

Forschung, Wissenschaft

Komplexchemie von Molekülen mit hydrophilen und lipophilen Hohlräumen und Pseudohohlräumen*

Von Fritz Vögtle**

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität, Bonn (BRD)

Abstract

Molecules forming cavities suited for inclusion of ions or of neutral molecules are described: Open chain oligoethylene glycol ethers with and without rigid donor end groups are shown to complex alkali/alkaline earth metal ions and neutral molecules such as urea and thiourea. The formation of helical ligand conformations in the alkali metal ion complexes has been proven in solution and in the crystal. Novel donor geometries are also found in complexes of the decadentate open chain neutral ligands **9** and **54a**. Many armed open chain oligoethylene glycol ethers are able to embrace the cation by formation of a pseudocyclic endopolarophilic cavity. The properties of synthetic carrier molecules, of drug as well as dye crown ethers are discussed. Complexes between neutral molecules are described: six-armed octopus molecules form crystalline complexes with crown ethers and other organic molecules. The embedding of crown ethers, cryptands, coronates and cryptates into the γ -cyclodextrin cavity allows the formation of cascade complexes. Completely enclosed large rigid and flexible cavities with endopolarophilic and endohydrophobic areas for reception of neutral molecules have been synthesized. Finally, some general uses and possible applications of crown ethers and of other cavity-forming molecules are mentioned.

1. Einleitung: Molekulare Hohlräume und Pseudohohlräume

Warum interessieren Moleküle mit Hohlräumen? Was für die Cyclodextrine formuliert wurde [1], gilt allgemein für ein Gebiet, das mit den Kronenethern und Cryptanden erst begonnen haben dürfte:

“For decades, chemistry has been modeled on billiard ball reactions. However, the chemistry of the future will undoubtedly involve prior, probably stereospecific, complexing of reactants before reaction per se occurs. The *cyclodextrins* are the first organic compounds found that show the ability to *complex other organic* compounds. ... they do *catalyze* many organic reactions, in some ways *mimizing the action of enzymes*. Just as enzymes do not engage in *billiard ball chemistry*, the cyclodextrins do not ... The fact that enzymes can achieve such high rates of reaction indicates that prior complexing followed by reaction must be the *chemistry of the future*.”

More and more chemists and laboratories in many parts of the world are coming to this realization. This area of research is increasing in depth and breadth.” [1]

* Nach einem Vortrag beim Symposium über «Ionophore und Ionentransport durch Membranen» anlässlich der Frühjahrsversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft am 30.3.79 in Zürich. Eingegangen am 20. April 1979.

** Prof. Dr. F. Vögtle, Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität, Gerhard-Domagk-Strasse 1, D-5300 Bonn (BRD).

Die Tatsache, dass bis heute kein einziges neutrales Wirtsmolekül synthetisiert ist, das wie die Cyclodextrine zahlreiche lipophile Moleküle im Hohlraum aufnimmt, zeigt, wieviel es hier noch zu tun gibt.

Wie in Tabelle 1 zusammengestellt, sind mehrere Kombinationen der Eigenschaften von Hohlrauminnerem und Molekülperipherie denkbar: Die Cyclodextrine gehören zur Kategorie endolipophil/exopolarophil, Kronenether und Cryptanden zur dazu inversen Gruppe endopolarophil/exolipophil.

Tabelle 1: Eigenschaften intramolekularer Hohlräume nach innen und aussen

endo-	exo-	Beispiele
-lipophil	-lipophil	vielgliedrige Cycloalkane
-polarophil	-polarophil	-
-lipophil	-polarophil	Cyclodextrine
-polarophil	-lipophil	Kronenether, Cryptanden, acyclische Ionophore

Daneben sind auch (*intermolekulare*) Hohlräume zwischen einzelnen Wirtsmolekülen, z. B. Kanäle wie im Harnstoff-Wirtsgitter, zu berücksichtigen.

Wie das Beispiel der Naturstoffantibiotika Nigericin, Monensin usw. [2] zeigt, können auch *offenkettige* Polyether-Verbindungen sich um Kationen herumschlingen, d. h. einen (Pseudo-)Hohlraum ausbilden, und aufgrund der exolipophilen Komplexperipherie mit lipophilen Lösungsmitteln extrahiert werden bzw. durch Membranen hindurchwandern (Ionophore) [2a].

2. Hohlräume und Pseudohohlräume für Ionen

2.1. Konformationsänderungen bei der Komplexbildung

Zwei wichtige der oben angesprochenen Enzymeigenschaften, die *molekulare Erkennung* des Substrats und *Konformationsänderungen* bei der Bildung des Komplexes, lassen sich schon mit den simplen monocyclischen Hohlräumen der Neutralliganden **1** und **2** vom Kronenethertyp vereinfacht nachvollziehen. Während im **1**-Ba²⁺-Komplex das Metallion wie für Kronenetherkomplexe üblich annähernd coplanar zu allen sechs Donorzentren im Hohlraum eingebettet ist, liegt

beim Cu^{2+} -Komplex eine völlig andere, nichtebene Ligandkonformation vor (Abb. 1) [3]. Der Ligand **1** gibt eine stereochemisch eindeutig verschiedene Antwort bei der Wechselwirkung mit den beiden kugelförmigen Kationen unterschiedlichen Durchmessers (≈ 2.8 bzw. ≈ 1.5 Å) und HSAB-Typs.

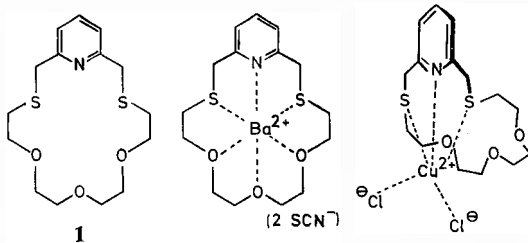


Abb. 1: Die verschiedene Stereochemie der Ba^{2+} - und Cu^{2+} -Komplexe des Liganden **1**.

Die Komplexbildung des Liganden **2**, dessen Benzyl- CH_2 -Protonen im ^1H -NMR-Spektrum als Singulett erscheinen (Abb. 2a), was für seine konformative Beweglichkeit spricht, führt, wie aus Abb. 2b zu ersehen ist [4], zu einer relativen Fixierung der Ligandkonformation, die sich in der Aufspaltung des CH_2 -Signals zum AB-System ausdrückt. Analoge Konformationsänderungen dürften auch an biologischen Membranen eine Rolle spielen.

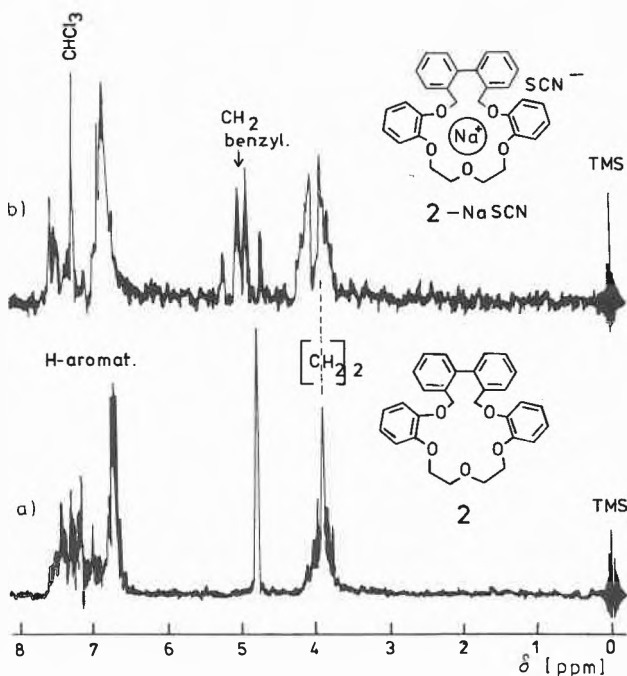


Abb. 2: Zur Fixierung der Ligandkonformation bei der Komplexbildung von **2** mit NaSCN : ^1H -NMR-Spektren (a) des freien Liganden **2**, (b) des 2-NaSCN -Komplexes (in CDCl_3).

Schwefel- anstelle von Ethersauerstoff-Donorzentren wie in **1** vermindern nach allgemeiner Erfahrung die Komplexbildung mit Alkalimetallkationen; auch der Ligand **2** dürfte wegen der Barriere zur Einebnung des

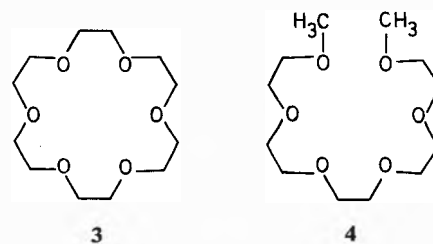
Ringsystems schwächer als [18]Krone-6 bzw. [15]-Krone-5 sein. Zu Beginn unserer Untersuchungen stellte sich die Frage, wie niedrig die Komplexkonstante eines Liganden sein darf, damit noch kristalline Alkali/Erdalkalikomplexe erhalten werden. Weisen offenkettige Oligoethylenglycolether noch die charakteristische Eigenschaft der Kronenether auf, kristalline Metallsalz-Komplexe zu bilden? Diese Frage drängt sich um so mehr auf, als es natürliche Antibiotika mit offenkettiger Polyetherstruktur gibt, die sich als Ionophore erwiesen haben, d.h. Ionen durch lipophile (Bio-)Membranen zu transportieren vermögen [2].

