^{-9}\text{ s}$ ist der aus ^{13}C -Relaxationszeiten bestimmten Korrelationszeit^[192] des Proteins sehr ähnlich. Das zeigt, daß sich der Kation-Protein-Komplex als einheitliches, kinetisch stabiles Teilchen reorientiert^[193]. Die Lebensdauer des Komplexes beträgt ungefähr $20\tau_c$ ^[193]. Für die Rückreaktion gilt $k_- = 2 \cdot 10^7\text{ s}^{-1}$, für die Hinreaktion $k_+ = 0.6 \cdot 10^9\text{ l mol}^{-1}\text{ s}^{-1}$ ^[193].

Die Aktivierungsenergien der Dekomplexierung liegen in einem ziemlich engen Bereich um $12.2 \pm 1.1\text{ kcal/mol}$, ob es sich nun um Na^+ an makrocyclischen Polyethern in verschiedenen Lösungsmitteln^[194, 195] oder an Cryptanden in Wasser^[196] oder in 1,2-Ethandiamin^[28, 197] handelt.

Anhand der Ionenpaar-Bildung von Na^+ mit Phosphat wurde die Aggregation („self assembly“) des Nucleotids 5'-GMP untersucht^[112, 198]. Die Korrelationszeit steigt mit dem Aggregationsgrad auf das 20- bis 50fache, je nach den Bedingungen. Die geordnete Zusammenlagerung der Monomere kann durch Temperatursenkung^[112], Steigerung der Nucleotidkonzentration^[112] oder Zusatz von K^+ -Ionen bewirkt werden^[198]. Diese Aggregate könnten die Prägemuster für präbiologische Nucleinsäuren gewesen sein^[199].

9. Micellen und Membranen

Anfang der siebziger Jahre wurde mehrfach über die Triplett-aufspaltung der ^{23}Na -Resonanz in Flüssigkristallen^[75, 200, 201] in Abhängigkeit vom lokalen Ordnungszustand berichtet (Abb. 14). Die Na^+ -Ionen sind zeitweise an polare Gruppen

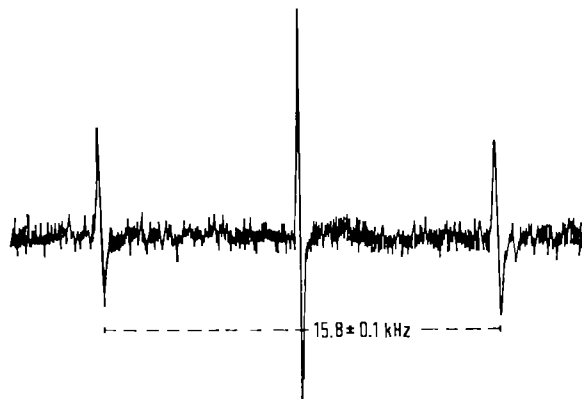


Abb. 14. ^{23}Na -NMR-Signal einer lyotropen nematischen Phase. Frequenz: 8.0 MHz, Proben temperatur: $26.4 \pm 0.1^\circ\text{C}$ [201].

von hoher Ordnung fixiert. Die Quadrupol-Aufspaltung spiegelt eine langdauernde (länger als eine Mikrosekunde) anisotrope Bewegung wider. Der Abstand der äußeren Linien ist proportional dem Produkt der Quadrupol-Kopplungskonstante und einem Ordnungsparameter S ^[202], der den Orientierungsgrad des elektrischen Feldes wiedergibt.

Man kann auf diese Weise die Bindung von Na^+ an sein Gegenion ausnutzen, um die Oberflächen von Mesophasen und Amphiphilen zu erforschen, und daraus Informationen über die Geometrie am jeweiligen Ort gewinnen. Zum Beispiel ist ein Abstand zwischen dem Kation und dem anionischen Ende von mehr als 5 \AA typisch für solvensgetrennte Ionenpaare^[75]. Mesophasen oberflächenaktiver Substanzen, die Natriumalkylsulfate oder -sulfonate mit langen Alkylketten enthalten, haben einen Ordnungsparameter S nahe 1^[203]. Daraus folgt, daß der Gradient des elektrischen Feldes und die Vorzugsrichtung der Mesophase kollinear sind, mit anderen Worten, daß alle drei Sauerstoffatome im gleichen Maße mit dem hydratisierten Na^+ in Wechselwirkung treten, wie ein einfaches Modell der RSO_3^- , Na^+ -Anziehung erwarten läßt^[75, 203]. Tragen die Amphiphile jedoch Carboxylgruppen, ordnet sich Natrium zwischen diesen polaren Endgruppen an. Der Gradient des elektrischen Feldes und die Vorzugsrichtung schließen im Mittel einen Winkel nahe des „Magischen Winkels“^[*] ein, und S strebt nach Null^[208, 209]. Zahlreiche eingehende Untersuchungen^[75, 204–210] haben sich dieser Konzepte auf der Grundlage einer ausgefeilten Theorie bedient^[203]. Die Quadrupol-Wechselwirkung in Abhängigkeit von der Zusammensetzung ternärer wäßriger Amphiphil-Lösungen wurde für mehrere Fälle zusammengetragen^[209].

