

CHIMIA

Fachzeitschrift für Wissenschaft, Technik und Wirtschaft im Bereich der Chemie
Offizielles Publikationsorgan des Schweizerischen Chemiker-Verbandes (SchV)
und des Comité Suisse de la Chimie (CSC)

Informationsorgan der Schweizerischen Gesellschaft für Biochemie (SGB)
und der Schweizerischen Gesellschaft für Instrumentalanalytik und Mikrochemie (SGIM)
sowie der Schweizerischen Gesellschaft für Thermoanalytik und Kalorimetrie (STK)



VOL. 41 (1987)

Verantwortlicher Redaktor/Editor:

O. Smrekar
Postfach 124
CH-4010 Basel
Telephon: (061) 76 60 62

Gesamtherstellung, Druck und Vertrieb/ Complete Production, Printing, and Mailing:

Birkhäuser AG, Graphische Unternehmen
Postfach 124, CH-4010 Basel
Telephon: (061) 76 60 60
Telefax: (061) 76 92 26
Telex: 96 70 69 bigu
Postcheckkonto 40-291

Anzeigenverwaltung/Advertisements:

ASSA Schweizer Annoncen AG
Steinvorstadt 79, CH-4001 Basel
Telephon: (061) 23 66 06
Telefax: (061) 23 66 28
Telex: 96 29 19 assa

Erscheinungsweise: Monatlich
Appearing: Monthly

Jahresabonnement 1987/Annual Subscription 1987:

Schweiz/Switzerland sFr. 120.-
Ausland/Foreign Countries sFr. 130.-
Luftpostzuschlag sFr. 50.-

Einzelheft/Single Issue:

Schweiz/Switzerland sFr. 15.-
Ausland/Foreign Countries sFr. 18.-

Für Mitglieder des Schweizerischen Chemiker-Verbandes ist der Abonnementpreis im Mitgliedsbeitrag inbegriffen.

Copyright by Schweizerischer Chemiker-Verband.

Geschäftsstelle des

Schweizerischen Chemiker-Verbandes:

c/o Institut für Organische Chemie der Universität Bern
Freiestrasse 3, CH-3012 Bern
Telephon: (031) 65 43 11

ADVISORY BOARD

Vorsitzender/Chairman:

D. Seebach
Laboratorium für Organische Chemie
Eidgenössische Technische Hochschule Zürich

Allgemeine Chemie: H. Ammann, Fribourg

Analytische Chemie J. T. Clerc, Bern
und Anwendung R. W. Frei, Amsterdam (NL)
des Computers M. K. Huber, Basel
in der Chemie: W. Simon, Zürich

Anorganische Chemie: F. A. Cotton, College Station (USA)
C. K. Jørgensen, Genève
A. Müller, Bielefeld (BRD)
E. Schumacher, Bern

Biochemie: P. Walter, Basel

Biotechnologie: H. G. Leuenberger, Basel
H. H. Peter, Basel
U. von Stockar, Lausanne

Chemieingenieurwesen, P. Jakober, Burgdorf
Apparate und W. Regenass, Basel
Verfahrenstechnik: W. Richarz, Zürich
F. Widmer, Zürich
H. B. Winzeler, Winterthur

Elektro- und Radiochemie: P. Lerch, Lausanne

Feinchemikalien: W. Graf, Buchs
L. Tenud, Visp

Kristallographie: H. B. Bürgi, Bern

Medizinische Chemie: K. Bernauer, Basel

Materialwissenschaften: P. Junod, Marly
D. Landolt, Lausanne

Organische Chemie: D. Bellus, Basel
P. Müller, Genève
D. Seebach, Zürich
P. Vogel, Lausanne

Physikalische Chemie R. R. Ernst, Zürich
und Spektroskopie: T. Gäumann, Lausanne
E. Haselbach, Fribourg
W. von Philipsborn, Zürich
J. Wirz, Basel

Polymerchemie: P. Pino, Zürich
H. Ringsdorf, Mainz (BRD)

Technische Chemie: H. G. Bührer, Winterthur
D. Jahn, Muttens

Umwelt, Sicherheit, H. Künzi, Basel
Ökologie, Information: J.-J. Salzmann, Basel
W. Stumm, Dübendorf



Herausgeber Schweizerischer Chemiker-Verband
Edition Association Suisse des Chimistes
Edition Association of Swiss Chemists

