

- [17] a) J. D. Ayala, L. B. Zinner, G. Vicentini, A. Del Pra, G. Bomberieri, *Inorg. Chim. Acta* **1993**, *211*, 161–166. b) J. M. Harrowfield, L. Weimin, B. W. Skelton, A. H. White, *Aust. J. Chem.* **1994**, *47*, 321–337.
- [18] **2a** wurde viermal und **2b** zweimal hergestellt. Die Gitterkonstanten der erhaltenen Kristalle wurden durch Einkristall-Röntgenstrukturanalyse bestimmt und waren in beiden Fällen jeweils gleich.
- [19] Allgemeines zu den Kristallstrukturanalysen: Datensammlung auf einem STOE-IPDS-Diffraktometer, Strukturlösung mit Patterson-Methoden (SHELXS-86 und SHELXL-93). Die kristallographischen Daten (ohne Strukturaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no.“ CCDC-134394 (**1a**), -134395 (**1b**), -136363 (**2a**) und 134397 (**2b**) beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

Molekulare Erkennung von Kohlenhydraten durch künstliche Polypyridin- und Polypyrimidinrezeptoren**

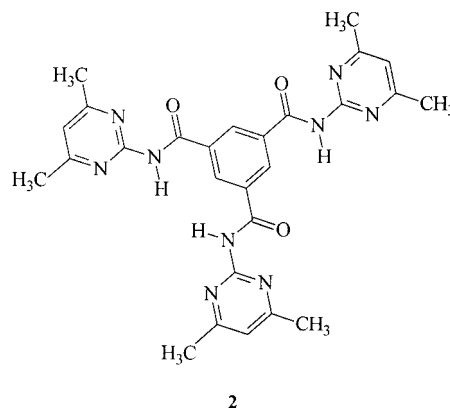
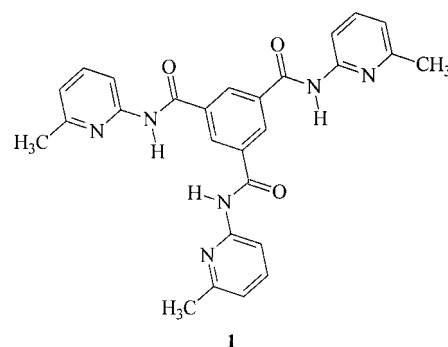
Monika Mazik,* Heinz Bandmann und Willi Sicking

Die molekulare Erkennung von Kohlenhydraten ist eine besondere Herausforderung für die supramolekulare Chemie.^[1a] Dies liegt einerseits an der dreidimensionalen Komplexität der Kohlenhydrat-Strukturen und andererseits an der Schlüsselrolle, die die Kohlenhydrate in einer Vielzahl von biologischen Prozessen spielen.^[1b] Röntgenstrukturanalysen von Kohlenhydrat-Protein-Komplexen ergaben, dass die Wasserstoffbrücken zwischen den Hydroxygruppen sowie zwischen dem Ring-Sauerstoffatom der Zuckermoleküle und polaren Gruppen der Proteine die Hauptfaktoren sind, die die Spezifität und die Affinität der Protein-Kohlenhydrat-Wechselwirkungen bestimmen.^[2] Weiterhin beeinflussen die Stapelwechselwirkungen zwischen CH-Einheiten des Zuckers und den Seitenketten von aromatischen Aminosäuren, z. B. die Indol- oder Phenolringe von Trp bzw. Tyr, die Stabilität von Protein-Kohlenhydrat-Komplexen.

Die Nachahmung dieser Wechselwirkungen könnte zu effektiven künstlichen Rezeptoren führen, die eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung von biorelevanten Materialien spielen sollten. Systematische biomimetische Studien mit synthetischen Rezeptoren sollten zu einem besseren Verständnis der Erkennung von Kohlenhydraten in biologischen Prozessen führen. Trotz intensiver Bemühungen zur Entwick-

lung von künstlichen Kohlenhydratrezeptoren^[3–5] gibt es bisher nur wenige über Wasserstoffbrücken bindende Wirtmoleküle für Kohlenhydrate, die in organischen Lösungsmitteln wirksam sind. Die meisten der beschriebenen Kohlenhydratrezeptoren haben eine makrocyclische Struktur, sind nur durch mehrstufige Synthesen zugänglich und weisen oft, obwohl sie über mehrere Bindungsstellen verfügen, nur eine zweidimensionale Erkennung des Substrats auf.^[6]