Die kritische Micellen-Konzentration (KMK) geht unmittelbar aus der unstetigen Veränderung von chemischer Ver-

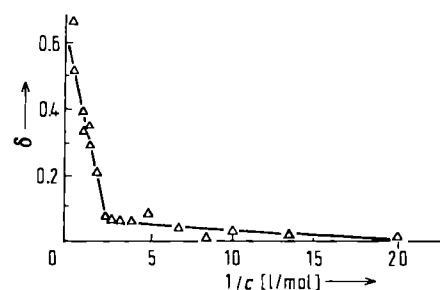


Abb. 15. ^{23}Na -Verschiebung in Abhängigkeit von der reziproken Konzentration einer Seife (Natrium-*n*-octanoat). Standard: 0.5 M NaCl [211].

[*] Anm. der Übersetzer: Dieser Winkel beträgt $54^\circ 44'$.

schiebung (Abb. 15)^[211] oder Relaxationsgeschwindigkeit^[212] hervor; beim Auflagen gegen die reziproke Amphiphilkonzentration erhält man eine Gerade mit einem Knick an der Stelle der KMK. Dieses Verhalten läßt sich mit einem Modell erklären, in dem zwei Arten von Bindungsstellen vorliegen: Freies und gebundenes Na⁺ wechseln schnell die Plätze. Außerdem wird angenommen, daß sich die Micellen nach dem Modell der Pseudo-Phasentrennung bilden und die „Kondensation“ der Na⁺-Ionen an den anionischen Endgruppen nicht von der Konzentration abhängt.

In den ²³Na-NMR-Spektren lyotroper Flüssigkristalle wurden Mehrquanten-Übergänge gefunden^[213].

10. Was kommt?

Es sei der gewiß nutzbringende Rückblick auf das Jahrzehnt erlaubt, in dem die Verwendbarkeit der ²³Na-NMR-Spektroskopie erprobt wurde. Zumindest bis zur Entwicklung der FT-Technik blieb die Anzahl der Forschungsarbeiten gering. Dann aber breitete sich oft nach dem ersten enthusiastischen Aufbruch allmählich Unzufriedenheit aus. Dafür gibt es zahlreiche Ursachen: der mangelnde Einblick in die Bestimmungsgrößen der chemischen Verschiebung, der Zwang, eine Vielzahl abseitsliegender Daten wie magnetische Suszeptibilitäten, Gleichgewichtskonstanten, Viskositäten etc. zu bestimmen, was die Messungen kompliziert und unmittelbare Antworten ausschließt, sowie der niedrige Entwicklungsstand der Modellrechnungen für die Quadrupol-Kopplungskonstanten. All das trägt zur unbefriedigenden Verfassung des Forschungsgebietes bei.

Außerdem sind Chemiker an die Kernresonanz kovalent gebundener Atome (¹H, ¹³C, ¹⁹F, ³¹P...) gewöhnt und daher wenig mit den Bocksprüngen eines freien Ions vertraut. Diese Abweichung von der Norm kann jedoch zum besonderen Vorzug der ²³Na-NMR-Spektroskopie werden, denn die elektrostatische Wechselwirkung empfiehlt sich durch äußerste Einfachheit, so daß sich die oben angeführten Probleme ziemlich leicht lösen lassen dürften. Ich erwarte für die kommenden Jahre eine explosive Entwicklung der ²³Na-NMR-Spektroskopie. Sie könnte vielleicht sogar in Krebs-Reihenuntersuchungen eingesetzt werden^[214]!

Anhang

Da für das ²³Na-Quadrupolmoment Q (und für den Sternheimer-Faktor $(1-\gamma_\infty)$) viele Zahlenwerte veröffentlicht wurden, die bis zu 50 % voneinander abweichen – daraus abgeschätzte T_2 -Werte und Halbwertsbreiten $\Delta\nu_{1/2}$ unterscheiden sich dann um 100 % – haben wir die Literaturangaben kritisch durchgemustert. Wir meinen, daß Q -Werte um $0.15 \cdot 10^{-24} \text{ cm}^2$ falsch sind^[215-219]. Experimentelle Daten, die am Atom im 3p- oder 4p-Zustand ermittelt^[220, 221] und um den Entschirmungsbeitrag korrigiert wurden, ergeben den Wert $Q = 0.10 \cdot 10^{-24} \text{ cm}^2$ ^[222], der mit Ergebnissen aus Modellrechnungen vorzüglich übereinstimmt^[223]. Der Sternheimer-Faktor $(1-\gamma_\infty)$ beträgt etwa 5.8^[222, 224] und ist damit größer als früher berichtet wurde^[72, 75, 225].

Für kurze, aber wertvolle Anregungen danke ich Professor Horst Kessler (Universität Frankfurt), Professor Jacques Reis-

se (Freie Universität Brüssel), Professor Robin K. Harris (University of East Anglia, Norwich), Dr. Bob Hirst (Good-year Research, Akron, Ohio) und Dr. J. E. Anderson (Ford Motor Co., Dearborn, Michigan). Mein Dank gilt außerdem meinen Mitarbeitern, die sich gerne herausfordern ließen: Fräulein Agnès Paris, Dr. A. Cornélis, Dr. C. Detellier, Dr. J. Grandjean und L. Herwats. Die finanzielle Unterstützung durch den Fonds de la Recherche Fondamentale Collective, Brüssel, wird dankbar anerkannt.