ERWEITERTES
EDITORIALTOPICAL
COMMENTARY

Umweltpolitik mit marktwirtschaftlichen Instrumenten

Robert E. Leu* und René L. Frey*



Robert E. Leu: Geboren 1946. Studium der Nationalökonomie an den Universitäten Basel und Madison (Wisconsin, USA); Promotion 1977; Habilitation 1983 in Basel. Lehraufträge an der Universität Konstanz und der Hochschule St. Gallen. Ab April 1987 ordentlicher Professor für Volkswirtschaftslehre, insbesondere Wirtschaftspolitik, an der Hochschule St. Gallen für Wirtschafts- und Sozialwissenschaften. Spezialgebiete: Wirtschaftspolitik, Finanzwissenschaft, Gesundheits- und Umweltökonomie. Wissenschaftspreis von Basel-Stadt 1986. Bisher rund 100 Veröffentlichungen, darunter «Ökonomische Aspekte des Alkoholkonsums», zusammen mit Peter Lutz (1977); «Strukturanalyse des Gesundheitswesens von Basel-Stadt», zusammen mit Jürg H. Sommer et al. (1983); «Selbstbeteiligung in der Krankenversicherung als Kostenbremse», zusammen mit Jürg H. Sommer (1984); «Energie, Umweltschäden und Umweltpolitik», zusammen mit René L. Frey et al. (1985); «Einkommenssteuern und Arbeitsangebot», zusammen mit Peter Kugler (1986); «Gesundheitszustandsmessung und Nachfrage nach medizinischen Leistungen» (1986).

Verschlechterung der Umweltqualität – was tun?

Nach der Brandkatastrophe von Schweizerhalle, dem Reaktorunfall von Tschernobyl und dem seit wenigen Jahren dramatisch zunehmenden Waldsterben ist die Umweltproblematik auch in der Schweiz für eine breite Öffentlichkeit zum Problem Nummer Eins geworden. Nachteilige Veränderungen unserer Umwelt werden durch schädliche Konzentrationen

von «Stoffwechselprodukten» der forcierten Zivilisation verursacht. Auch wenn das genaue Ausmass der Umweltschäden umstritten ist, zeigen die enormen und weiter zunehmenden Waldschäden eindeutig, dass die Absorptions- und Regenerationsfähigkeit der Umwelt durch die zunehmende Schadstoffbelastung der Luft heute offensichtlich überfordert wird^[1]. Ohne korrigierende Eingriffe besteht die Gefahr, dass sich das ökologische Gleichgewicht in absehbarer Zeit wesentlich ändert.

Angesichts dieser Situation sind umweltpolitische Massnahmen, darüber scheint man sich mehr und mehr einig zu sein, ein dringendes Erfordernis. Erheblich weniger Übereinstimmung gibt es indessen bezüglich der zu ergreifenden Massnahmen. Freilich sind viele dafür, dass etwas getan wird, und zwar wirksam und rasch. Wie diese Massnahmen im einzelnen aber beschaffen sein sollen, darüber scheiden sich die Geister.

Kurieren an Symptomen ist unwirtschaftlich

Bis heute wird Umweltpolitik in der Schweiz vor allem über *Verbote und Auflagen*, insbesondere Vorschriften über anlagenspezifische Emissionsgrenzwerte, betrieben. Diese Art von Umweltpolitik bleibt jedoch in weiten Bereichen sowohl ökologisch als auch ökonomisch ineffizient. Durch eine stärker *marktwirtschaftlich orientierte Umweltpolitik* könnte mit geringeren gesamtwirtschaftlichen Kosten mehr für die Umwelt getan werden. Die Leitidee hierbei ist, das Rentabilitätsstreben der Wirtschaft in den Dienst der Umwelt zu stellen. Umweltzutragliches Verhalten soll belohnt, umweltausträgliches Verhalten dagegen bestraft werden. Die Umweltpolitik soll so weit wie möglich nach ökonomischen Gesetzmässigkeiten ausgestaltet werden.

Nichtökonomien mag dieser Vorschlag auf den ersten Blick befremdlich erscheinen, wird doch immer wieder behauptet, es bestehe ein diametraler Gegensatz zwischen Ökonomie und Ökologie. Dies ist jedoch ein Irrtum. Ökonomie ist ja nichts anderes als die Lehre davon, wie man mit

knappen Gütern haushälterisch umgeht. Unsere natürliche Umwelt ist heute zweifellos zu einem knappen Gut geworden. Die Umweltschäden sind also nicht durch zuviel, sondern gerade durch zuwenig Ökonomie entstanden. Ökonomische Überlegungen müssen in Zukunft konsequent auch auf die Ökologie bezogen werden. Wir müssen mit den knappen ökologischen Ressourcen ökonomischer umgehen als bisher.