Wie im folgenden gezeigt werden soll, vermögen nicht-cyclische Neutralliganden vom Oligoethylenglycolether-Typ nicht nur kristalline stöchiometrische Alkali/Erdalkalisalz-Komplexe zu bilden, sondern auch andere Merkmale der Kronenether aufzuweisen, obwohl hier kein definierter Hohlraum ersichtlich ist [5]. Dies wird verständlich, wenn man die Bildung von nicht-cyclischen Pseudohöhlräumen annimmt, in die sich das Ion gleichfalls einlagern kann:

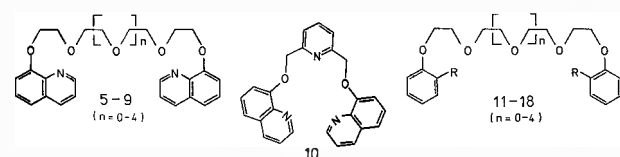
2.2. Nichtcyclische Polyether-Ionophore (Podanden)

2.2.1. Endgruppen-Einfluss

Vergleicht man [18]Krone-6 (**3**) mit Pentaglyme (**4**), so findet man, dass der offenkettige Hexaether eine um etwa 10^4 mal geringere Komplexkonstante für Kaliumionen aufweist. Von solchen nichtcyclischen Oligoethylenglycolethern waren daher bis vor kurzem nur einige Übergangsmetall-Komplexe, jedoch keine Alkali- und Erdalkalimetallkomplexe bekannt.



Durch Anhängen von starren donorhaltigen Endgruppen (vgl. Abb. 3) wird die Bildung kristalliner Kom-



Kristalline Komplexe mit		n = 1	R
KSCN	$\text{Co}(\text{SCN})_2$	11	OCH_3
NH_4SCN	$\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$	12	CHO
RbI	ZnI_2	13	NO_2
BaI_2	CdI_2	14	COOEt
AgNO_3	$\text{Hg}(\text{SCN})_2$	15	COOH
$\text{Pr}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$	$\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$	16	NH_2
$\text{Nd}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$		17	NHCOR
		18	OH

Abb. 3: «Nichtcyclische Kronenether»: Offenkettige Oligoethylenglycolether mit starren Donorendgruppen.

plexe stark gefördert; zahllose streng stöchiometrische Komplexe sind spielend erhältlich [5b].

Abb. 4 zeigt den Einfluss der Endgruppe auf die Komplexkonstante und die Selektivität in solchen offenkettigen Systemen am Beispiel der fünf Donorzentren enthaltenden Oligooxaethankette [6]. Bei sukzessivem Ersatz von Phenyl (in **19**) durch 8-Chinolyl nimmt die Komplexbildungskonstante stark zu, jedoch fällt die Selektivität für Kaliumionen ab.

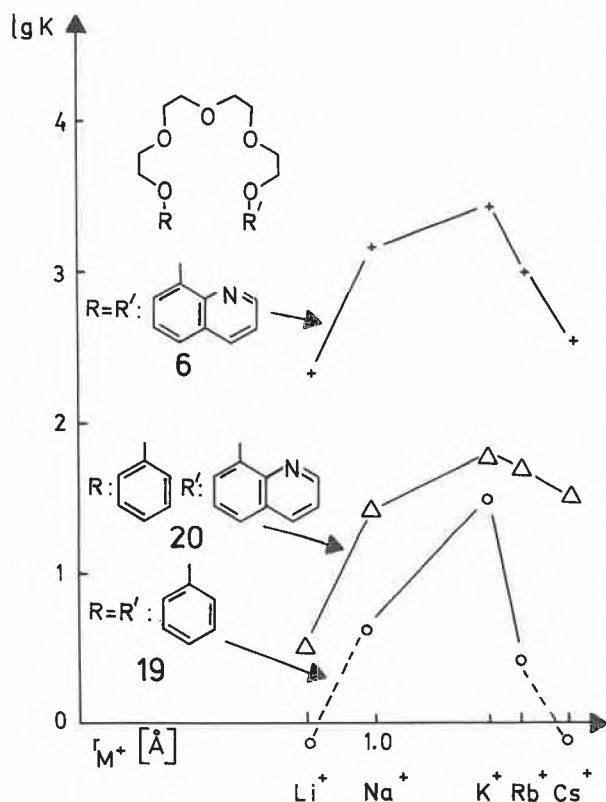
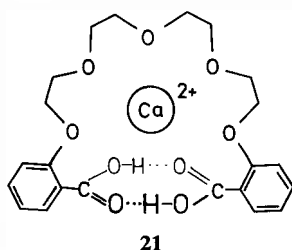


Abb. 4: Stabilitätskonstanten K und Selektivitäten offenkettiger Oligoether mit verschiedenen Endgruppen als Funktion der Ionenradien (in Methanol bei 298 K).

Von besonderem Interesse wegen der Analogie zu Naturstoffionophoren sind endständige Gruppen, die durch H-Brückenbindungen anziehende Wechselwirkungen ausüben. Hierzu gehören (pseudocyclische) Salicylsäureether, von denen leicht kristalline Komplexe, z.B. mit Calciumsalzen (vgl. **21**) erhalten werden können. Dabei fungiert der Ligand als Neutralverbindung, nicht als Anion.



21

¹H-NMR-Spektren der Alkali/Erdalkalisalzkomplexe solcher «offenkettigen Kronenether» lassen Schlüsse auf die Ligandkonformation im gelösten Komplex zu: Wie Abb. 5 zeigt, findet man beim Übergang von den sechs- und siebenzähligen Liganden **22**, **11** zu ihren Komplexen Hochfeldverschiebungen und Aufspaltungen der aromatischen Protonen, die auf eine Überlappung der Ligandendgruppen nach Umwickeln des Kations durch den Liganden hinweisen. Für den sechs-zähligen Liganden **22** sind Kaliumionen zu gross, als dass sich die Endgruppen noch übereinander stapeln können, jedoch kommt es bei dem längeren Liganden **11** auch bei diesem Kation noch zur Hochfeldverschiebung [7].

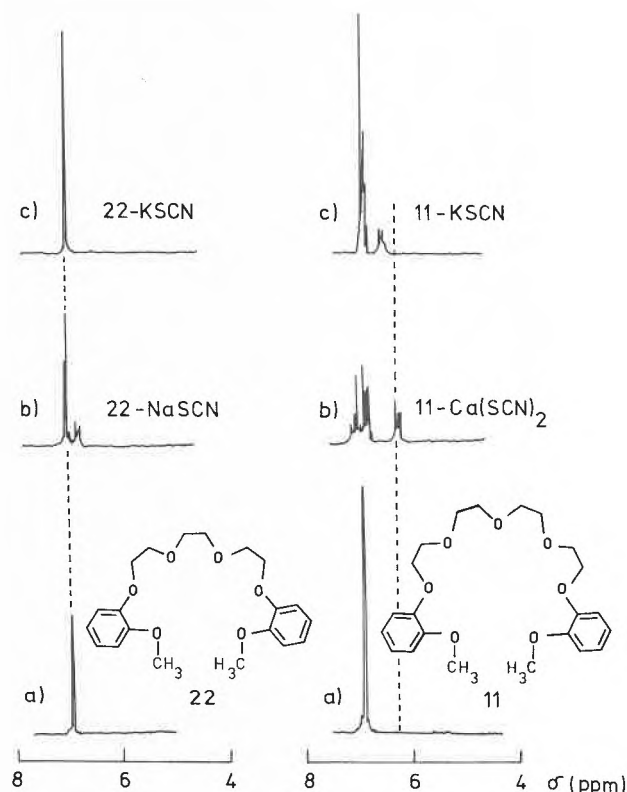


Abb. 5: ¹H-NMR-Absorption der sechs- und siebenzähligen offenkettigen Kronenether **22** und **11** (a) und ihrer Komplexe mit verschieden grossen Kationen (b, c). Gezeigt ist der Ausschnitt der aromatischen Protonen im Bereich δ = 4–8 ppm.

Die ¹H-NMR-Spektren der Komplexe des vergleichsweise starren Chinaldin-Liganden **23** sind temperaturabhängig, was auf die Umwandlung der (+)- und (-)-Helices ineinander zurückgeführt werden kann (vgl. Abb. 6). Die Komplexe mit kleineren Kationen scheinen starrer zu sein und führen schon bei höherer Temperatur zur Aufspaltung der (diastereotopen) CH₂-Protonen [8]. Auch diese spektroskopischen Befunde legen ein Umschlingen des Kations durch den offenkettigen Neutralliganden und eine helikale Ligandkonformation nahe.

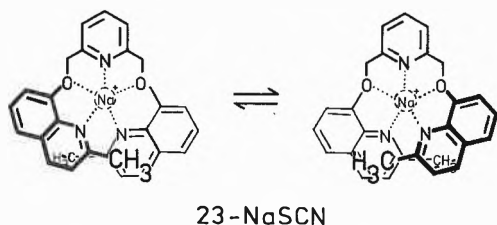


Abb. 6: (P) \rightleftharpoons (M)-Umwandlung der Ligandkonformation in den Komplexen offenkettiger Kronenether vom Typ 23.

^{23}Na -NMR-Spektren des Carbonsäureamid-Liganden **24** in Pyridin zeigen auch mit dem Kation als Sonde die Umwicklung des Na^+ -Ions durch den Liganden an [9a]; aus der Temperaturabhängigkeit der Signalthalbwertsbreiten $\nu_{1/2}$ resultieren die angegebenen thermodynamischen Daten (Abb. 7). Das Natriumion lässt sich durch andere zugesetzte Kationen und protische organische Verbindungen wie Harnstoff verdrängen. Untersuchungen über solche Konkurrenzreaktionen sind im Gange [9b].

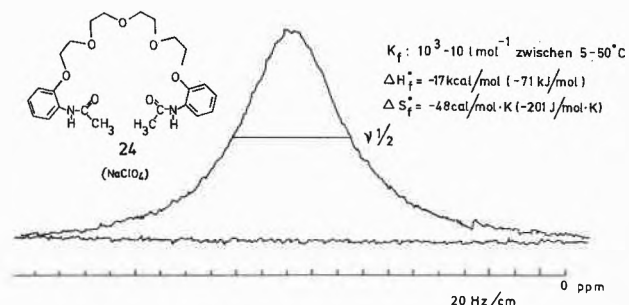


Abb. 7: ^{23}Na -Resonanzsignal des Natriumkomplexes des Liganden **24** in Pyridin; Komplexkonstante K_f , Komplexbildungs-Enthalpie und -Entropie.