Wir beschreiben hier die Erkennung und Bindung von Monosacchariden durch die einfachen acyclischen Rezeptoren **1** und **2**. Diese enthalten drei Pyridinamid- oder Pyrimi-



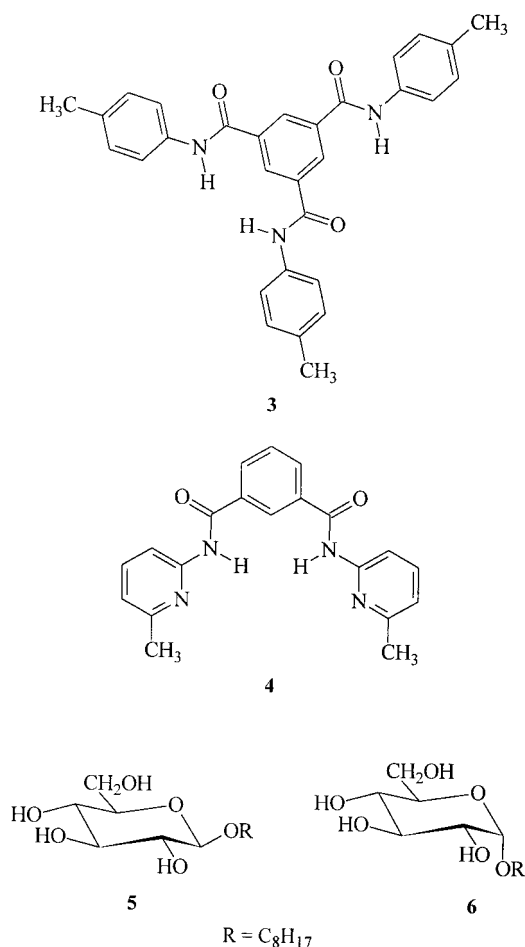
dinamid-Untereinheiten, die über einen Phenylspacer verbunden sind. Trotz der acyclischen Struktur dieser Wirtmoleküle können sie Monosaccharide effektiv binden. Dieser Typ von Wirtmolekül enthält sowohl Positionen, die Wasserstoffbrücken bilden können, als auch π -Bindungen, die Stapelwechselwirkungen ermöglichen. Dadurch sollten diese Rezeptorverbindungen zur dreidimensionalen Erkennung von Zuckermolekülen befähigt sein.

Als Ausgangspunkt für das Design von Monosaccharidrezeptoren haben wir die Eignung von Polypyridin- und Polypyrimidinrezeptoren für die Erkennung von Glucopyranosiden untersucht. Zusätzlich wurden vergleichende Komplexbildungsstudien mit den Wirten **3** und **4** durchgeführt. Um die Erkennungsfähigkeit dieser Rezeptoren gegenüber Glucopyranosiden in aprotischen Lösungsmitteln wie Chloroform zu bestimmen, wurden die Octylderivate **5** und **6** ausgewählt. Die Verbindungen **1–3** wurden aus Benzol-1,3,5-tricarbonsäuretrichlorid und 2-Amino-6-methyl-pyridin,^[7] 2-Amino-4,6-dimethyl-pyrimidin bzw. *p*-Toluidin hergestellt; **4** wurde durch Umsetzung von Isophthalsäuredichlorid mit 2-Amino-6-methylpyridin synthetisiert.^[8, 9]

[*] Dr. M. Mazik, Dipl.-Ing. H. Bandmann, Dipl.-Ing. W. Sicking
Institut für Organische Chemie der Universität Essen
Universitätsstraße 5, 45117 Essen (Deutschland)
Fax: (+49) 201-1834259
E-mail: monika.mazik@oc1.orgchem.uni-essen.de

[**] M.M. bedankt sich beim Ministerium für Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen für die Unterstützung durch ein Lise-Meitner-Stipendium. Wir bedanken uns bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die finanzielle Unterstützung (SFB 452).