Die folgenden Ausführungen konzentrieren sich exemplarisch auf die Verschmutzung der Luft als Folge der Nutzung von aus fossilen Energieträgern gewonnener Energie, gelten aber mutatis mutandis auch für die Umweltressourcen Wasser und Boden. Die zunehmende Luftverschmutzung ist wohl im Moment das vordringlichste Umweltproblem, obschon infolge des Unfalls in Schweizerhalle nun auch die Gewässerverschmutzung heiss diskutiert wird. Man sollte dabei jedoch



René L. Frey: Geboren 1939. Studium der Nationalökonomie an der Universität Basel; Promotion 1964; Habilitation 1968. Seit 1970 ordentlicher Professor für Nationalökonomie an der Universität Basel. Spezialgebiete: Wirtschaftspolitik, Finanzwissenschaft und Regionalökonomie. Redaktor der internationalen wirtschaftswissenschaftlichen Zeitschrift «Kyklos». Mitglied zahlreicher Kommissionen von Bund und Kantonen. Bisher rund 300 Veröffentlichungen, darunter «Infrastruktur» (1970, ²1972); «Wirtschaft, Staat und Wohlfahrt» (1975, ⁵1987); «Wachstumspolitik» (1979); «Regionalpolitik: Eine Evaluation» (1985); zusammen mit Robert E. Leu et al.: «Energie, Umweltschäden und Umweltpolitik» (1985).

Korrespondenz: Prof. Dr. R. E. Leu,
Prof. Dr. R. L. Frey
Institut für Sozialwissenschaften der Universität Basel
Petersgraben 29, CH-4051 Basel

nicht vergessen, dass der Brand in Schweizerhalle nur deshalb zu einer katastrophalen Gewässerverschmutzung geführt hat, weil mit allen Kräften versucht wurde, eine möglicherweise noch weit katastrophalere Luftverschmutzung zu vermeiden.

Das Problem: Umwelt zum Nulltarif

Der Grund für die fortschreitende Luftverschmutzung wird von den Ökonomen hauptsächlich darin gesehen, dass Luft ein öffentliches Gut ist und jedermann zum Nulltarif zur Verfügung steht^[2]. Luft wird – rein oder nicht – anstandslos an jeden «abgegeben», auch ohne dass er etwas dafür bezahlt. Also bezahlt niemand etwas, und ein Marktpreis kommt nicht zustande. Genauer gesagt: der Marktpreis ist Null. In marktwirtschaftlichen Systemen sind Preise aber *Lenkungssignale*, die den Beteiligten bedeuten, welches Verhalten volkswirtschaftlich sinnvoll ist. Das Fehlen eines positiven Preises wird vom Markt als Signal dafür aufgefasst, dass die Umweltressource saubere Luft im Überfluss vorhanden und ihre Nutzung zu gesamtwirtschaftlichen Grenzkosten von Null möglich sei. Logische Folge: Die natürliche Umwelt wird übernutzt. Weil das Preissystem versagt, führt das einzelwirtschaftlich rationale Verhalten der Wirtschaftssubjekte zu Wohlfahrtsverlusten für die Gesellschaft als Ganze.

In Wirklichkeit ist saubere Luft wegen der begrenzten Absorptions- und Regenerationsfähigkeit der die Erde umgebenden Lufthülle wie alle anderen volkswirtschaftlichen Ressourcen ein knappes Gut und sollte deshalb einen positiven Preis haben. Nach Überschreiten des unkritischen Schadstoffniveaus trägt jede weitere Schadstoffabgabe zu den bekannten Folgen der Luftverschmutzung bei: Waldschäden, Materialschäden an Gebrauchs- und Kulturgütern, Ernteverluste und sonstige Vegetationsschäden, bei hoher Belastung Schädigung der menschlichen Gesundheit sowie langfristige biologische und klimatische Veränderungen mit weitreichenden Konsequenzen. Alle diese Umweltschäden stellen – monetär bewertet – volkswirtschaftliche Kosten vor allem des Energieverbrauchs dar. Es handelt sich dabei um sogenannte *externe* Kosten, die den Energiekonsumenten und -produzenten, also den Hauptverursachern von Schadstoffemissionen, vom Markt über den Preismechanismus nicht angelastet werden. Weil die Energiepreise zu tief sind, liefern sie falsche Signale (Informationen) für die Entscheidungskalküle der einzelnen Wirtschaftssubjekte (Schadstoffemittenten) und sind daher die eigentliche Ursache für die zu beobachtende Übernutzung der Umwelt.