Während die Komplexstabilität (ΔG°) bzw. die Komplexkonstanten der offenkettigen Liganden vom Typ **6**, **10** üblicherweise *enthalpischen* Ursprungs und mit *Entropieverlusten* verbunden sind [6], fällt der Ligand **15** mit Salicylsäure-Endgruppen aus der Reihe. ΔS und ΔH kompensieren sich zu einer vom Ionenradius nahezu unabhängigen ΔG -Kurve. Dies kann darauf zurückgeführt werden, dass die Kationen zwar zunächst erwartungsgemäss in den Hohlraum des Pseudocyclus eingepasst werden, jedoch die kleineren Lithiumionen sich im Anschluss daran in den Bereich der beiden Carboxylgruppen begeben [6].

Röntgenstrukturanalysen beweisen die *helikale* Konformation dieses offenkettigen Ligandtyps in den Komplexen. In Abb. 8 sind die RbI-Komplexe der siebenzähligen Chinolin- (**6**) und Chinaldinether (**25**) miteinander verglichen. Interessanterweise liegen im **6**-Komplex ein Chinolin-Stickstoff und die daran anknüpfenden vier Ethersauerstoffatome in einer Ebene, der zweite Oxochinolinring ist jedoch, wohl aus Gründen der gegenseitigen räumlichen Hinderung, aus dieser

Ebene herausgedreht [10]. Es liegt also eine abgelenkte Helix mit ebenem Teilbereich vor. Im Gegensatz dazu zeigt der Chinaldin-Pentaether **25** im Komplex keine planaren Bereiche, sondern ist kontinuierlich helikal gewunden. Dies kann dem grösseren sterischen Widerstand gegenüber einer ebenen Einlagerung des grossen Rb-Kations am 8-Oxychinaldin- verglichen mit dem 8-Oxychinolin-System zugeschrieben werden.

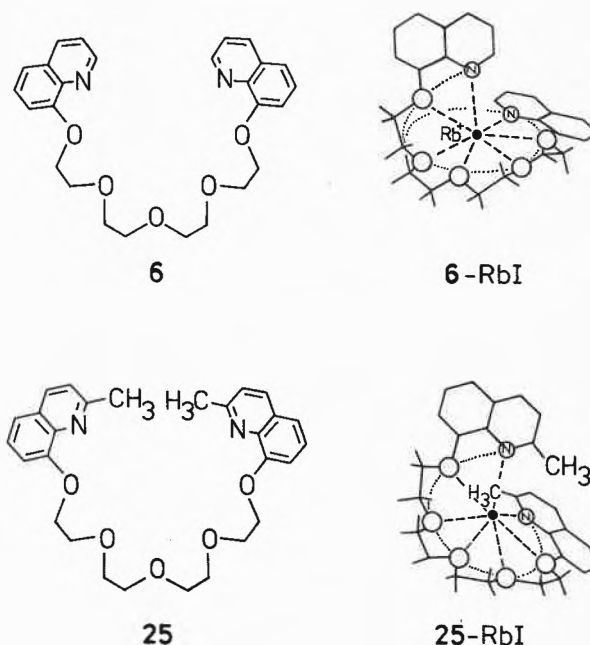


Abb. 8: Stereochemie der RbI-Komplexe der siebenzähligen offenkettigen Liganden **6** und **25** [10].

Alle sechs Donorzentren des Hexaethers **22** sind an der Komplexbildung des Natriumkations beteiligt (Abb. 9); auch dieser Ligand ist im Komplex helikal gewunden. Das Thiocyanat-Anion ist hier zusätzlich am Natriumion koordiniert [3].

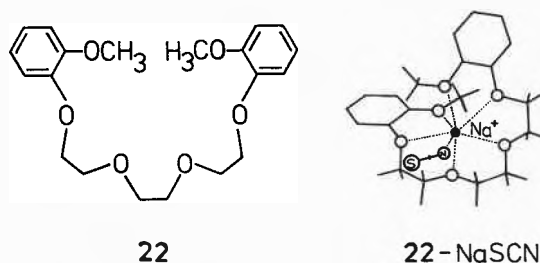


Abb. 9: Stereochemie des **22**-NaSCN-Komplexes.

Verringert man die Anzahl der Donorzentren wie in dem nur noch fünfzähligen Chinolintriether **26**, dann erhält man keine Überlappung der Endgruppen mehr und damit auch keine schraubenartige Windung des Liganden; der RbI-Komplex ist nahezu planar (Abb. 10); Iodidionen komplexieren mit [3].

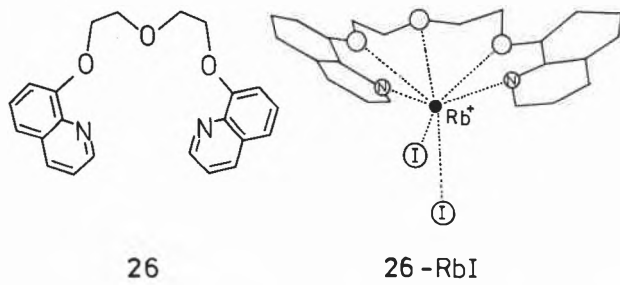


Abb. 10: Stereochemie des 26-RbI-Komplexes.

Eine besondere Komplexgeometrie zeigt der Säureamidligand **24**, dessen ^{23}Na -NMR-Spektrum oben erörtert wurde: Wie Abb. 11 zeigt, greifen die Carbonylgruppen des einen Liganden jeweils in die Komplexbildung des benachbarten anderen mit ein, so dass ein insgesamt polymerer Komplex entsteht, in dem auch die Thiocyanat-Anionen (über ein Wassermolekül) mitkomplexieren [3].

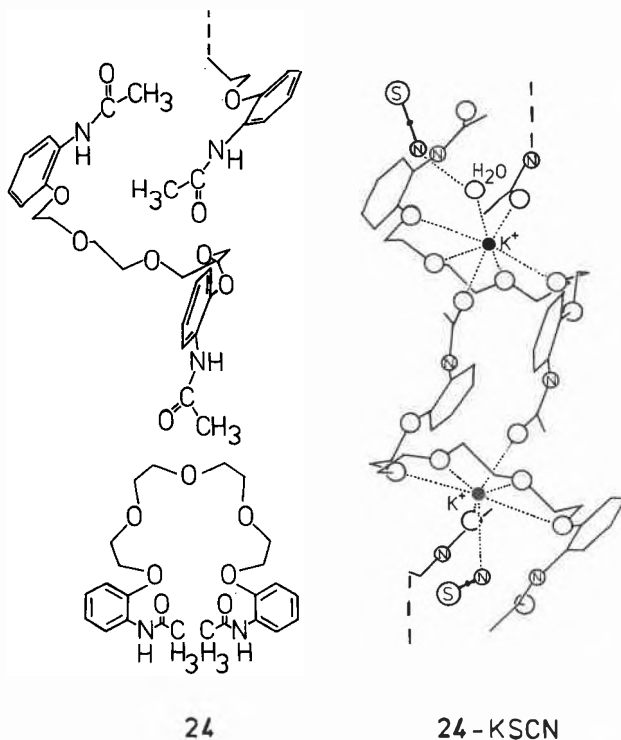
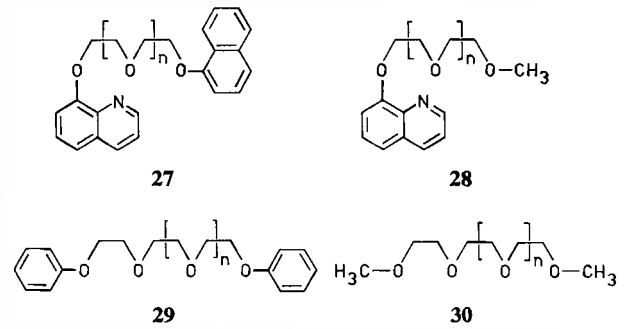


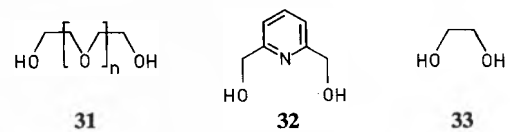
Abb. 11: Stereochemie des 24-KSCN-Komplexes. Die Formelzeichnung links oben verdeutlicht die Anordnung der Ligandmoleküle im polymeren Komplex.

2.2.2. Offenkettige Neutralliganden mit donorlosen Endgruppen

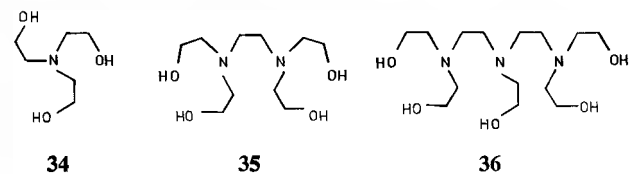
Da die offenkettigen Liganden der Typen **5–18** mit zwei Donorendgruppen sehr leicht kristalline Komplexe bildeten, prüften wir noch schwächer komplexierende offenkettige Polyether wie **27–30**. Voraussetzung für die Bildung kristallisierter Komplexe scheint zu sein, dass wenigstens vier Donorzentren (O, N) enthalten sind [11].



Ersetzt man die lipophilen Reste an den Kettenenden der Oligoether durch OH-Gruppen, dann ist diese Mindestzahl von Donorzentren zur Bildung kristallisierter Komplexe offenbar nicht mehr erforderlich. Die einfachen Oligoethylenglycole **31** und das Pyridindimethanol **32** liefern gleichfalls, etwa mit Ca - oder $\text{Ba}(\text{SCN})_2$, kristallisierte Komplexe. Möglicherweise führen Wasserstoffbrücken hier zu cyclischen bzw. pseudocyclischen Oligomeren mit kronenetherartiger Struktur [12].