Eingegangen am 13. Juni 1977 [A 206]

Übersetzt von Prof. Dr. Fritz Vögtle und Dipl.-Chem. Werner Offermann, Bonn

- [1] R. J. P. Williams, Q. Rev. Chem. Soc. 1970, 331.
- [2] R. J. P. Williams, Adv. Chem. Ser. 100, 155 (1971).
- [3] H. Sigel: Metal Ions in Biological Systems. Vol. 1. Marcel Dekker, New York 1973.
- [4] I. M. Glynn, J. Physiol. (London) 160, 18 (1962).
- [5] R. Whitam, Biochem. J. 97, 214 (1962).
- [6] P. F. Baker et al., J. Physiol. (London) 200, 459 (1969).
- [7] J. C. Skou, Biochim. Biophys. Acta 42, 6 (1960).
- [8] R. L. Post, C. R. Merritt, C. R. Kingsolving, C. D. Albright, J. Biol. Chem. 235, 1796 (1960).
- [9] P. J. Garrahan, I. M. Glynn, J. Physiol. (London) 192, 175 (1967).
- [10] R. P. Garay, P. J. Garrahan, J. Physiol. (London) 231, 297 (1973).
- [11] A. B. Knight, L. G. Welt, J. Gen. Physiol. 63, 351 (1974).
- [12] A. Askari, Ann. N. Y. Acad. Sci. 242, 372 (1974); I. M. Glynn, S. J. D. Karlish, Annu. Rev. Physiol. 37, 13 (1975).
- [13] B. Katz: Nerve, Muscle and Synapse. McGraw-Hill, New York 1966; I. Atwater, F. Bezanilla, E. Rojas, J. Physiol. (London) 201, 657 (1969); F. Bezanilla, E. Rojas, R. E. Taylor, ibid. 207, 151 (1970); L. J. Mullins, W. J. Adelman, R. A. Sjodin, Biophys. J. 2, 257 (1962); L. Goldman, R. Hahn, T. Begenisich, Nature 257, 516 (1975).
- [14] S. Hagiwara, K. Takahashi, J. Gen. Physiol. 50, 583 (1967).
- [15] Y. Ito, H. Kuriyama, N. Tashiro, J. Exp. Biol. 52, 59 (1970).
- [16] P. F. Baker, J. Gen. Physiol. 51, 172 (1968).
- [17] H. Reuter, N. Seitz, J. Physiol. (London) 195, 457 (1968).
- [18] J. Bruinvels, Nature 257, 606 (1975); E. Simon, Besprechung der Arbeiten in Chem. Eng. News 54, 16. Aug. S. 19 (1976); D. Foster, K. Ahmed, Biochim. Biophys. Acta 429, 258 (1976).
- [19] J. M. Anderson, M. J. Cormier, Biochem. Biophys. Res. Commun. 68, 1234 (1976).
- [20] K. Ring, H. Ehle, B. Foit, Biochim. Biophys. Acta 433, 615 (1976).
- [21] E. E. Windhager, G. Giebisch, Kidney Int. 9, 121 (1976); G. Whitembury, J. J. Grantham, ibid. 9, 103 (1976).
- [22] R. R. Ernst, W. A. Anderson, Rev. Sci. Instrum. 37, 93 (1966).
- [23] T. C. Farrar, E. D. Becker: Pulse and Fourier Transform NMR. Academic Press, London 1971.
- [24] H. D. W. Hill, R. Freeman: Introduction to Fourier Transform NMR. Varian Associates, Palo Alto, Calif. 1970.
- [25] G. J. Templeman, A. L. Van Geet, J. Am. Chem. Soc. 94, 5578 (1972).
- [26] W. H. Flygare, Chem. Rev. 74, 653 (1974); W. H. Greenberg, A. I. Popov, Spectrochim. Acta A 31, 697 (1975).
- [27] J. M. Ceraso, J. L. Dye, J. Chem. Phys. 61, 1585 (1974).
- [28] J. M. Ceraso, Diss. Abstr. 36, 6187 B (1976).
- [29] J. M. Lehn, Struct. Bonding 16, 1 (1974).
- [30] J. L. Dye, C. W. Andrews, J. M. Ceraso, J. Phys. Chem. 79, 3076 (1975).
- [31] G. Malli, S. Fraga, Theor. Chim. Acta 5, 275 (1966).
- [32] E. G. Bloor, R. G. Kidd, Can. J. Chem. 46, 3428 (1968).
- [33] R. H. Erlich, E. Roach, A. I. Popov, J. Am. Chem. Soc. 92, 4989 (1970).
- [34] R. H. Erlich, A. I. Popov, J. Am. Chem. Soc. 93, 5620 (1971).
- [35] M. Herlem, A. I. Popov, J. Am. Chem. Soc. 94, 1431 (1972).
- [36] M. S. Greenberg, R. L. Bodner, A. I. Popov, J. Phys. Chem. 77, 2449 (1973).
- [37] V. Gutmann, E. Wychera, Inorg. Nucl. Chem. Lett. 2, 257 (1966); V. Gutmann: Coordination Chemistry in Nonaqueous Solvents. Springer, Wien 1968.
- [38] A. Saika, C. P. Slichter, J. Chem. Phys. 22, 26 (1954).
- [39] C. Deverell, Mol. Phys. 16, 491 (1969).
- [40] D. Ikenberry, T. P. Das, Phys. Rev. 138, A 822 (1965).
- [41] C. Deverell, Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc. 4, 235, 278 (1969).
- [42] O. Lutz, A. Schwenk, Phys. Lett. A 24, 122 (1967); O. Lutz, ibid. A 25, 440 (1967); Z. Naturforsch. A 23, 1202 (1968).
- [43] C. Deverell, R. E. Richards, Mol. Phys. 10, 551 (1966).
- [44] P. Schuster, W. Jakubetz, W. Marius, Top. Curr. Chem. 60, 1 (1975).
- [45] H. Kistenmacher, H. Popkie, E. Clementi, J. Chem. Phys. 61, 799 (1974).
- [46] I. Dzidic, P. Kebarle, J. Phys. Chem. 74, 1475 (1970).
- [47] U. Mayer, V. Gutmann, Struct. Bonding 12, 113 (1972).