Die Wechselwirkungen zwischen den Wirten **1–4** und Glucopyranosiden wurden ^1H -NMR-spektroskopisch untersucht. Die Komplexierung von Glucopyranosiden durch die Rezeptoren **1** und **2** (ausgewählte Daten siehe Tabelle 1) war in den NMR-Spektren durch eine deutliche Tieffeldverschie-



bung der Amidprotonensignale des Rezeptors ($\Delta\delta = 0.7$) und durch eine Hochfeldverschiebung der Arensignale zu erkennen. Die Tieffeldverschiebung spiegelt die Bildung eines über Wasserstoffbrücken gebundenen Komplexes wider, und die Hochfeldverschiebung kann man den Stapelwechselwirkun-

gen zwischen aromatischen Gruppen des Rezeptors und dem Glucopyranosidring zuordnen. Die Bildung eines Komplexes von **5** und **1** wird auch während der Zugabe von festem *n*-Octyl- β -D-glucopyranosid in eine Suspension von **1** in CDCl_3 sichtbar, da die Zugabe des Zuckers zu einer schnellen Auflösung des Rezeptors unter Bildung einer klaren Lösung führt.

Die Bindungskonstanten wurden in Chloroform bei 25°C durch NMR-Titrationsexperimente bestimmt. Die Analyse der Titrationsdaten erfolgte durch nichtlineare Regression mit dem Programm Hostest 5.6.^[10] Alle Bindungsexperimente weisen unter Verwendung der Ratio-Methode auf eine 1:1-Stöchiometrie hin.^[11] Das α -Glucopyranosid **6** zeigt eine kleinere Affinität gegenüber **1** als das β -Anomer **5**.

Eine mögliche Struktur des Komplexes von **1** und **5** liefern Molecular-Modeling-Studien, die zum einen auf die Bildung von sechs Wasserstoffbrücken (drei Amid-NH-OH- und drei Pyr-N-HO-Wasserstoffbrücken) und zum anderen auf Stapelwechselwirkungen zwischen dem Pyranosidring und dem zentralen Phenylring hinweisen. Alle OH-Gruppen von **5** nehmen an der Bildung von Wasserstoffbrücken teil, die CH_2OH -Gruppe an kooperativen Wasserstoffbrücken (Abbildung 1).

Die Existenz dieser Wasserstoffbrücken und Stapelwechselwirkungen wurde auch durch die NMR-Daten bestätigt (Tieffeldverschiebung von NH-Signalen, Hochfeldverschiebung von Arensignalen des Rezeptors). Die Bindungskonstante für den Komplex von **5** und **1** wurde zu 8700 M^{-1} ($-\Delta G_{298} = 22.47\text{ kJ mol}^{-1}$) bestimmt, die für den Komplex von **6** und **1** zu 4000 M^{-1} ($-\Delta G_{298} = 20.54\text{ kJ mol}^{-1}$).

Der Ersatz der Pyridin- durch eine Pyrimidingruppe in der Rezeptorstruktur führt zu größeren Bindungskonstanten sowohl für das β - als auch für das α -Anomer. Dabei ist anders als bei **1** eine ähnliche Affinität des Wirtes **2** gegenüber den beiden Anomeren zu beobachten.

Der Rezeptor **2** bindet **5** und **6** mit einem K_a -Wert von 13700 M^{-1} ($-\Delta G_{298} = 23.60\text{ kJ mol}^{-1}$) bzw. 12500 M^{-1} ($-\Delta G_{298} = 23.37\text{ kJ mol}^{-1}$). Um die Bedeutung der Anwesenheit der Pyridin-Stickstoffatome in der Rezeptorstruktur zu testen, wurde die Verbindung **3** hergestellt. Diese Verbindung ist im Unterschied zu **1** wenig löslich in Chloroform und konnte auch nicht in Gegenwart von höheren Konzentrationen des Octylglucopyranosids in Lösung gebracht werden. Dies spricht für eine schwache Bindung zwischen **5** und **3**.