Auch die mehrarmigen Oligohydroxy-Verbindungen Triethanolamin (**34**) und **35**, **36** bilden kristallisierte Komplexe [13], deren 1:1-Stöchiometrie plausibel ist, wenn angenommen wird, dass sich beispielsweise die fünf Arme des Liganden **36** um ein einzelnes Kation wie die Fangarme eines Tintenfisches herumschlingen.



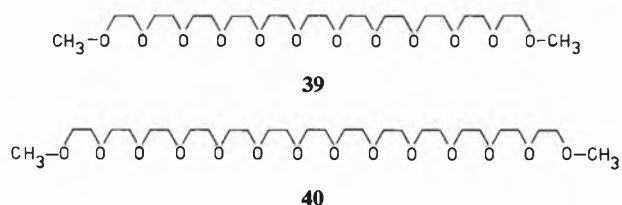
Selbst einfache Ester wie **37** führen, obgleich nur wenige Donorzentren vorhanden sind, zu ausgezeichnet kristallisierten Komplexen, z. B. mit $\text{Ba}(\text{SCN})_2$ [14].



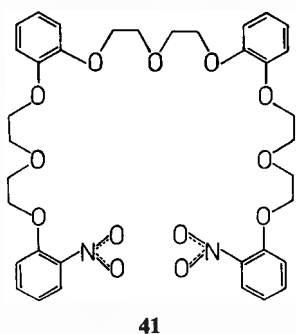
R	
a	CH_3
b	C_2H_5
c	CH_2CF_3
d	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$
e	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$
f	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$
g	C_6H_5
h	$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$

Verzichtet man auf die Polyetherbrücke und verknüpft die beiden Donorendgruppen nur mit einer Oligomethylenkette (vgl. 38), so gelingt auch hier noch, etwa mit NaClO_4 , die Darstellung definierter 1:1-Komplexe [15].

2.2.3. Besonders langkettige nichtcyclische Polyether
Multizählige lineare Polyether versprechen bisher nicht bekannte Komplexierungsgeometrien und sind auch von Interesse, weil sie evtl. mehrfach gewundene Helices ausbilden und aufgrund ihrer Länge u. U. Biomembrandoppelschichten durchstechen könnten. Es ist auch vorstellbar, dass endopolarophile Kanäle aus mehreren solchen langkettigen Oligoethylenglycolen gebildet werden, innerhalb derer Kationen durch Lipidmembranen hindurch gelangen können. Die $\text{Ba}(\text{SCN})_2$ -Komplexe der Undeca- und Tridecaglyme 39, 40 sind nur schwierig kristallin zu erhalten, obwohl die Liganden anorganische Salze nachweisbar komplexieren ($^1\text{H-NMR}$) und leicht in organische Lösungsmittel transferieren [16a]. Über die Stereochemie der isolierten zweikernigen Ba^{2+} -Komplexe [16b] ist noch nichts bekannt.



Der Brenzkatechinpolyether 41 liefert mit KSCN einen 1:2-Komplex. Während die Stereochemie der gleichfalls isolierten 1:1-Komplexe [16a] bisher unbekannt ist, existiert von ersterem eine Röntgenstrukturanalyse [3, 17]. Von Interesse ist die Donorbeteiligung der Sauerstoffatome der Nitrogruppen sowie die grössere Entfernung des Phenoether-Sauerstoffs vom Metallkation verglichen mit den übrigen Ethersauerstoffatomen. Insgesamt liegt keine helikale Ligandkonformation, sondern eine S-förmige Umschlingung der beiden Kaliumionen durch das Ligandmolekül vor.



Der zehnzählige lineare Polyetherligand 9 mit 8-Oxychinolin-Endgruppen liefert gleichfalls kristallisierte

1:1-Komplexe. Abb. 12 zeigt die Geometrie des RbI-Komplexes [18]. Der Ligand koordiniert mit allen zehn Donorzentren, wobei sich die Ethersauerstoffatome nahezu in einer Ebene um den Äquator des Zentralkations herumwinden, während die beiden Chinolinstickstoffatome etwa am Nord- und Südpol des K^+ -Ions angreifen. Das Anion findet für eine Mitkomplexierung keine Angriffsfläche.

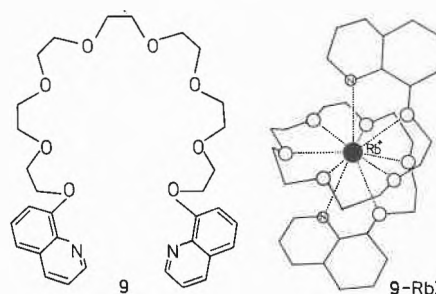
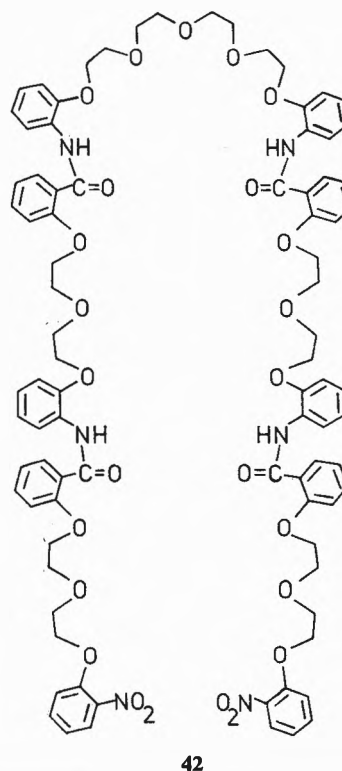
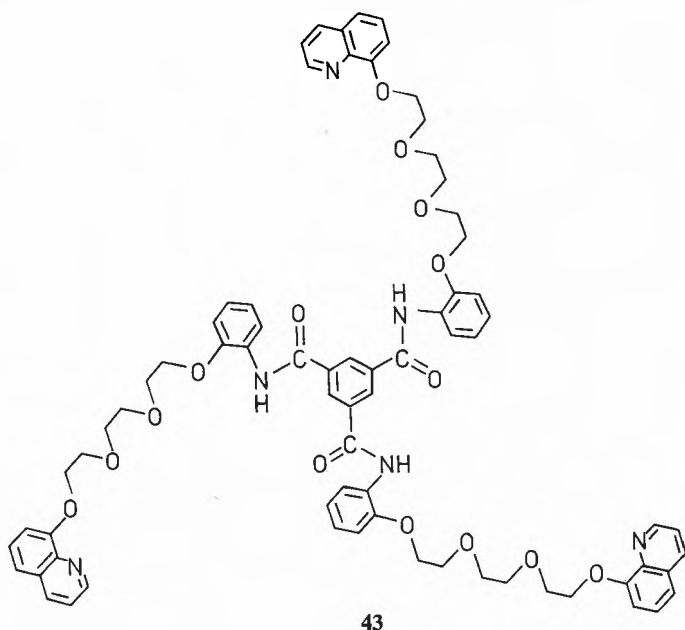


Abb. 12: Stereochemie des 9-RbI-1:1-Komplexes.

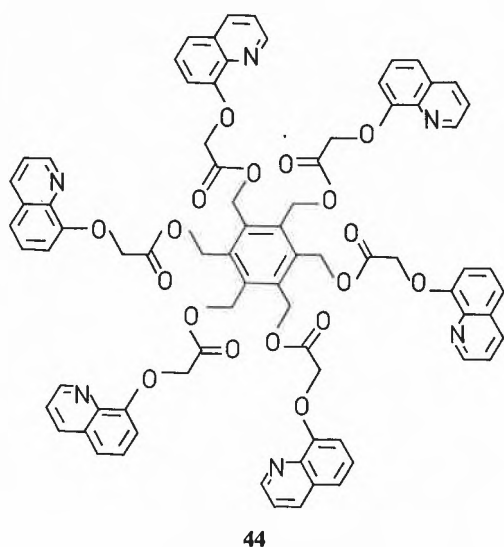
Einen neuartigen Typ von Neutralliganden repräsentieren 42 und 43 [19]: Durch H-Brückenbindungen zwischen den Carbonsäureamid-Einheiten sollten Pseudohohlräume vorherplanbaren Durchmessers aufgebaut werden können, deren Grösse sich – wie bei einem Reissverschluss – nach dem angebotenen Gastion bzw. -molekül ausrichten kann.





2.2.4. Krakenmoleküle

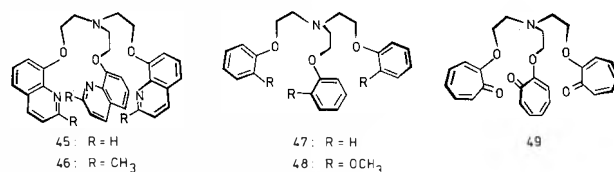
In Analogie zu den mit Saugnäpfen bewehrten Armen eines Tintenfisches führt das Anheften vieler Donorzentren-haltiger Ketten an einer Ankergruppe, z.B. dem Benzolkern, zu Liganden, die Kationen komplexieren und die sich zum Phasentransfer von Ionen aus wässrigen in lipophile Phasen eignen [20]. Die Isolierung kristallisierter Komplexe gelang zunächst nicht; inzwischen wurde von dem mit Donorendgruppen versehenen Krakenmolekül **44** ein Co^{2+} -Komplex (Stöchiometrie 1 : 3) erhalten. Krakenmoleküle dieses Typs liefern auch Addukte mit Neutralmolekülen (vgl. Kap. 3.1.).