- [48] V. Gutmann: Chemische Funktionslehre. Springer, Wien 1972, S. 65ff.
- [49] D. H. Haynes, B. C. Pressman, A. Kowalsky, *Biochemistry* 10, 852 (1971).
- [50] J. P. Kintzinger, J. M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.* 96, 3313 (1974).
- [51] A. L. Van Geet, G. J. Templeman, *Anal. Chem.* 47, 1448 (1975).
- [52] H. S. Kielman, Doctoral Dissertation, Rijksuniversiteit te Leiden 1975, p. 70.
- [53] L. Herwats, P. Laszlo, P. Genard, *Nouv. J. Chim.* 1, 173 (1977).
- [54] L. Herwats, P. Laszlo, unveröffentlichte Beobachtungen.
- [55] Vgl. A. C. Plausch, R. R. Sharp, *J. Am. Chem. Soc.* 98, 7973 (1976).
- [56] A. Abragam: The Principles of Nuclear Magnetism. Clarendon Press, Oxford 1961, Kap. 8.
- [57] G. R. Alms, D. R. Bauer, J. I. Brauman, R. Pecora, *J. Chem. Phys.* 58, 5570 (1973); 59, 5310 (1973); D. R. Bauer, J. I. Brauman, R. Pecora, *J. Am. Chem. Soc.* 96, 6840 (1974); D. R. Bauer, G. R. Alms, J. I. Brauman, R. Pecora, *J. Chem. Phys.* 61, 2255 (1974).
- [58] T. J. Chuang, K. B. Eisenthal, *Chem. Phys. Lett.* 11, 368 (1971).
- [59] D. J. Wilbur, J. Jonas, *J. Chem. Phys.* 62, 2800 (1975); J. Jonas, *Annu. Rev. Phys. Chem.* 26, 167 (1975); J. A. Akai, J. Jonas, *J. Solution Chem.* 5, 563 (1976); M. Fury, J. Jonas, *J. Chem. Phys.* 65, 2206 (1976).
- [60] B. M. Fung, T. W. McGaughey, *J. Chem. Phys.* 65, 2970 (1976).
- [61] P. Debye: Polar Molecules. Dover Press, New York 1972.
- [62] A. Gierer, K. Wirtz, *Z. Naturforsch.* A8, 532 (1953).
- [63] Y. K. Lee, J. Jonas, *J. Magn. Reson.* 5, 267 (1971); C. Hu, R. Zwanig, *J. Chem. Phys.* 60, 4354 (1974).
- [64] R. A. Robinson, R. H. Stokes: Electrolyte Solutions. Butterworths, London 1965.
- [65] C. Detellier, P. Laszlo, *Bull. Soc. Chim. Belg.* 84, 1087 (1975).
- [66] G. W. Canters, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 5230 (1972).
- [67] M. Eisenstadt, H. L. Friedman, *J. Chem. Phys.* 44, 1407 (1966).
- [68] M. H. Cohen, F. Reif, *Solid State Phys.* 5, 321 (1957).
- [69] R. M. Sternheimer, *Phys. Rev.* 146, 140 (1966).
- [70] E. A. C. Lucken: Nuclear Quadrupole Coupling Constants. Academic Press, New York 1969.
- [71] P. W. Langhoff, R. P. Hurst, *Phys. Rev.* 139 A, 1415 (1965).
- [72] C. A. Melendres, H. G. Hertz, *J. Chem. Phys.* 61, 4156 (1974).
- [73] H. Wennerström, G. Lindblom, B. Lindman, *Chem. Scr.* 6, 97 (1974).
- [74] H. G. Hertz, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* 77, 531 (1973).
- [75] G. Lindblom, H. Wennerström, B. Lindman in H. A. Resing, C. G. Wade: Magnetic Resonance in Colloid and Interface Science. ACS Symposium Series, American Chemical Society, Washington, D.C. 1976, Nr. 34, S. 372.
- [76] J. Itoh, Y. Yamagata, *J. Phys. Soc. Jpn.* 13, 1182 (1958).
- [77] O. Jardetzky, J. E. Wertz, *J. Am. Chem. Soc.* 82, 318 (1960).
- [78] H. G. Hertz, *Z. Elektrochem.* 65, 20 (1961).
- [79] H. G. Hertz, M. D. Zeidler, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* 67, 774 (1963).
- [80] H. G. Hertz, M. D. Zeidler, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* 68, 821 (1964).
- [81] R. E. Richards, B. A. Yorke, *Mol. Phys.* 6, 289 (1963).
- [82] R. A. Craig, R. E. Richards, *Trans. Faraday Soc.* 59, 1972 (1963).
- [83] H. G. Hertz, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* 67, 311 (1963).
- [84] A. I. Mishustin, Yu. M. Kessler, *J. Solution Chem.* 4, 779 (1975).
- [85] K. A. Valiev, *Sov. Phys.-JETP* 10, 77 (1960); 11, 883 (1961); K. A. Valiev, M. M. Zaripov, *J. Struct. Chem. (USSR)* 7, 47 (1966).