Da der Markt Umweltressourcen an sich zum Nulltarif bewertet, ist ein staatlicher Eingriff unerlässlich. Nur so kann sichergestellt werden, dass die Lenkungssignale des Marktes neben ökonomischen

auch ökologische Knappheiten zum Ausdruck bringen. Grundsätzlich ist dies auf zwei Arten möglich: Der Staat kann entweder einen positiven Preis von Umweltnutzungen bestimmen (Internalisierung der externen Kosten über Emissionssteuern) oder er kann die Nutzungsmengen, d. h. die maximal als tolerierbar erachteten Schadstoffbelastungen der Luft, über Umweltqualitätsstandards vorschreiben (Regulierung).

Internalisierung der externen Kosten?

An sich wäre es naheliegend, den Energieproduzenten und -konsumenten die von ihnen verursachten energiebedingten externen Grenzkosten über eine Emissionssteuer (sogenannte Pigou-Steuer) anzulasten. Der Steuersatz würde dabei so bemessen, dass er gerade den gesamtwirtschaftlichen Grenzkosten der letzten an die Umwelt abgegebenen Schadstoffeinheit entspricht. Die Energiepreise brächten somit die vollen Grenzkosten des Energieeinsatzes korrekt zum Ausdruck. Auf diese Weise würde sichergestellt, dass beim Energieeinsatz nicht nur die privaten Kosten für die Beschaffung von Treib- und Heizstoffen, sondern auch die bis jetzt auf Dritte und die Allgemeinheit abgewälzten externen Kosten berücksichtigt werden. Die Schadstoffemittenten würden erkennen, dass Umweltressourcen knapp und wertvoll sind. Das «optimale» Ausmass der Luftverschmutzung (das optimale Schadstoffniveau) würde sich bei der *Internalisierungslösung* des Problems aus den dezentralen Entscheidungen aller Wirtschaftssubjekte bei korrekten Preissignalen automatisch einstellen. Wie ein am Institut für Sozialwissenschaften der Universität Basel im Rahmen des Nationalen Forschungsprogramms 44 kürzlich abgeschlossenes Nationalfonds-Projekt zeigt, ist eine solche Lösung – so bestechend sie theoretisch ist – auf absehbare Zeit allerdings praktisch *nicht realisierbar*, weil die externen Grenzkosten des Energieeinsatzes nicht zuverlässig geschätzt und schon gar nicht den einzelnen Emissionseinheiten zugerechnet werden können^[3]. Die Schwierigkeiten einer solchen Kostenschätzung leuchten unmittelbar ein, wenn man an Industrieunfälle denkt, die bloss mit geringer Wahrscheinlichkeit eintreten, aber im Eintretensfall mindestens potentiell mit einem grossen Schadenausmass verbunden sind.

Regulierung: Umweltqualitätsstandards als Zielvorgabe

Weil die Internalisierung der externen Kosten mittels idealer Emissionssteuern praktisch nicht möglich ist, muss eine ökonomisch rationale und ökologisch effiziente Umwelt-(Energie-)politik bei den Nutzungsmengen ansetzen. Statt optimaler Steuersätze muss sie politisch sanktionierte Umweltqualitätsstandards vorschreiben. Praktisch bedeutet dies, dass

man aufgrund von mehr oder weniger präzisen Schadensvorstellungen für die wichtigsten der als solche bekannten Schadstoffe maximal tolerierbare *Immissionsgrenzwerte pro Region* festlegt. Voraussetzung der Regulierungsstrategie ist dabei, dass man sich politisch auf zwei Parameter einigen kann: auf die gewünschten Umweltqualitätsstandards einerseits und auf den Zeitpunkt, zu dem diese Standards erreicht sein sollen, andererseits. In bezug auf die maximal tolerierbare Immissionsbelastung scheint in der Schweiz eine solche Konsensfähigkeit gegeben zu sein. Die Schadstoffbelastung am Ende der 50er Jahre wird offenbar ohne grosse Diskussion als Norm akzeptiert. Kritische Stimmen weisen allerdings darauf hin, dass die Reduktion *aller* relevanten Schadstoffe auf diese Niveaus unnötig sei und volkswirtschaftlich eine Verschwendung wäre. Möglicherweise besteht hier noch ein beträchtlicher Optimierungsspielraum. Weniger Übereinstimmung gibt es in bezug auf den zweiten Parameter, nämlich den Zeitpunkt, bis zu dem die früheren Schadstoffbelastungen wieder erreicht sein sollen. Bei den bis jetzt vorgesehenen Massnahmen dürfte dies in der Schweiz nicht vor dem Jahre 2000 der Fall sein. Als Unsicherheitsfaktor kommt auch die grenzüberschreitende Schadstoffbelastung aus den Nachbarländern ins Spiel.