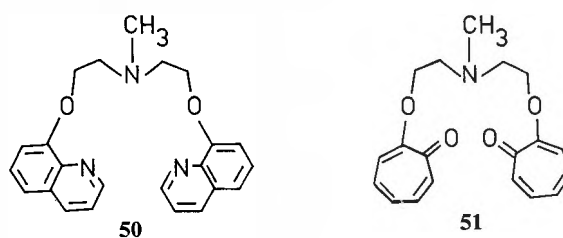
2.2.5. Offenkettige Cryptanden

Das Endgruppenkonzept [5b] kann mit dem Konzept der vielarmigen Krakenmoleküle [20] kombiniert werden, woraus starrere Liganden wie **45–49** resultieren, die einen definierten Pseudohohlraum aufbauen kön-

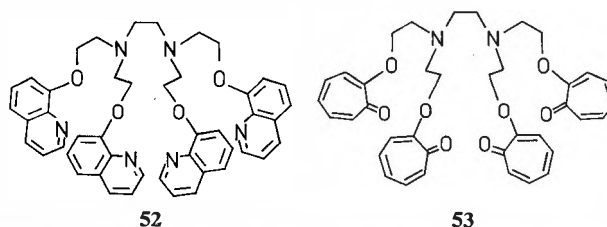
nen. In der Tat liefert beispielsweise die Chinolin-Verbindung **45**, die wie das Lehn'sche Fussballmolekül [21] eine tetraedrische Anordnung der N-Donorzentren aufweist, leicht Komplexe mit Alkali-, Erdalkali- und anderen Salzen.



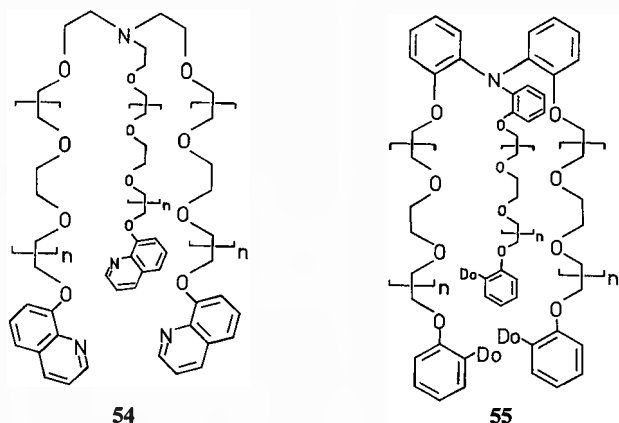
Argumente für die Richtigkeit des Konzepts geben die Komplexkonstanten, die für verschiedene Endgruppen im Triethanolether-System **45–49** gefunden wurden [22]. Während Phenyl als Endgruppe (**47**) zu Komplexkonstanten $\log K_s < 2$ führt, setzen die drei Chinolinendgruppen in **45** die Komplexkonstante stark herauf und führen zu Selektivitätsabstufungen innerhalb der Alkali/Erdalkaliionen. Die Chinaldin-Verbindung **46** dagegen ist – wohl wegen der gegenseitigen sterischen Hinderung der Methylgruppen im Pseudohohlraum – ein schwächerer Komplexligand. Dass die 2-Methoxyphenyl-Verbindung **48** gegenüber **47** wieder höhere Komplexkonstanten aufweist, zeigt, dass hier die Endgruppen mitkoordinieren. Die höchsten Konstanten für Na^+ (und Ba^{2+}) erhält man mit der Tropolonylverbindung **49**, deren Carbonylgruppen offensichtlich mitkomplexieren. Im Einklang mit dem Pseudohohlraum-Konzept ist der entsprechende Chinolin-Dipodand **50** wieder ein schwächerer Komplexligand als der Tripodand **45**. Dies gilt auch für den Dipodenliganden **51** mit Tropolonyl-Endgruppe beim Vergleich mit dem entsprechenden Tripodanden **49**.



Das Konzept der Donorendgruppen-bewehrten vielarmigen Liganden kann auf Ethylendiamin als Ankergruppe ausgedehnt werden (vgl. **52**, **53**). Jedoch werden keine wesentlich höheren Komplexkonstanten erzielt, da wegen der Anhäufung der vier Endgruppen bei der Bildung des starren Pseudohohlraums offensichtlich hindernde sterische Wechselwirkungen auftreten [23].



Die Verlängerung der Arme Endgruppen-haltiger Tripoden führt zu flexibleren Liganden des Typs **54** und des lipophileren Typs **55**, deren Komplexbildung auch mit langkettigen organischen Molekülen geprüft werden soll [24].



Von dem zehnzähligen Tripodanden **54a** wurde ein KSCN-Komplex erhalten, dessen Röntgenstruktur in Abb. 13 gezeigt ist [3]. Das Kation wird bemerkenswerterweise von allen zehn Donorzentren koordiniert; es befindet sich im Zentrum des Pseudohohlraums, um den sich alle drei Arme propellerartig herumschlingen. Für die Klassifizierung als «offenkettige Cryptanden» spricht auch die Tatsache, dass das Anion nicht mitkoordiniert: Die Umschlingung des Kations durch den Liganden ist – wie bei den Cryptanden – so vollständig, dass das Anion keine Ansatzstelle findet.

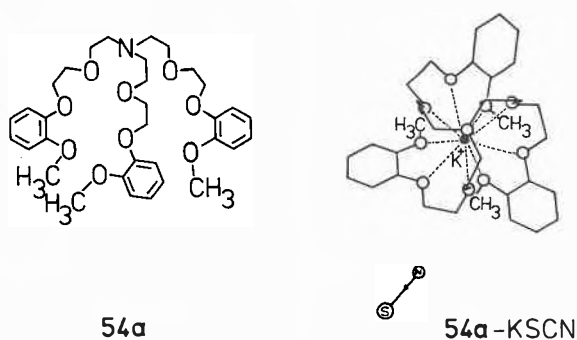
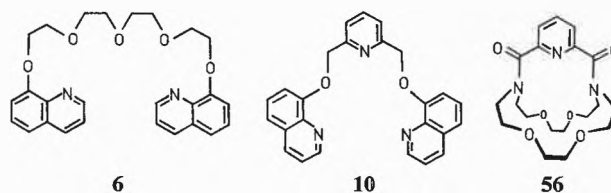


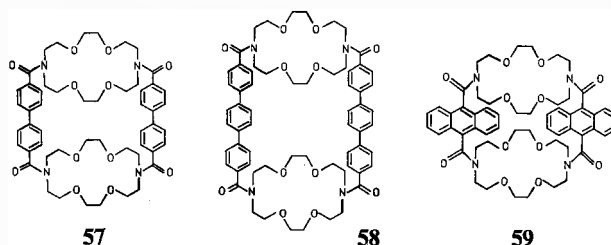
Abb. 13: Stereochemie des **54a**-KSCN-Komplexes.

2.3. Carrier- und Poren-Modellmoleküle

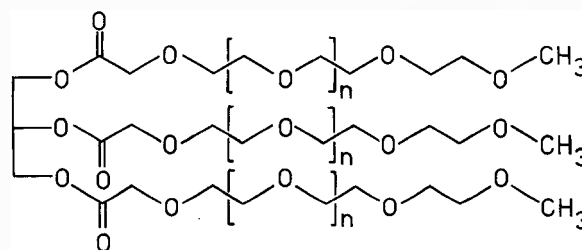
Die drei Liganden **6**, **10**, **56** wurden auf ihre Eignung hin untersucht, Ionen durch Lipidmembran hindurchzuschleusen [6b]. Alle drei erfüllen die von Eigen formulierten Bedingungen für Carriermoleküle hinsichtlich der Komplexkonstanten in Wasser und einer mehrstufigen Komplexierungskinetik. Letztere wurde mit der Relaxationssprungmethode ermittelt. Die beiden offenkettigen Neutralliganden **6** und **10** scheinen zu basisch zu sein; sie werden in protonierter Form an der Aussenfläche der Membran fixiert. Dagegen ist das weniger basische Säureamid **56** ein geeigneter Carrier für K^+ - und Na^+ -Ionen.



Es verwundert nicht, dass die verschiedenen Liganden ausgeprägte physiologische Wirkungen zeigen [2b, 6b]. Ausser dem Carrier- werden auch Poren- oder Kanalmechanismen des Ionentransports durch Membranen diskutiert [2b]. Zum Studium der Vorgänge an und in den Membranen wäre es vorteilhaft, anstatt der bisher bekannten porenbildenden Substanzen wie Gramicidin einfachere synthetische Modellmoleküle zur Verfügung zu haben. Voraussetzung ist eine hinreichende Porenlänge, damit die halbe oder ganze Membranedoppelschicht durchsetzt werden kann, sowie hinreichende Endpolarophilie/Exolipophilie. Erste einfache synthetische Annäherungen sind **57–59** [25]. Wählt man grosse Abstände der Kronenethereinheiten, so wird man dafür sorgen müssen, dass die Kationen, die im Kronenetherring nach ihrer Grösse selektiert werden, mit Hilfe von donorhaltigen Armen von einem Kronenetherring zum anderen gebracht werden; Untersuchungen hierzu sind im Gange.



Eine andere Möglichkeit, polarophile Bereiche längs-seits der Lipidketten in die lipophilen Membran einzubauen, besteht, abgesehen von der Eindotierung von hinreichend langen Oligoethylenglycolthern, vielleicht in der Verwendung von polarophilen Fetten des Typs **60** [26]. Entlang einer geeignet orientierten Kette von Donorzentren könnte ein Kation von einem Ende der Membran zum anderen gelangen, etwa so, wie es in Abb. 11 durch den linear-polymeren **24**-KSCN-Komplex im Kristall nahegelegt wird.

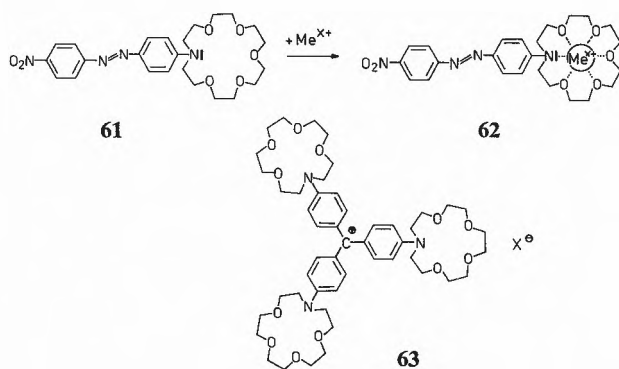


60: $n = 1 - 5$

2.4. Farbstoff- und Arzneistoff-Ionophore

Zum Nachweis von Ionen bzw. Ionenkonzentrationen in Geweben bzw. an Membranen könnten sich ionen-

selektive Farbstoffmoleküle eignen, deren chromophore Gruppen durch intramolekular gekoppelte Kronenethereinheiten auf bestimmte Ionen ansprechen. Einfache Beispiele sind Azo- (**61**) und Triphenylmethan-Farbstoffe **63** [27]. Ist die Farbstoffkomponente ein Fluorophor, so lässt sich mit Fluoreszenzmethoden die Wechselwirkung von Kationen mit dem Farbstoffkronenether an und in Membranen detektieren, ausserdem können Rückschlüsse auf Membranstrukturänderungen in der Nachbarschaft des Fluorophors gezogen werden [28].