- [86] K. A. Valiev, B. M. Khabibullin, *Russ. J. Phys. Chem.* 35, 1118, 2265 (1961).
- [87] H. G. Hertz, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* 77, 531, 688 (1973).
- [88] H. G. Hertz, M. Holz, R. Klute, G. Stalidis, H. Versmold, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* 78, 24 (1974).
- [89] H. G. Hertz, M. Holz, G. Keller, H. Versmold, C. Yoon, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* 78, 493 (1974).
- [90] H. G. Hertz, M. Holz, *J. Phys. Chem.* 78, 1002 (1974).
- [91] H. G. Hertz, H. Weingartner, B. M. Rode, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* 79, 1190 (1975).
- [92] A. Geiger, H. G. Hertz, *Adv. Mol. Relaxation Processes* 9, 293 (1976).
- [93] P. S. Hubbard, *J. Chem. Phys.* 53, 985 (1970).
- [94] J. Andrasko, *J. Magn. Reson.* 16, 502 (1974).
- [95] F. W. Cope, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 54, 225 (1965).
- [96] F. W. Cope, *J. Gen. Physiol.* 50, 1353 (1967).
- [97] G. N. Ling, F. W. Cope, *Science* 163, 1335 (1969).
- [98] D. Martinez, A. A. Silvini, R. M. Stokes, *Biophys. J.* 9, 1256 (1969).
- [99] J. L. Czeisler, O. G. Fritz, Jr., T. J. Swift, *Biophys. J.* 10, 260 (1970).
- [100] F. W. Cope, *Biophys. J.* 10, 843 (1970).
- [101] G. S. Bystrou, G. I. Romanenko, N. I. Nikolaev, G. A. Grigor'eva, L. Atamanchuk, *Biofizika* 17, 623 (1972); *Biophysics (USSR)* 17, 649 (1972).
- [102] H. J. C. Yeh, F. J. Brinley, Jr., E. D. Becker, *Biophys. J.* 13, 56 (1973).
- [103] C. A. Rotunno, V. Kowaleski, M. Cereijido, *Biochim. Biophys. Acta* 135, 173 (1967).
- [104] I. L. Reisin, C. A. Rotunno, L. Korchs, V. Kowaleski, M. Cereijido, *Physiol. Chem. Phys.* 2, 171 (1970).
- [105] F. W. Cope, *Physiol. Chem. Phys.* 2, 545 (1970).
- [106] V. I. Ionov, R. K. Mazitov, N. A. Mal'tsev, *Tsitologiya* 10, 903 (1968).
- [107] J. L. Czeisler, T. J. Swift, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 204, 261 (1973).
- [108] M. Shporer, M. M. Civan, *Biophys. J.* 12, 114 (1972).
- [109] H. J. C. Berendsen, H. T. Edzes, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 204, 459 (1973).
- [110] H. T. Edzes, H. J. C. Berendsen, *Annu. Rev. Biophys. Bioeng.* 4, 265 (1975).
- [111] K. L. Craighead, P. Jones, R. G. Bryant, *J. Chem. Phys.* 63, 1586 (1975).
- [112] A. Paris, P. Laszlo in H. A. Resing, C. G. Wade: Magnetic Resonance in Colloid and Interface Science. ACS Symposium Series, American Chemical Society, Washington, D.C. 1976, Nr. 34, S. 418.
- [113] T. Imoto, K. Akasaka, H. Hatano, *Chem. Phys. Lett.* 32, 86 (1975).
- [114] G. D. J. Phillies, I. M. Asher, H. E. Stanley, *Science* 188, 1027 (1975).
- [115] F. A. Cotton, G. Wilkinson: Anorganische Chemie. 3. Aufl. Verlag Chemie, Weinheim 1974; Advanced Inorganic Chemistry. 3. Aufl. Interscience, New York 1972.
- [116] M. Dobler, J. D. Dunitz, P. Seiler, *Acta Crystallogr. B* 30, 2741 (1974).
- [117] M. A. Bush, M. R. Truter, *J. Chem. Soc. B* 1971, 1440.
- [118] M. Mercer, M. R. Truter, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 1973, 2215.
- [119] D. E. Fenton, M. Mercer, M. R. Truter, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 48, 10 (1972).
- [120] B. Metz, D. Moras, R. Weiss, *J. Chem. Soc. D* 1971, 444.
- [121] D. Moras, R. Weiss, *Acta Crystallogr. B* 29, 396 (1973).
- [122] C. Kappenstein, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1974, 89.
- [123] S. Broersma, *J. Chem. Phys.* 28, 1158 (1958).
- [124] J. C. Hindman, *J. Chem. Phys.* 36, 1000 (1962).
- [125] B. P. Fabricand, S. Goldberg, R. Lefter, S. G. Unger, *Mol. Phys.* 7, 425 (1964).