Diese Ergebnisse weisen auf den großen Einfluss der Stickstoffatome in der Struktur **1** auf die Bindungsaffinität hin. Die Resultate zeigen zudem, dass die Wasserstoffbrücken zwischen Amid-NH/Pyridin-N oder Pyrimidin-N des Rezeptors und den OH-Gruppen von **5** bzw. **6** in erster Linie für die Komplexierung in Chloroform verantwortlich sind. Da die Lage der ^1H -NMR-Signale der Methylprotonen von **1** und **2** und der Octylprotonen von **5** und **6** nahezu unverändert bleibt, ist es sehr unwahrscheinlich, dass diese Untereinheiten an der Stabilisierung der sich bildenden Komplexe teilnehmen.

Um die Bedeutung der Anwesenheit der drei Pyridinamid-Untereinheiten in dem Rezeptor zu testen, wurde die Verbindung **4** synthetisiert und deren Komplexierungsaffinität bestimmt. In CDCl_3 bildet der Rezeptor **4** einen 1:1-

Tabelle 1. Ausgewählte physikalische und spektroskopische Daten von **1** und **2**.

1 : Schmp. 253°C ; ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.48$ (s, 9H; $3 \times \text{CH}_3$), 6.95 (d, $J = 7.5\text{ Hz}$; 3H_{arom}), 7.66 (m; 3H_{arom}), 8.17 (d, $J = 7.9\text{ Hz}$; 3H_{arom}), 8.73 (s; 3H_{arom}), 8.91 (s, 3H; $3 \times \text{NH}$); ^{13}C -NMR (125 MHz): 163.36 (C=O), 157.07, 150.39, 138.87, 135.69, 129.24, 119.84, 111.09, 23.97 (CH_3); HR-MS: ber. für $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_3$: 480.1910, gef.: 480.1903
2 : Schmp. 188°C ; ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.40$ (s, 18H; $6 \times \text{CH}_3$), 6.76 (s, 3H_{arom}), 8.75 (s, 3H_{arom}), 9.34 (s, 3H; $3 \times \text{NH}$); ^{13}C -NMR (125 MHz): 168.41 (C=O), 163.72, 157.10, 135.55, 130.22, 116.37, 23.87 (CH_3); HR-MS: ber. für $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$: 525.2237, gef.: 525.2229

Komplex mit Octylglucopyranosid. Dies wurde mit der Ratio-Methode ermittelt. Die Komplexbildung von **4** und **5** bzw. **6** kann auch ^1H -NMR-spektroskopisch verfolgt werden. Die Amid-NH-Protonen weisen eine Tieffeldverschiebung nach Bindung der Gäste auf. Die Bindungskonstanten liegen bei 1100 und 460 M^{-1} ($-\Delta G_{298} = 17.35\text{ kJ mol}^{-1}$ und $-\Delta G_{298} = 15.19\text{ kJ mol}^{-1}$) für **5** bzw. **6**, d. h., die Wechselwirkungen über