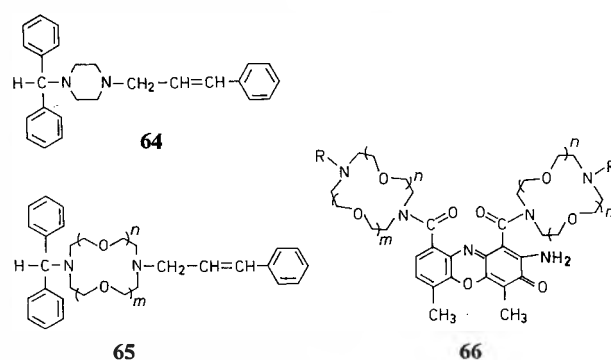
Je nachdem, ob das passende Kation durch den Kronenether-(Cryptand)-ring in der Nähe der auxo- oder anti-auxochromen Gruppe fixiert wird, erhält man mehr oder weniger starke hypsochrome oder bathochrome Verschiebungen bzw. Intensitätsänderungen. Es ist zu hoffen, dass Farbstoffkronenether zur Alkali-/Erdalkalium-Bestimmung, z. B. in der medizinischen Diagnostik, eingesetzt werden können.

Auf der Vorstellung, dass man mit an Arzneistoffmoleküle angehefteten Kronenetherringen die Wechselwirkung mit physiologischen Kationen sowie die Lipophilie/Hydrophilie-Balance und damit Übergänge z. B. an der Blut/Hirn-Schranke gezielt verändern kann, basieren auch die Synthesen von Arzneistoffkronenethern, bei denen (z. T. bewährte) Arzneimittel-Grundstrukturen an ionenselektive Ionophore geheftet sind [29].

Ein einfaches Beispiel ist das Cinnarizin (**64**, Giganthen®), das aus einem mit pharmakophoren bzw. haptophoren Gruppen versehenen Piperazinring besteht. Man kann das Piperazin als kleinsten Diazakronenether auffassen und dessen Ionenselektivität und Komplexkonstante durch Ersatz mit anderen Diazakronenethern variieren. Man wird dann u. U. eine durch die veränderte Wechselwirkung mit physiologischen Kationen (K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}) modifizierte Verteilung des Kronenether-Arzneistoffs **65** bzw. seiner Metaboliten auf Gewebe bzw. Organe erwarten können [2b]. Dies sollte sich physiologisch auswirken, da für viele Arzneimittel eine Wechselwirkung mit Kationen erwiesen ist. Dies gilt analog für andere Stoffgruppen wie z. B. Noradrenalin, Adrenalin, Dop-

amin, deren Brenzkatechin-Systeme kronenetherartig überbrückt wurden [30]. Die Komplexierung mit Kationen an ungefähr derselben Stelle wie vor der Überbrückung erscheint, wenn auch modifiziert, möglich; dabei lässt sich die Selektivität gegenüber Calcium- bzw. Magnesiumionen, die dabei eine Rolle spielt, in weiten Grenzen modifizieren.

Für das cancerostatisch wirksame Actinomycin ist gleichfalls eine Wechselwirkung mit physiologischen Kationen nachgewiesen, die auf die beiden Cyclopeptid-Einheiten zurückgeführt wird, deren Hohlraum nach Molekülmodellen ähnlich dem der Diazakronenether in dem modifizierten Cryptamycin **66** ist; lediglich die Peptidringe des Actinomycins sind durch Kronenether ersetzt [29 b]:



Da Actinomycin guaninspezifische Interkalationskomplexe mit Nucleinsäuren bildet, in welchen die benachbarten Amino- und Carbonylgruppen des kondensierten Ringsystems zur Bindung beitragen, könnte ein Teil der Wirkung erhalten bleiben. Die Wechselwirkung mit den Kationen kann durch verschiedene Kronenetherringweiten modifiziert werden. Es bleibt abzuwarten, wie diese und andere Substitutionen, die derzeit auch in der Reihe der Barbiturate, Cyclophosphamide, Penicilline, Morphine durchgeführt werden, sich auswirken.

3. Hohlräume für Neutramoleküle

3.1. Krakenmolekül-Neutralkomplexe

Mit Donoratom-haltigen Seitenketten hexasubstituierte Benzolabkömmlinge wie **44** eignen sich nicht nur als Phasentransfer-Substanzen und -Katalysatoren [20], sondern bilden auch kristalline, stöchiometrische Komplexe mit verschiedenartigen Neutramolekülen wie Dimethylformamid, Acetamid, Pyridin, Dimethylacetamid, Tetramethylharnstoff, Pyridinen und sogar mit Kronenethern wie [12]Krone-4, [15]Krone-5 und [18]Krone-6.

Es ist wahrscheinlich, dass diese Komplexe nur im kristallisierten Zustand existieren, d. h. dass die Gastmoleküle in intermolekularen Hohlräumen eingebaut werden, die beim Aufbau des Kristallgitters der Krakenmoleküle freibleiben. Allerdings ist bisher auch

nicht ausgeschlossen, dass in einigen Komplexen mit Hilfe der Krakenarme intramolekulare Pseudohöhlräume gebildet werden.

3.2. Endopolarophile Hohlräume und Pseudohöhlräume (für organische Gastmoleküle)

Von besonderem Interesse ist der Befund, dass nicht nur Kationen, sondern auch polare Neutalmoleküle wie Thioharnstoff und Harnstoff durch nichtcyclische kronenetherartige Neutralliganden komplexiert werden können [32]. Abb. 14 zeigt die durch Röntgenstrukturanalyse ermittelte Ligandkonformation und die Bindungsverhältnisse im 6-Thioharnstoff-Komplex [33]:

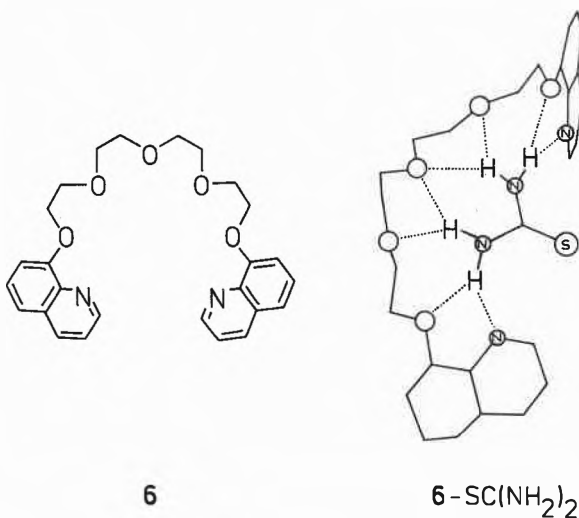


Abb. 14: Stereochemie des 6-Thioharnstoff-Komplexes.

Besonders interessant sind die zweigegabelten Wasserstoffbrücken zwischen einzelnen Ethersauerstoffatomen und beiden Aminogruppen. Dieser Komplex ist ein primitives Modell für einen Urease-Harnstoff-Komplex. Eine Reihe weiterer offenkettiger Kronenether, insbesondere solche mit Pyridin-N-oxid-Einheiten, bilden kristallisierte 1:1-Komplexe mit Harnstoff und Thioharnstoff [34].

3.3. Grosse endolipophile Hohlräume: Cyclodextrin-Cascaden-Komplexe

Die α -, β - und γ -Cyclodextrine (CD), an deren Aufbau 6, 7, 8 Glucoseeinheiten beteiligt sind, weisen grosse, durch ins Innere gerichtete CH-Gruppen eingegrenzte lipophile Hohlräume auf, deren konische Gestalt in Abb. 15b skizziert ist. Entsprechend dem eingangs referierten Zitat Benders [1] werden diese Hohlräume seit Cramer immer wieder und neuerdings vermehrt als Rezeptoren für Gastmoleküle zur selektiven Reaktionslenkung bei Synthesen bzw. zur Demonstration und Simulation enzymanaloger Umsetzungen angewendet.

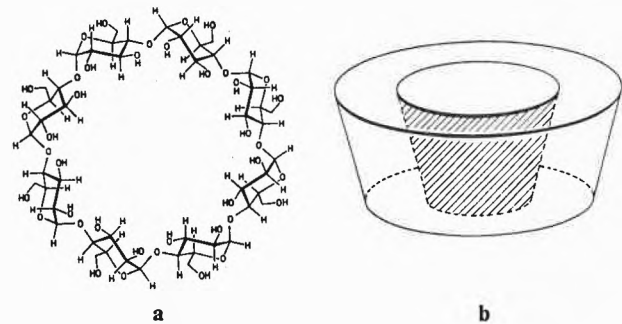


Abb. 15: (a) γ -Cyclodextrin und (b) dessen konischer endolipophiler Hohlraum.

Vor kurzem gelang es uns, kristalline stöchiometrische Komplexe des γ -CD (67) mit Kronenethern wie [12]Krone-4, [18]Krone-6, [2.2]Diazakrone und Cryptanden wie [2.1.1], [2.2.1], [2.2.2] als Gastmoleküle zu isolieren. Ausserdem konnten kristalline 1:1:1-Cascadenkomplexe aus γ -Cyclodextrin, Kronenether- bzw. Cryptand und Metallkation hergestellt werden (Tabelle 2) [35].