- [126] A. K. Covington, K. E. Newman, T. H. Lilley, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1* 69, 963, 973 (1973).
- [127] C. L. Briant, J. J. Burton, *J. Chem. Phys.* 64, 2888 (1976).
- [128] K. Heinzinger, P. C. Vogel, *Z. Naturforsch.* A31, 463 (1976).
- [129] E. Clementi, R. Barsotti, J. Fromm, R. O. Watts, *Theor. Chim. Acta* 43, 101 (1976).
- [130] E. Schaschel, M. C. Day, *J. Am. Chem. Soc.* 90, 503 (1968).
- [131] E. G. Höhn, J. A. Olander, M. C. Day, *J. Phys. Chem.* 73, 3880 (1969).
- [132] G. Clune, W. E. Waggoner, B. G. Cox, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1* 72, 1294 (1976).
- [133] A. T. Tsatsas, R. W. Stearns, W. M. Risey, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 5247 (1972).
- [134] W. Mártir, A. E. Alegria, G. R. Stevenson, *J. Am. Chem. Soc.* 98, 7955 (1976).
- [135] M. Y. Darensbourg, D. J. Darensbourg, D. Burns, D. A. Drew, *J. Am. Chem. Soc.* 98, 3127 (1976).
- [136] C. Carvajal, K. J. Tölle, J. Smid, M. Szwarc, *J. Am. Chem. Soc.* 87, 5548 (1965).
- [137] G. L. Hoytink, *Chem. Phys. Lett.* 31, 21 (1975).
- [138] C. Detellier, P. Laszlo, *Helv. Chim. Acta* 59, 1333 (1976).
- [139] R. H. Erlich, M. S. Greenberg, A. I. Popov, *Spectrochim. Acta* 29A, 543 (1973).
- [140] M. S. Greenberg, A. I. Popov, *Spectrochim. Acta* 31A, 697 (1975).
- [141] L. S. Frankel, T. R. Stengle, C. H. Langford, *Chem. Commun.* 1965, 393; L. S. Frankel, C. H. Langford, T. R. Stengle, *J. Phys. Chem.* 74, 1376 (1970).
- [142] A. I. Popov in J. F. Coetzee, C. D. Richtie: Solute-Solvent Interactions. Vol. 2. Marcel Dekker, New York 1976, Kap. 13, S. 271.
- [143] A. K. Covington, I. R. Lanthke, J. M. Thain, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1* 1974, 1869; A. K. Covington, J. M. Thain, *ibid.* 1974, 1879.
- [144] G. E. Maciel: Metal Nuclide Fourier Transform NMR Studies of Metal Ion Interactions. NATO Institute of Advances in NMR, Sicily, Sept. 1976; J. J. H. Ackerman, G. E. Maciel, noch unveröffentlicht.
- [145] C. Detellier, P. Laszlo in G. Mamantov: Spectroscopic and Electrochemical Characterization of Solute Species in Non Aqueous Solvents. Plenum Press, New York, im Druck.
- [146] E. M. Arnett, H. C. Ko, C. C. Chao, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 4776 (1972).
- [147] E. M. Arnett, H. C. Ko, R. J. Minas, *J. Phys. Chem.* 76, 2474 (1972).
- [148] C. Detellier, P. Laszlo, *Helv. Chim. Acta* 59, 1346 (1976).
- [149] A. M. Grotens, J. Smid, E. De Boer, *Chem. Commun.* 1971, 759.
- [150] M. Szwarc: Ions and Ion Pairs in Organic Reactions. Wiley, New York, Vol. 1, 1971; Vol. 2, 1974.
- [151] D. Nicholls, M. Szwarc, *J. Phys. Chem.* 71, 2727 (1967).
- [152] C. Detellier, P. Laszlo, *Bull. Soc. Chim. Belg.* 84, 1081 (1975).
- [153] W. J. De Witte, A. I. Popov, *J. Solution Chem.* 5, 231 (1976).
- [154] C. J. Pedersen, H. K. Frensdorff, *Angew. Chem.* 84, 16 (1972); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 11, 16 (1972); P. B. Chock, E. O. Titus, *Prog. Inorg. Chem.* 18, 287 (1973); S. G. A. McLauthlin, G. Szabo, S. Ciani, G. Eisenmann, *J. Membr. Biol.* 9, 3 (1972).
- [155] U. Takaki, T. E. Hogen Esch, J. Smid, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 6760 (1971); *J. Phys. Chem.* 76, 2152 (1972).
- [156] B. Lundgren, S. Claesson, M. Szwarc, *Chem. Scr.* 5, 60 (1974).
- [157] C. Cambillau, P. Sarthou, G. Bram, *Tetrahedron Lett.* 1976, 281.
- [158] A. I. Kuris, N. K. Genkina, A. Macias, I. P. Beletskaya, O. A. Reutov, *Tetrahedron* 27, 4777 (1971).