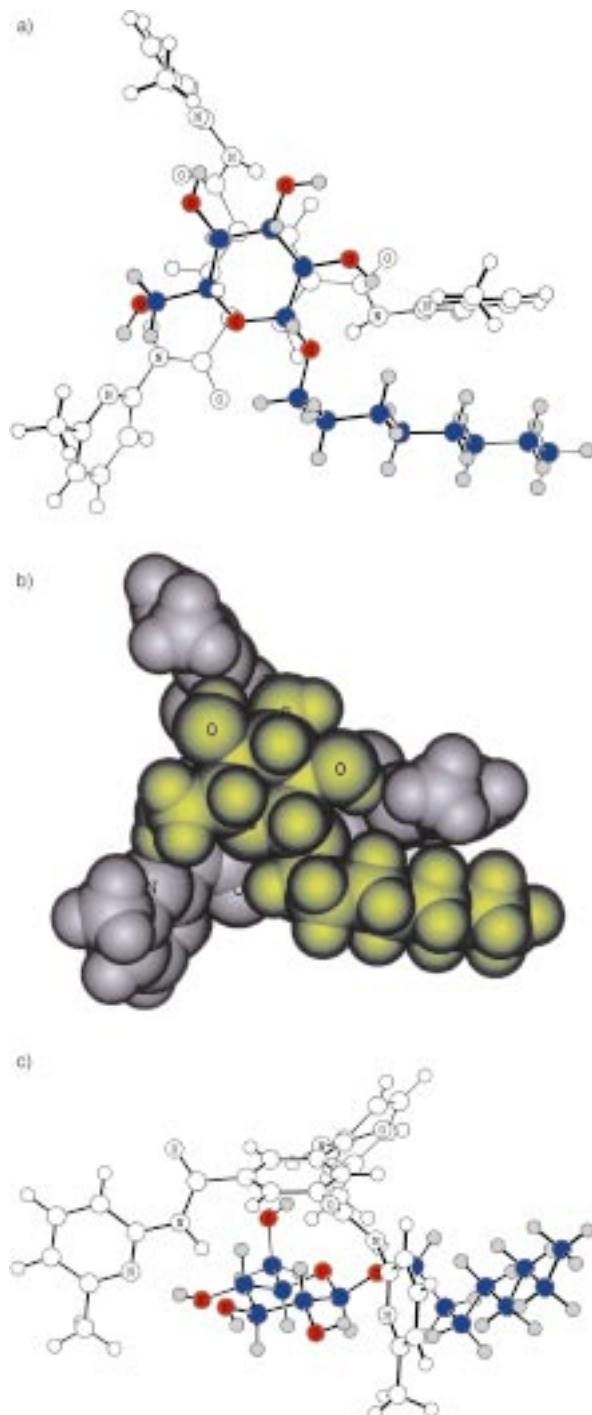


Abbildung 1. Energieminimierte Struktur des Komplexes von **1** und *n*-Octyl- β -D-glucopyranosid (Molecular Modeling mit MacroModel 5.0, Amber*-Kraftfeld). Gezeigt sind die intermolekularen Amid-NH-OH- und Pyr-N-HO-Wasserstoffbrücken (1.87–1.94 Å) und Stapelwechselwirkungen im Komplex. a) Ansicht von oben, b) dito als Kalottenmodell, c) Seitenansicht.

Wasserstoffbrücken mit dem Wirt **4**, der mehrere, aber dennoch zweidimensional aufgebaute Bindungsstellen bildet, sind weniger günstig als mit dem Wirt **1**.

Die besseren Rezeptoreigenschaften von **1** gegenüber Glucopyranosiden in Chloroform im Vergleich mit dem Wirt **4** werden zudem durch die stärkere Tieffeldverschiebung der untersuchten Amidprotonen von **1** während der Komplexbildung mit Pyranosiden gestützt ($\Delta\delta = 0.7$ gegenüber 0.2 für den Komplex mit **4**). Die kleineren Bindungskonstanten und die beobachteten ^1H -NMR-Verschiebungen spiegeln die Bedeutung der dreidimensionalen Erkennung wider.

Wir haben hiermit über Wasserstoffbrücken bindende Rezeptoren beschrieben, die effektiv für die Erkennung von Pyranosiden genutzt werden können. Die Ergebnisse demonstrieren, dass die Pyridinamid- und Pyrimidinamid-Einheiten als Wasserstoffbrücken-Motive für Monosaccharide geeignet sind.

Die Vorteile dieser Systeme sind a) die einfache und schnelle Synthese von kleinen Untereinheiten (uneffektive Makrocyclisierung ist nicht notwendig), b) die mögliche leichte Variierbarkeit der Struktur (Variation sowohl des Spacers als auch der heteroaromatischen Einheiten zur Beeinflussung der Selektivität des Rezeptors), c) die einfache Konstruktion von wasserlöslichen Wirtmolekülen (Einbau geeigneter Substituenten in den Spacer oder in die heteroaromatischen Einheiten) und d) die Eignung für die dreidimensionale Erkennung von Gastmolekülen.

Eingegangen am 15. September 1999 [Z14016]