3.4. Grosse flexible Hohlräume mit polaren und apolaren Bereichen

Die Synthese lipophiler, multicyclischer Hohlraum-moleküle lässt sich nach dem Muster einer Schneekette durch Wiederholung immer gleicher Reaktionsfolgen («repetitive Synthese») vereinfachen [36] (siehe Abb. 16a und b).

Tabelle 2: γ -Cyclodextrin als Wirtsmolekül für Kronenether, Cryptanden und deren Metallkomplexe

Gastmolekül	Stöchiometrie Wirt : Gast	Cascadenkomplex	Stöchiometrie
[12]Krone-4	1 : 1	[12]Krone-4 \subset LiSCN	1 : 1
[18]Krone-6	2 : 1		
[2.1]Diazakrone	2 : 1		
[2.2]Diazakrone	2 : 1		
DC [18]Krone-6	2 : 1		
O ₅ Chin ₂ (6)	2 : 1		
[1.1.1]Cryptand	1 : 1 : 2 H ₂ O		
[2.1.1]Cryptand	1 : 1 : 1 H ₂ O	[2.1.1] \subset LiClO ₄	1 : 1 : 1 H ₂ O
		[2.1.1] \subset LiSCN	1 : 1 : 1 H ₂ O
[2.2.1]Cryptand	2 : 1	[2.2.1] \subset Ca(SCN) ₂	2 : 1
[2.2.2]Cryptand	2 : 1 : 1 H ₂ O	[2.2.2] \subset LiClO ₄	2 : 1
		[2.2.2] \subset Ba(SCN) ₂	2 : 1

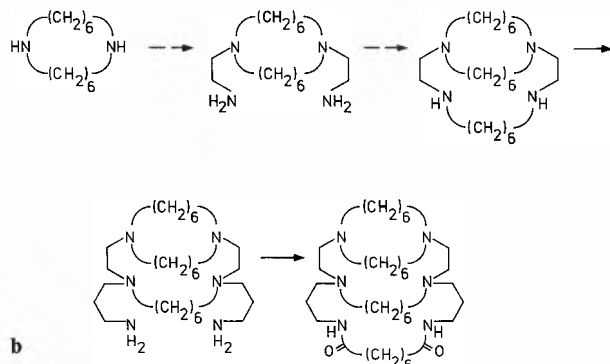
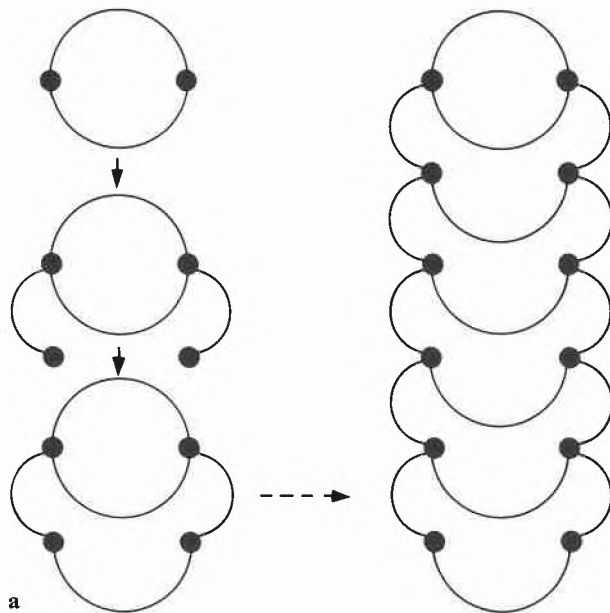


Abb. 16: Repetitive Synthese (Schneekettenmuster): (a) Prinzip, (b) mit Polymethylenbrücken.

Bei Oligoetherketten versagte diese konkrete Umsetzungsfolge; eine modifizierte Schneeketten-artige Synthese bewährt sich hier besser [36b]:

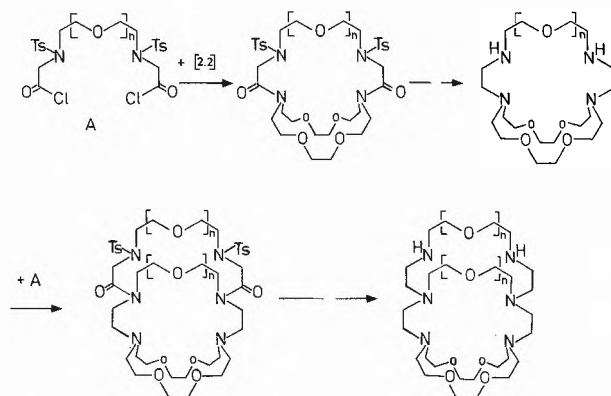
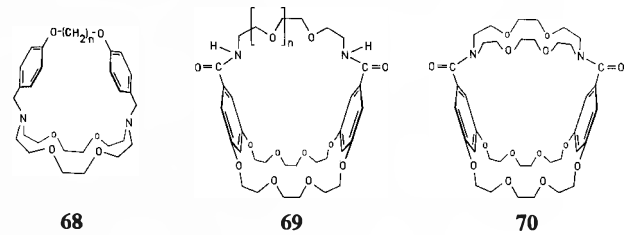
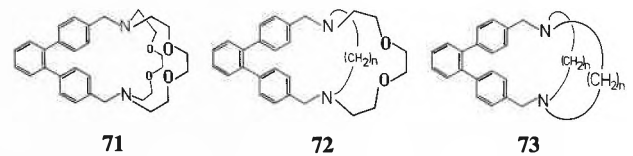


Abb. 16c: Repetitive Synthese polarophiler Multicyclen mit Schneekettenmuster.

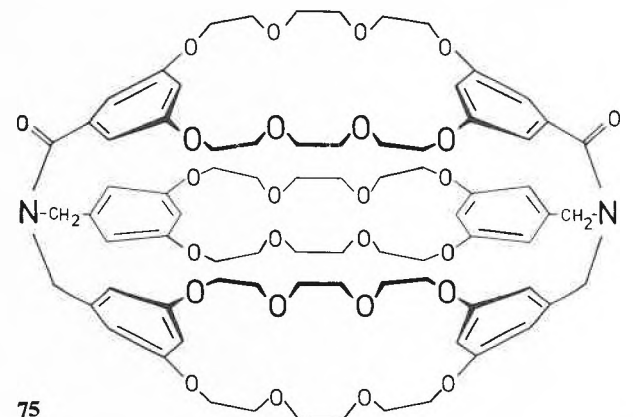
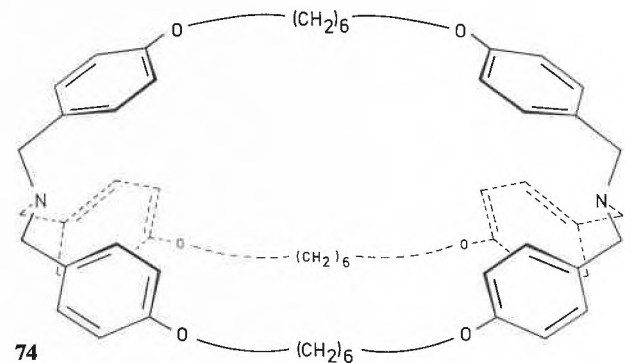
Moleküle mit grossem, von wenigstens drei Seiten eingerahmtem Hohlraum und endolipophilen sowie endopolarophilen Bereichen stellen 68-70 [37] dar:



sowie die durch das o-Terphenylsystem als Spacergruppe in ihrer Ausdehnung fixierten Cyclen 71-73 [38].



Einen sehr flexiblen Hohlraum bildet das sehr langkettige Catapinat 74 [39]. Für solche Wirtsmoleküle sind Gastmoleküle, z. B. 1,ω-Dicarbonsäuren vorgesehen, die ausser durch die vergleichsweise schwachen hydrophoben Wechselwirkungen zusätzlich durch Salzbildung im Innern des Hohlraums (z. B. Protonierung der N-Atome) stabilisiert werden. Auch die Quarternierung der N-Atome im Hohlrauminneren erscheint möglich.



Wohl den grössten derzeit bekannten, sehr flexiblen, allseitig (sechsfach) umgrenzten Hohlraum, der wahlweise (je nach Lösungsmittel) exolipophil/endopolarophil und umgekehrt sein könnte, weist der Polycyclus 75 auf [39]. Ein geeignetes Gastmolekül könnte p-Phenylendiessigsäure sein.

4. Anwendungen von Kronenethern, Cryptanden, Podanden

In Tabelle 3 ist eine Übersicht über Anwendungsbeispiele, auch erst diskutierte und potentielle, gegeben. Besonders weit gediehen sind die Anwendungen auf chemisch-synthetischem Gebiet, d. h. bei Kronenether-assistierten bzw. -katalysierten sowie Phasentransfer-Reaktionen [2b].

5. Ausblick

Abgesehen von zunehmenden Anwendungen der Kronenether ist zu erwarten, dass in Zukunft Wirtsmoleküle mit noch grösseren und zudem auf bestimmte Gastmoleküle zugeschnittenen, spezifischen Hohlräumen zugänglich werden. Die die Eigenschaften nach aussen bestimmende Peripherie der Wirtsmoleküle wird dem zu verwendenden Medium angepasst werden können. Auf diese Weise wird den bisher in der Chemie

fast ausschliesslich behandelten konvexen Neutralmolekülen, Kationen und Anionen ein Potential von (konkaven) Hohlraumverbindungen gegenübergestellt werden, die wie Schlüssel und Schloss räumlich dazupassen. Eine synthetische und Komplex-Chemie mit «umgekehrtem bzw. doppeltem Raumbedarfsvorzeichen» kann beginnen. Vielleicht lassen sich sogar «künstliche» sphärische Hüllen schaffen, in die sich Viren in Ermangelung ihres Proteinmantels nach Art der Einsiedlerkrebse reversibel oder irreversibel einnisten.