- [159] G. Bram, C. Cambillau, A. Cornélis, J. Corset, P. Laszlo, noch unveröffentlicht.
- [160] A. Brändström, *Acta Chem. Scand. B* 30, 203 (1976).
- [161] F. Guibé, G. Bram, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1975, 933.
- [162] T. L. James, J. H. Noggle, *Anal. Biochem.* 49, 208 (1972).
- [163] P. Laszlo: *Leçons de Chimie*. Hermann, Paris 1974, Vol. 3, S. 154.
- [164] D. Midgley, *Chem. Soc. Rev.* 4, 549 (1975).
- [165] M. F. Froix, E. Price, *J. Chem. Phys.* 56, 6050 (1972).
- [166] G. A. Rechnitz, S. B. Zamochnick, *J. Am. Chem. Soc.* 86, 2953 (1964).
- [167] M. Eisenstadt, H. L. Friedman, *J. Chem. Phys.* 46, 2182 (1967).
- [168] T. L. James, J. H. Noggle, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 3424 (1969).
- [169] S. J. Angyal, K. P. Davies, *Chem. Commun.* 1971, 500.
- [170] S. J. Angyal, *Aust. J. Chem.* 25, 1957 (1972).
- [171] S. J. Angyal, *Adv. Chem. Ser.* 117, 106 (1973); *Pure Appl. Chem.* 35, 131 (1973); *Tetrahedron* 30, 1965 (1974).
- [172] J. Andrasko, S. Forsén, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 52, 233 (1973).
- [173] C. Detellier, J. Grandjean, P. Laszlo, *J. Am. Chem. Soc.* 98, 3375 (1976).
- [174] J. Grandjean, P. Laszlo, *Helv. Chim. Acta* 60, 259 (1977).
- [175] S. Forsén, V. Lindman, *Chem. Br.* 14, 29 (1978).
- [176] J. W. Lyons, L. Kotin, *J. Am. Chem. Soc.* 87, 1670 (1965).
- [177] U. P. Strauss, Y. P. Leung, *J. Am. Chem. Soc.* 87, 1476 (1965).
- [178] G. Felsenfeld, H. T. Miles, *Annu. Rev. Biochem.* 36, 407 (1967).
- [179] P. Spegt, G. Weill, *Biophys. Chem.* 4, 143 (1976).
- [180] H. S. Kielman, J. C. Leyte, *J. Phys. Chem.* 77, 1593 (1973).
- [181] H. S. Kielman, Thesis, Leiden 1975.
- [182] J. J. van der Klink, L. H. Zuiderweg, J. C. Leyte, *J. Chem. Phys.* 60, 2391 (1974).
- [183] G. S. Manning, *J. Chem. Phys.* 62, 748 (1975).
- [184] G. S. Manning, *J. Chem. Phys.* 51, 924, 3249 (1969).
- [185] G. S. Manning, *Annu. Rev. Phys. Chem.* 23, 117 (1972).
- [186] G. S. Manning, *Biopolymers* 11, 937 (1972).
- [187] H. S. Kielman, J. M. A. M. van der Hoeven, J. C. Leyte, *Biophys. Chem.* 4, 103 (1976).
- [188] J. J. van der Klink, D. Y. H. Prins, S. Zwolle, F. van der Touw, J. C. Leyte, *Chem. Phys. Lett.* 32, 287 (1975).
- [189] T. L. James, J. H. Noggle, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 62, 644 (1969).
- [190] J. Reuben, M. Shporer, E. J. Gabbay, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 72, 245 (1975).
- [191] J. Reuben in B. Pullman, N. Goldblum: *Metal-Ligand Interactions in Organic Chemistry and Biochemistry*. Reidel, Dordrecht 1977, Vol. 2, S. 325.
- [192] D. J. Nelson, S. J. Opella, O. Jardetzky, *Biochemistry* 15, 5552 (1976).
- [193] J. Grandjean, P. Laszlo, *Ch. Gerday, FEBS Lett.* 81, 376 (1977); J. Grandjean, P. Laszlo in P. Laszlo: *Protons and Ions in Fast Dynamic Phenomena*. Elsevier, Amsterdam, im Druck.
- [194] E. Shchori, J. Jagur-Grodzinski, M. Shporer, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 7133 (1971).
- [195] E. Shchori, J. Jagur-Grodzinski, M. Shporer, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 3842 (1973).
- [196] J. M. Lehn, J. P. Sauvage, B. Dietrich, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 2916 (1970).
- [197] J. M. Ceraso, J. L. Dye, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 4432 (1973).
- [198] C. Detellier, P. Laszlo, A. Paris, noch unveröffentlicht.
- [199] J. E. Sulston, R. Lohrmann, L. E. Orgel, H. T. Miles, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 60, 409 (1968); B. J. Weimann, R. Lohrmann, L. E. Orgel, H. Schneider-Bernloehr, J. E. Sulston, *Science* 161, 387 (1968); L. E. Orgel, *J. Mol. Biol.* 38, 381 (1968).
- [200] G. Lindblom, *Acta Chem. Scand.* 25, 2767 (1971).
- [201] D. M. Chen, L. W. Reeves, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 4384 (1972).
- [202] M. H. Cohen, F. Reif, *Solid State Phys.* 5, 321 (1962).
- [203] H. Wennerström, G. Lindblom, B. Lindman, *Chem. Scr.* 6, 97 (1974).
- [204] G. Lindblom, N. O. Persson, B. Lindman, G. Arvidson, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* 78, 955 (1974).
- [205] N. O. Persson, G. Lindblom, B. Lindman, G. Arvidson, *Chem. Phys. Lipids* 12, 261 (1974).
- [206] G. Lindblom, N. O. Persson, G. Arvidson, *Adv. Chem. Ser.* 152, 121 (1975).
- [207] H. Gustavsson, B. Lindman in E. Wolfram: *Proc. Int. Conf. Colloid and Surface Sci.*, Budapest 1975. Akadémiai Kiadó, Budapest 1975, S. 625.
- [208] G. Lindblom, B. Lindman, G. J. T. Tiddy, *Acta Chem. Scand.* A29, 876 (1975).
- [209] J. B. Rosenholm, B. Lindman, *J. Colloid Interface Sci.* 57, 362 (1975).
- [210] D. M. Chen, K. Radley, L. W. Reeves, *J. Am. Chem. Soc.* 96, 5251 (1974).
- [211] H. Gustavsson, B. Lindman, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1973, 93.
- [212] H. Gustavsson, B. Lindman, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 3923 (1975).
- [213] G. Lindblom, H. Wennerström, B. Lindman, *J. Magn. Reson.* 23, 177 (1976).
- [214] M. Goldsmith, R. Damadian, *Physiol. Chem. Phys.* 7, 263 (1975).
- [215] H. Pfeifer in P. Diehl: *NMR - Basic Principles and Progress*. Springer, Berlin 1972, Vol. 7, S. 53.
- [216] J. R. Huizinga, P. F. Grieger, F. T. Wall, *J. Am. Chem. Soc.* 72, 4234 (1950).
- [217] H. Ackerman, *Z. Physik* 194, 253 (1966).
- [218] M. Baumann et al., *Z. Physik* 194, 270 (1966).
- [219] K. Lee, W. Anderson: *Table of Nuclear Properties*. Varian Associates, Palo Alto, Calif. 1967.
- [220] M. Baumann, *Z. Naturforsch.* A23, 620 (1968).
- [221] D. Schoenberger, D. Zimmermann, *Z. Physik* 216, 172 (1968).
- [222] R. M. Sternheimer, R. F. Peierls, *Phys. Rev. A* 3, 837 (1971).
- [223] S. Gorfman et al., *Phys. Rev. A* 11, 758 (1975).
- [224] J. A. Glasel, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 375 (1970).
- [225] O. W. Langhoff, R. P. Hurst, *Phys. Rev.* 139 A, 1415 (1965).