- [1] a) A. P. Davis, R. S. Wareham, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3160–3179; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2978–2996; b) N. Sharon, H. Lis, *Science* **1989**, *246*, 227–234; N. Sharon, H. Lis, *Sci. Am.* **1993**, 268(1), 74–81.
- [2] R. U. Lemieux, *Chem. Soc. Rev.* **1989**, *18*, 347–374; F. A. Quiñocho, *Pure. Appl. Chem.* **1989**, *61*, 1293–1306; W. I. Weiss, K. Drickamer, *Annu. Rev. Biochem.* **1996**, *65*, 441–473.
- [3] a) Y. Aoyama, Y. Tanaka, S. Sugara, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5397–5404; b) K. Kobayashi, Y. Asakawa, Y. Kato, Y. Aoyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10307–10313; c) Y. Kikuchi, K. Kobayashi, Y. Aoyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1351–1358; d) Y. Aoyama, Y. Tanaka, H. Toi, H. Ogoshi, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 634–635; e) R. Yanagihara, Y. Aoyama, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9725–9728; f) M. Inouye, T. Miyake, M. Furusyo, H. Nakazumi, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12416–12425; g) M. Inouye, K. Takahashi, H. Nakazumi, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 341–345; h) R. P. Bonar-Law, A. P. Davis, B. A. Murray, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1497–1499; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *30*, 1407–1409; i) A. P. Davis, R. S. Wareham, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2397–2400; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2270–2273; j) J. Cuntze, L. Owens, V. Alcazar, P. Seiler, F. Diederich, *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 367–390; k) A. Bähr, A. S. Droz, M. Püntener, U. Neidlein, S. Anderson, P. Seiler, F. Diederich, *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 1931–1963; l) J. C. Morales, S. Penades, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 673–676; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 654–657; m) G. Das, A. D. Hamilton, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3675–3678; n) R. Liu, W. C. Still, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2573–2576; o) R. P. Bonar-Law, J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 259.
- [4] T. D. James, K. Sandanayake, S. Shinkai, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2039–2050; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1910–1922, zit. Lit.
- [5] Y. Aoyama in *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Vol. 2 (Hrsg.: J. L. Atwood, J. E. D. Davis, D. D. MacNicol, F. Vögtle), Pergamon, Oxford, **1996**, S. 279–307.

- [6] Die Rezeptoren, die an der dreidimensionalen Erkennung von Zuckermolekülen beteiligt sein können, sind z.B. in Lit. [3i, n, k] beschrieben.
- [7] B. König, O. Möller, P. Bubenitschek, P. G. Jones, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4291–4293.
- [8] J. Yang, E. Fan, S. J. Geib, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5314–5315; S. J. Geib, C. Vicent, E. Fan, A. D. Hamilton, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 83–85; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 119–121.
- [9] M. Mazik, D. Bläser, R. Boese, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12771–12782.
- [10] C. S. Wilcox, N. M. Glagovich, Program HOSTEST 5.6, University of Pittsburgh. Wir danken Professor C. S. Wilcox für den Zugang zu seinem HOSTEST-Programm.
- [11] H. Tsukube, H. Furuta, A. Odani, Y. Takeda, Y. Kudo, Y. Inoue, Y. Liu, H. Sakamoto, K. Kimura in *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Vol. 2 (Hrsg.: J. L. Atwood, J. E. D. Davis, D. D. MacNicol, F. Vögtle), Pergamon, Oxford, **1996**, S. 425–482.

Sequentielle nucleophile Substitution: eine effiziente Strategie zur Synthese von Substanzbibliotheken hoher Diversität an festen Trägern

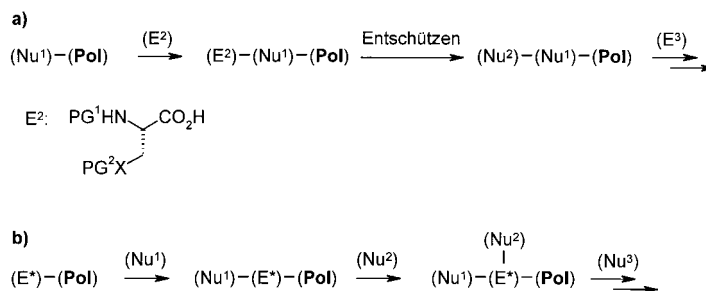
Florencio Zaragoza* und Henrik Stephensen

Die Festphasensynthese ermöglicht die automatisierte Paralleldurchführung mehrstufiger Synthesen und spielt daher in der Pharmaforschung eine herausragende Rolle.^[1] Wir berichten hier über eine neue Synthesestrategie, die es ermöglicht, in jeder Synthesestufe ein neues Diversitätselement einzuführen und ungeschützte, polyfunktionelle Reagentien direkt zu verwenden.