Grundsätzlich können die politisch festgelegten Umweltqualitätsstandards wiederum auf zwei Wegen erreicht bzw. durchgesetzt werden: über Verbote und Auflagen einerseits sowie über marktwirtschaftliche Steuerungsinstrumente andererseits. Bisher wird Umweltpolitik in der Schweiz wie erwähnt vor allem mit Verboten und mit Vorschriften über quellenbezogene Emissionsgrenzwerte betrieben. In gewissen Fällen sind solche direkte Kontrollen zweifellos nötig, unter anderem bei akuten Krisensituationen (z. B. bei Smog-Alarm) und bei der Gefahr irreversibler Schäden (Elimination bestimmter Grossrisiken). Sie haben jedoch den Nachteil, dass sie den unterschiedlichen Kosten der Schadstoffvermeidung und -verringerung, welche den verschiedenen Verursachern erwachsen, nicht Rechnung tragen. Wegen Ziel- und Interessenkonflikten ist ausserdem die Überschreitung von Emissionsgrenzwerten praktisch nicht zu vermeiden. Aus dem gleichen Grund werden jeweils lange Übergangsfristen und zahlreiche Ausnahmeregelungen zugestanden. Auf der andern Seite entstehen so auch keine Anreize für die freiwillige Unterschreitung von Grenzwerten durch diejenigen, die dazu in der Lage wären. Zudem besteht die Gefahr, dass trotz Reduktion der Emissionen pro Anlage, Maschine oder Fahrzeug wegen ihrer zahlenmässigen Zunahme die Gesamtbelastung nicht in genügendem Ausmass sinkt, unter ungünstigen Umständen sogar steigt. Mit anderen Worten: Direkte Kontrollen sind keine sonderlich effizienten Instrumente des Umweltschutzes. Ähnliches gilt für Subventionen.

Effiziente Regulierung: Richtige Anreize über Preise

Statt mit einheitlichen quellspezifischen Emissionsgrenzwerten pro Anlage oder Fahrzeug lässt sich die angestrebte Schadstoffminderung in vielen Fällen gesamtwirtschaftlich billiger mit Instrumenten erreichen, die sich marktwirtschaftlicher Steuerungselemente und -anreize bedienen. Dazu gehören insbesondere *Emissionsabgaben mit Lenkungscharakter* (Lenkungssteuern auf Emissionen), Umweltlizenzen, manche in den Vereinigten Staaten von Amerika erprobte neuere Instrumente des Umweltschutzes (Ausgleichs- und Glockenpolitik sowie Emissionsgutschriften)^[4] und schliesslich die Modifikation der rechtlichen Rahmenbedingungen, hier vor allem die verschuldensunabhängige Haftung von Industriebetrieben und eventuell eine Umkehrung der Beweislast im Schadensfall, wie dies seit einiger Zeit in Japan praktiziert wird^[5]. Der Einsatz dieser Instrumente honoriert die Reduktion von Schadstoffemissionen oder des sogenannten Restrisikos in jedem Bereich. Für viele Emittenten wird es dadurch lohnend, Emissionsgrenzwerte zu unterschreiten. Die Überschreitung von Grenzwerten durch andere (Emittenten mit hohen Emissionsvermeidungskosten) wird auf diese Weise kompensiert. Weil Emissionen vor allem dort reduziert werden, wo dies leicht möglich ist, sinken die gesamtwirtschaftlichen Kosten des Umweltschutzes.