ZUSCHRIFTEN

Zuschriften sind kurze vorläufige Berichte über Forschungsergebnisse aus allen Gebieten der Chemie. Vom Inhalt der Arbeiten muß zu erwarten sein, daß er aufgrund seiner Bedeutung, Neuartigkeit oder weiten Anwendbarkeit bei sehr vielen Chemikern allgemeine Beachtung finden wird. Autoren von Zuschriften werden gebeten, bei Einsendung ihrer Manuskripte der Redaktion mitzuteilen, welche Gründe in diesem Sinne für eine vorzügliche Veröffentlichung sprechen. Die gleichen Gründe sollen im Manuskript deutlich zum Ausdruck kommen. Manuskripte, von denen sich bei eingehender Beratung in der Redaktion und mit auswärtigen Gutachtern herausstellt, daß sie diesen Voraussetzungen nicht entsprechen, werden den Autoren mit der Bitte zurückgesandt, sie in einer Spezialzeitschrift erscheinen zu lassen, die sich direkt an den Fachmann des behandelten Gebietes wendet.

Neues Verfahren zur selektiven Aktivierung von Amino-, Hydroxy- und Mercaptocarbonsäuren an der Carboxygruppe: Darstellung von Thiol- und Selenolestern

Von Hans-Joachim Gais und Thomas Lied^[*]

Syntheseziele auf dem Makrolidgebiet brachten uns auf die Suche nach neuen, sehr milden Methoden breiter Anwendbarkeit zur chemoselektiven Aktivierung von Polyhydroxycarbonsäuren – einer Schlüsselreaktion für die Lactonisierung von Makrolid-Secosäuren. Wir berichten hier über ein solches Verfahren zur Aktivierung von Amino-, Hydroxy- und Mercaptocarbonsäuren durch Umwandlung in aktivierte Enolester (4) mit 4-Dimethylamino-3-buten-2-on (1)^[1] und deren Verwendung als Acylüberträger zur Synthese von Thiol- (5) und Selenolestern (6).

Das durch Umsetzung von 4-Dimethylamino-3-buten-2-on^[2] mit Brom und HBr-Eliminierung leicht zugängliche Ace-

[*] Dr. H.-J. Gais, cand. chem. T. Lied
Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule
Petersenstraße 22, D-6100 Darmstadt