Die Ergebnisse aus der eigenen Arbeitsgruppe sind den Mitarbeitern zu verdanken, deren Namen in den Literaturzitate genannt sind. Für die Förderung einzelner Untersuchungen danke ich dem Fonds der Chemischen Industrie, der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Minister für Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen. Herrn Dr. E. Weber, Dipl.-Chem. M. Herzhoff, K. Böckmann, H. Sieger, M. Wittek und Fr. B. Jendry bin ich für Hilfen bei der Herstellung des Manuskripts sehr dankbar.

6. Literaturverzeichnis und Anmerkungen

- 1 Übersicht: *M.L. Bender* und *M. Komiyama*: *Cyclodextrin Chemistry*, Springer Verlag, Berlin 1978.
- 2 Vgl. *J.W. Westley*, *N.J. Nutley*: *Biosynthesis, Structure and Activity of the Carboxylic Acid Ionophores*; Übersichten:

Tabelle 3: Zur Anwendung von Kronenethern [2b]

im Gange:	potentiell/spekulativ:
Phasentransfer	Übergangsmetallkatalysatoren für Metathese etc. (auch chirale)
Lösen von (schwerlöslichen) Salzen in org. Lösungsmitteln	Wasserentsalzung
Anionaktivierung (Basizitäts-Steigerung, Nucleophilie-Erhöhung)	Galvanotechnik
Einsparen aprotischer Lösungsmittel	Textilappretur
Phasentransfer-Katalyse chemischer Reaktionen	Metallgewinnung (Gold, Uran)
Polymerisations-Katalyse	«Ätzen» von Metallen, Salzen, Optiken in organischen Lösungsmitteln (Mikroprozessortechnik)
Oxidationen, Reduktionen	Medizin, Pharmazie (Ionengleichgewichte, bone seekers, Steinbildungen, Gicht, herzaktive Ionophore)
Trennung von Ionenaggregaten	Med.-diagnost. Nachweismethoden (Kationen, Anionen, Harnstoff etc.)
Analytische Trennung von Kationen (auch Oniumionen) und Anionen	Vulkanisation
Isotopentrennung: U, Ca, Na	Erdöltechnik (BaSO ₄)
Enantiomerentrennung	Analytische Trennung von Neutralmolekülen
Kronenether-Harze (Aminosäureracemat-Trennung)	Molekulare Verkapselung organischer Moleküle
Photographische Schichten (Ag-Salz-Korngrössen-Äquilibration)	
Akkumulatoren-Leitsalzträger	
Einbetten von Salzen bzw. Ionen in lipophile Matrizen (Lamma-Spektrometrie) ⁴⁰	
Ionensensitive Mikroelektroden (K ⁺ , Na ⁺ , Ca ²⁺ , UO ₂ ²⁺ etc.)	
⁸⁵ Sr-Decorporierung (Intoxikationen)	
Physiologie, Molekularbiologie, Membranologie (Carrier-, Kanalmechanismen des Ionentransports durch Membranen)	
Multicarrier-Transport	

- a) *R.K. Saini, R.K. Hester, P. Somani und B.C. Pressman*: *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **1** (1979) 123;
b) *F. Vögtle und E. Weber*, Kontakte (Merck), *1/77*, 11; *3/78*, 36; *F. Vögtle, E. Weber und U. Elben*, Kontakte (Merck), *1/79*, 3.
- 3 Prof. *W. Saenger*, Max-Planck-Institut für Experimentelle Medizin, Göttingen, danke ich sehr für seine Kooperation, die Durchführung der Röntgenstrukturanalysen und für die Mitteilung der Ergebnisse vor der Veröffentlichung.
- 4 *E. Weber und F. Vögtle*, *Chem. Ber.* **109** (1976) 1803.
- 5a) Übersicht: *E. Weber und F. Vögtle*: *Angew. Chem.* **91** (1979), im Druck;
b) *F. Vögtle und H. Sieger*: *Angew. Chem.* **89** (1977) 410; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **16** (1977) 396.
- 6a) *B. Tümmler, G. Maass, F. Vögtle, H. Sieger, E. Weber und U. Heimann*: *J. Am. Chem. Soc.* **101** (1979), im Druck; vgl. auch
b) *B. Tümmler, G. Maass, W. Wehner, E. Weber und F. Vögtle*: *J. Am. Chem. Soc.* **99** (1977) 4863. Herrn Prof. *G. Maass* sei an dieser Stelle für die Zusammenarbeit sehr gedankt.
- 7 *W. Raschofer, G. Oepen und F. Vögtle*: *Chem. Ber.* **111** (1978) 419.
- 8 *W. Raschofer, G. Oepen, W. M. Müller und F. Vögtle*: *Chem. Ber.* **111** (1978) 1108.
- 9a) *J. Grandjean, P. Laszlo, F. Vögtle und H. Sieger*: *Angew. Chem.* **90** (1978) 902; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **17** (1978) 856;
b) Herrn Prof. *P. Laszlo* sowie Herrn Dipl.-Chem. *W. Offermann* danke ich sehr für ihr Engagement.
- 10 *W. Saenger, H. Brand, F. Vögtle und E. Weber*, in *B. Pullmann und N. Goldblum* (Hrsg.), «Metal-Ligand Interactions in Organic Chemistry and Biochemistry», Part 1, S. 363, D. Reidel Publishing Company, Dordrecht-Holland 1977.
- 11a) *U. Heimann und F. Vögtle*: *Angew. Chem.* **90** (1978) 211; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **17** (1978) 197;
b) *H. Sieger und F. Vögtle*: *Angew. Chem.* **90** (1978) 212; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **17** (1978) 198.
- 12 *H. Sieger und F. Vögtle*: *Tetrahedron Lett.* **1978**, 2709.
- 13 *F. Vögtle, H. Sieger und W. M. Müller*: *J. Chem. Res. (S)* **1978**, 398; (M) **1978**, 4848.
- 14a) *W. Raschofer, W. M. Müller und F. Vögtle*: *Chem. Ber.* **112** (1979), im Druck; vgl.
b) *K. Frensch, G. Oepen und F. Vögtle*: *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, im Druck.
- 15 *U. Heimann und F. Vögtle*: *Chem. Ber.* **112** (1979), im Druck.
- 16a) Vgl. *U. Heimann und F. Vögtle*: *Chem. Ber.* **111** (1978) 2757;
b) *U. Heimann und F. Vögtle*: unveröffentlicht.
- 17 *G. Weber und W. Saenger*: *Angew. Chem.* **91** (1979) 237; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **18** (1979) 227.
- 18 *G. Weber, W. Saenger, F. Vögtle und H. Sieger*: *Angew. Chem.* **91** (1979) 234; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **18** (1979) 226.
- 19 *H. Sieger und F. Vögtle*: noch unveröffentlicht.
- 20a) *F. Vögtle und E. Weber*: *Angew. Chem.* **86** (1974) 896; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **13** (1974) 814;
b) *R. Fornasier, F. Montanari, G. Podda und P. Tundo*: *Tetrahedron Lett.* **1976**, 1381;
c) vgl. *J. A. Hyatt*: *J. Org. Chem.* **43** (1978) 1808.
- 21 Übersicht: *J.-M. Lehn*: *Pure Appl. Chem.* **50** (1978) 871.
- 22 *F. Vögtle, W. M. Müller, W. Wehner und E. Buhleier*: *Angew. Chem.* **89** (1977) 564; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **16** (1977) 548.
- 23 *F. Vögtle, W. M. Müller, E. Buhleier und W. Wehner*: *Chem. Ber.* **112** (1979) 899.
- 24 *U. Heimann, M. Herzhoff und F. Vögtle*: *Chem. Ber.* **112** (1979), 1392.
- 25 *E. Buhleier, W. Wehner und F. Vögtle*: *Chem. Ber.* **112** (1979) 546, 559.
- 26 *U. Heimann und F. Vögtle*: unveröffentlicht.
- 27a) *J. P. Dix und F. Vögtle*: *Angew. Chem.* **90** (1978) 893; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **17** (1978) 857;
b) *J. P. Dix und F. Vögtle*: *Chem. Ber.* **112** (1979), im Druck.
- 28 *B. Tümmler, D. Spielmann, G. Maass und F. Vögtle*: *Biophysik-Tagung Ulm*, 1.–4. Oktober 1978.
- 29a) *F. Vögtle und U. Elben*: *Chem. Ber.* **111** (1978) 1434;
b) *U. Elben und F. Vögtle*: *J. Chem. Res. (S)* **1978**, 316; (M) **1978**, 3791;
c) *U. Elben, B. Fuchs, K. Frensch und F. Vögtle*: *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, im Druck.
- 30 *F. Vögtle und B. Jansen*: *Tetrahedron Lett.* **1976**, 4895.
- 31 *E. Weber, W. M. Müller und F. Vögtle*: *Tetrahedron Lett.* **1979**, im Druck.
- 32 *W. Raschofer und F. Vögtle*: *Tetrahedron Lett.* **1978**, 309.
- 33 *I.-H. Suh und W. Saenger*: *Angew. Chem.* **90** (1978) 565; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **17** (1978) 534.
- 34 *F. Vögtle, W. Raschofer, G. Oepen und F. Luppertz*: *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, im Druck.
- 35 *F. Vögtle und W. M. Müller*: *Angew. Chem.* **91** (1979), im Druck.
- 36a) *E. Buhleier, W. Wehner und F. Vögtle*: *Synthesis* **1977**, 155;
b) unveröffentlicht.
- 37a) *N. Wester und F. Vögtle*: *J. Chem. Res. (S)* **1978**, 400; (M) **1978**, 4856;
b) *N. Wester und F. Vögtle*: *Chem. Ber.* **112** (1979), im Druck.
- 38 *L. Rossa und F. Vögtle*: noch unveröffentlicht.
- 39 *N. Wester und F. Vögtle*: noch unveröffentlicht.
- 40 *R. Kaufmann, F. Hillenkamp und R. Wechsung*: «*Laser Microprobe Mass Analysis*», *European Spectroscopy News* **20** (1978) 41.