Gemeinsam ist allen diesen Instrumenten, dass den Betroffenen im Rahmen der anvisierten Belastungsgrenzen die volle Entscheidungsfreiheit bleibt. Wer weiterhin die Umwelt verschmutzen will, kann das tun, sofern es sich für ihn lohnt. Lohnen wird es sich nach Einführung dieser Instrumente allerdings sehr viel seltener als heute. Da zudem auch die Unterschreitung der Grenzwerte belohnt wird, würde die Umweltbelastung rasch und drastisch zurückgehen. Wichtig ist ja nicht, *wer* seine Emissionen reduziert, sondern nur, *dass* diese unter die insgesamt als tolerierbar angesehene Menge zurückgehen. Weil die Reduktion der Schadstoffemission bei der marktwirtschaftlichen Lösung nicht bei allen Emittenten im gleichen Ausmass, sondern vor allem dort erfolgt, wo dies mit den geringsten Kosten möglich ist, wird der gleiche Umweltqualitätsstandard rascher und mit wesentlich geringeren gesamtwirtschaftlichen Kosten erreicht. Fallstudien haben gezeigt, dass die Kosten des heute üblichen Umweltschutzes durch staatliche Vorschriften etwa doppelt so hoch sein dürften wie nötig. Mit andern Worten: Der Gebrauch marktwirtschaftlicher Instrumente würde erlauben, mit weniger Ressourcenaufwand mehr für die Umwelt zu tun. Wir könnten uns mit gleichem Aufwand eine bessere Umwelt leisten.

Für die zunehmende Schadstoffbelastung der Luft sind im wesentlichen drei Verursachergruppen verantwortlich: der Motorfahrzeugverkehr, die Hausfeuerungen und die industrielle Produktion. Im

folgenden skizzieren wir für diese drei Bereiche einige marktwirtschaftlich orientierte Massnahmen, die bestehende Vorschriften und Regelungen ersetzen oder ergänzen könnten. Im Industriebereich sei zusätzlich das Problem von Grossrisiken erörtert.

Verkehrsbereich

Das ideale Regulierungsinstrument für mobile Emissionsquellen, vor allem also für den Motorfahrzeugverkehr, sind *Lenkungsabgaben auf Emissionen* (Standard/Preis-Ansatz). Die Abgabe erfolgt nach Massgabe der Schadstoffemissionen und ersetzt die heutigen Motorfahrzeugsteuern. Der Steuersatz wird über ein «trial-and-error»-Verfahren solange erhöht, bis sich die Emissionen des Motorfahrzeugverkehrs auf das für diesen Bereich festgelegte Niveau verringert haben. Voraussetzung für eine solche Lösung ist, dass die Emissionen pro Fahrzeug und Jahr, z. B. über ein «Emitometer», gemessen werden können. Vorläufig existieren solche Emitometer nicht, könnten technisch aber (warum nicht gerade in der Schweiz?) in relativ kurzer Zeit entwickelt werden.

Als zweitbeste und sofort realisierbare Möglichkeit können Emissionssteuern nach Massgabe der pro Jahr gefahrenen Kilometer multipliziert mit den fahrzeugspezifischen Abgaswerten erhoben werden. Man müsste dazu lediglich den Einbau von nicht manipulierbaren Kilometerzählern vorschreiben. Diese könnten dann anlässlich der vom Bund ohnehin angeordneten jährlichen Abgaskontrolle abgelesen werden. Der Kontrollaufwand wäre also keineswegs grösser als bei der vorgesehene Lösung über Emissionsgrenzwerte. Der Steuersatz würde auch bei dieser Variante solange erhöht, bis die angestrebte Schadstoffreduktion im Verkehrsbereich gelungen ist. Mittels gesetzlicher Auflagen an die Motorfahrzeugversicherer könnte ausserdem erreicht werden, dass auch die Versicherungsprämien nach gefahrenen Kilometern differenziert werden. Im Vergleich zu heute würden dadurch die variablen relativ zu den fixen Kosten stark an Gewicht gewinnen. Um sicherzustellen, dass alle Fahrzeuge mit bleifreiem Benzin betankt werden, bei denen dies technisch möglich ist, wäre auch eine stärkere steuerliche Differenzierung zwischen bleifreiem und bleihaltigem Benzin erforderlich. Als Ergänzung drängt sich die Differenzierung der Importzölle nach typenspezifischen Abgaswerten statt wie heute nach Gewicht auf.

Gegenüber einer Verschärfung der für alle Fahrzeugtypen einheitlichen Emissionsgrenzwerte (z. B. US-Norm 83) hat das hier beschriebene Massnahmenbündel den Vorteil, dass die angestrebte Schadstoffminderung im Verkehrsbereich rascher und mit geringeren volkswirtschaftlichen Kosten verwirklicht werden könnte. Es ist also ökologisch und ökonomisch ef-

fizienter. Die grössere ökologische Wirksamkeit rührt daher, dass die vorgeschlagenen Massnahmen sich gleichermassen auf die Typenwahl, das durchschnittliche Alter des Fahrzeugparks sowie die gefahrenen Kilometer in erwünschter Weise auswirken. Durch zweckdienliche Stufung der Abgaben (progressiver Satz bei zunehmender Emissionsmenge) kann insbesondere bewirkt werden, dass vor allem starke Emittenten «freiwillig» rasch auf die veränderte Kostenstruktur reagieren.