Festphasensynthesen sind nur dann für die Herstellung von Substanzbibliotheken geeignet, wenn sie auf Reagentien beruhen, die in großer Menge und mit einer Vielzahl verschiedener Strukturelemente leicht zugänglich sind. Für die Entdeckung neuer Wirkstoffe ist es besonders wichtig, dass die Produkte Strukturelemente enthalten, die zur reversiblen Bindung an Proteinen beitragen können (z.B. durch Wasserstoffbrückenbindungen, durch ionische Wechselwirkungen oder durch lipophile Wechselwirkungen).^[2] Zur effizienten Entwicklung neuer Synthesen für die Herstellung von Substanzbibliotheken muss zunächst geprüft werden, welche Typen von Reagentien käuflich sind und welche Reaktionen an nicht löslichen Trägern möglich sind. Eine solche Analyse ergibt, dass nur wenige Reagentientypen in

großer Vielfalt erhältlich sind und somit die Herstellung von Substanzbibliotheken hoher Diversität erlauben. Das größte Potential bieten Amine, Alkohole, Carbonsäuren und Thiole; weniger geeignet sind Reagentien mit zwei erforderlichen reaktiven Gruppen (Aminosäuren, Aminoalkohole, Halogenketone, Anthranilsäuren, 2-Iodphenole usw.), da nur relativ wenige dieser Reagentientypen käuflich sind.

Eine Analyse gängiger Reaktionen zeigt, dass Acylierungen oder andere elektrophile Umwandlungen trägergebundener Zwischenprodukte die Zahl möglicher Strukturelemente im Endprodukt stark einschränken. Amino- oder Hydroxygruppen müssen z.B. in der Regel geschützt werden, um deren Acylierung zu vermeiden (Schema 1). Partiell



Schema 1. a) Traditionelle Oligomersynthese (z.B. von Peptiden) durch sequentielle Acylierungen/Entschützungen. Seitenkettenschutz ist erforderlich; wenige Bausteine sind käuflich. b) Sequentielle nucleophile Substitution an einem trägergebundenen Polyelektrophil. Seitenkettenschutz ist nicht erforderlich; viele Bausteine sind käuflich. Nu: Nucleophil, E: Elektrophil, E*: Polyelektrophil, Pol: polymerer Träger, PG: Schutzgruppe.

geschützte, polyfunktionelle Reagentien sind jedoch teuer und nicht immer leicht zugänglich. Andererseits erfordert die Umsetzung von trägergebundenen Substraten mit nucleophilen Reagentien meistens keinen Schutz weiterer funktioneller Gruppen, und es ist daher möglich, nucleophile, polyfunktionelle Reagentien direkt in ungeschützter Form zu verwenden. Da die meisten unserer bevorzugten Reagentien (siehe oben) Nucleophile sind, erscheinen uns nucleophile Substitutionen für die Herstellung großer Substanzbibliotheken hoher Diversität als besonders geeignet. Optimal sollten sequentielle nucleophile Substitutionen an einem trägergebundenen Polyelektrophil sein, da dies die Einführung eines neuen Diversitätselementes auf jeder Synthesestufe erlaubt (Schema 1).^[3]

Zur Veranschaulichung des Konzeptes der sequentiellen nucleophilen Substitution stellen wir hier eine Festphasensynthese von 2-Thio-3-aminopropionsäurederivaten vor (Schema 2). Als Polyelektrophil verwendeten wir Wang-Harz oder ein trägergebundenes Amin acyliert wurde.^[4] Die Behandlung des so erhaltenen Harzes **1** mit einem Überschuss des Thiols R¹SH in Gegenwart von DIPEA führte nach glatter, zweifacher nucleophiler Substitution zur Zwischenverbindung **2**.^[5] Die Umsetzung von **2** mit einem Amin in Gegenwart von DBU führte zur Eliminierung eines Thiols und anschließender Michael-Addition des Amins.^[6]

Sowohl aromatische als auch aliphatische Thiole konnten mit Erfolg in dieser neuen Synthese verwendet werden.

[*] Dr. F. Zaragoza, H. Stephensen
Novo Nordisk A/S
Novo Nordisk Park, DK-2760 Måløv, Dänemark
Fax: (+45) 4466-3450
E-mail: flo@novo.dk

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.wiley-vch.de/home/angewandte/> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.