Diese Alternative ist auch wesentlich vorteilhafter als die oft diskutierte generelle Erhöhung der Abgaben auf Treibstoffen (z. B. Öko-Bonus). Letztere ist für die Erhöhung des Anteils abgasarmer Fahrzeuge ein untaugliches Mittel.

Hausfeuerungen

Auch bei den stationären Quellen im Haushaltsbereich – im Vordergrund stehen hier die Heizungen – sind *Lenkungsabgaben auf Emissionen* an sich die beste Lösung. Ihr Einsatz scheitert bisher jedoch ebenfalls an ungenügenden Messmöglichkeiten für die Schadstoffemissionen pro Heizperiode. Die Entwicklung geeigneter Emitometer sollte deshalb auch in diesem Bereich gefördert werden.

Als zweitbeste und sofort realisierbare Lösung käme eine Kombination von Vorschriften über den Schwefelgehalt des Brennstoffs, Abgaben gemäss typenspezifischen Emissionswerten der Heizanlagen multipliziert mit dem entsprechenden Brennstoffverbrauch sowie von Zollzuschlägen auf Heizöl und Gas in Frage. Entgegen dem bundesrätlichen Vorgehen Anfangs 1986 (Heizöl-Zollzuschlag) müsste aber darauf geachtet werden, dass die zusätzlichen Einnahmen des Staates durch Senkung anderer Steuern kompensiert werden. Um sicherzustellen, dass Zollzuschläge richtige Anreize für das individuelle Konsum-(bzw. Energiespar-)Verhalten ergeben, müsste die individuelle Heizkostenabrechnung in der ganzen Schweiz obligatorisch werden, wie dies im Kanton Basel-Landschaft bereits heute der Fall ist. Eingeschränkt wird die Wirksamkeit finanzieller Anreize im Bereich der Hausfeuerungen dadurch, dass Hausbesitzer steuerliche Mehrkosten von ökologisch nicht einwandfreien Heizanlagen ausser bei grossem Angebotsüberhang leicht auf die Mieter abwälzen können, diese aber ihrerseits keinen Einfluss auf Typenwahl oder Wartungsintensität der Anlagen haben. Ähnliche Einschränkungen gelten für mögliche Lenkungsabgaben auf ungenügend isolierten Gebäuden.

Industriebereich

Im Industriebereich ist es sinnvoll, zwischen chronischer und akuter Umweltbelastung zu unterscheiden. Erstere umfasst sowohl die legal zulässigen Schadstoffemissionen, die als unerwünschtes Nebenprodukt der industriellen Produktion ent-

stehen, als auch kleine, mit relativ grosser Wahrscheinlichkeit auftretende Unfälle, während letztere sich auf grosse Unfälle mit geringer Frequenz, sogenannte Umweltkatastrophen, bezieht.

Für die Regulierung der *chronischen Umweltbelastung* durch stationäre Emissionsquellen im Industriebereich kommen neben Lenkungsabgaben auf Emissionen vor allem Umweltzertifikate (-lizenzen) in Frage. Bei diesem Konzept handelbarer Emissionsrechte legt der politische Entscheidungsträger (im Gegensatz zur heutigen Praxis) über anlagespezifische Emissionsgrenzwerte nur die Höchstmenge von Emissionen pro Schadstoff und Region fest. Diese wird in «Emissionszertifikate» – verbriefte Emissionsrechte für Teilmengen – zerstückelt und idealerweise versteigert. Zur Emission ist nur berechtigt, wer im Besitze einer entsprechenden Anzahl von Zertifikaten ist. Deren Preis richtet sich nach ihrer relativen Knappheit. Durch Kauf oder Abwertung der Zertifikate durch die Umweltbehörde kann die tolerierte Emissionsmenge im Zeitablauf weiter gesenkt werden. Auch mit der Zertifikatlösung wird sichergestellt, dass Emissionen zuerst und in allererster Linie dort reduziert werden, wo dies mit den geringsten Kosten möglich ist.

Für die Prävention von *Umweltkatastrophen* eignen sich – neben Verboten und Auflagen (direkte Kontrollen) – vor allem gewisse Änderungen der rechtlichen Rahmenbedingungen. Einmal geht es darum, bereits bestehende Rechtsnormen durch härtere finanzielle und zivilrechtliche Sanktionen mit Nachdruck durchzusetzen. Insbesondere bietet sich die Einführung einer verschuldensunabhängigen Haftung von Industriebetrieben an. Dies würde bedeuten, dass ein Industriebetrieb auch dann für die Folgen seiner Aktivitäten aufzukommen hätte, wenn ein direktes Verschulden im Sinne einer Verletzung der Sorgfaltspflicht nicht vorläge. Dies hätte zur Folge, dass es für die Betriebe rentabel würde, ihre Sicherheitsmassnahmen zu intensivieren. Ebenfalls in Frage käme eine Umkehrung der Beweislast auf einer epidemiologischen Basis, wie das bereits heute in Japan praktiziert wird^[5]. Dabei wird angenommen, dass in vielen Fällen ausschliesslich der emittierende Betrieb die

technischen Kenntnisse über Entstehungsprozess und Ausbreitung der Schadstoffe habe. Daher wird im Schadensfall das beklagte Unternehmen für die schadenverursachende Emissionsquelle gehalten, solange dieses nicht nachweist, dass es nicht die Emissionsquelle sein kann (Türschwellenbeweis). Bei diesem Prinzip der Beweislastumkehr ist allerdings Vorsicht geboten, weil es leicht missbraucht werden kann.

Emissionsabgaben als Ersatz für wettbewerbsverzerrende Steuern

Emissions-(Umwelt-)Abgaben erhöhen zwangsläufig die Staatseinnahmen. Für die politische Realisierbarkeit der vorgeschlagenen Massnahmen ist daher entscheidend, dass die zusätzlichen staatlichen Einnahmen durch die *Senkung anderer Steuern* kompensiert werden. Der Einsatz von Lenkungsabgaben im Umweltbereich würde somit eine willkommene Gelegenheit zu einigen längst fälligen Korrekturen der heutigen Steuergesetzgebung bieten. Zu denken ist zunächst an die *Eliminierung der «taxe occulte»* der Warenumsatzsteuer sowie an die Beseitigung der doppelten Besteuerung von ausgeschütteten Gewinnen juristischer Personen. Diese beiden Mängel des bestehenden Steuersystems wirken sich nachteilig auf die internationale Konkurrenzfähigkeit der schweizerischen Volkswirtschaft aus und verzerren die Unternehmens- und Finanzierungsstruktur. Im Sinne einer angebotsorientierten Wirtschafts- und Finanzpolitik wäre weiter eine *Reduktion der Grenzsteuerbelastung* bei der direkten Bundessteuer anzustreben.

Die zusätzlichen staatlichen Einnahmen aus Lenkungsabgaben sollten dabei *nicht* – oder höchstens befristet – für Umweltschutzmassnahmen *zweckgebunden* werden. Wieviel Umweltschutz und in welchen Bereichen Umweltschutz betrieben wird, darf nicht von der Ergiebigkeit einzelner spezifischer Finanzierungsquellen abhängen.

Zur Tauglichkeit einer allgemeinen Energiesteuer

Am Schluss noch eine Bemerkung zur Idee einer generellen Lenkungssteuer auf

allen Energieträgern, wie sie in der Schweiz auch in jüngster Zeit wieder diskutiert wird. Eine allgemeine Energiesteuer ist sowohl ökologisch als auch ökonomisch ineffizient und stellt damit kein sonderlich taugliches Instrument zur Bewältigung des Umweltproblems dar. Ökologisch ineffizient ist sie, weil angesichts der geringen Preiselastizität der Energienachfrage und der politischen Grenzen der steuerlichen Belastbarkeit die angestrebte Verringerung der Schadstoffbelastung nicht zu erreichen ist. Ökonomisch ist sie ineffizient, weil sie bei den Energieinputs statt bei den Emissionen ansetzt und damit ungenügende, zum Teil falsche finanzielle Anreize setzt. Denn eine Reduktion der Energieinputs ist in der Regel nicht identisch mit einer Reduktion der Schadstoffemissionen. Ausserdem ist es nicht möglich, die einzelnen Schadstoffe unterschiedlich zu ahnden. Energiesteuern kommen daher nur als ergänzende Massnahmen in bestimmten Bereichen (vor allem Heizöl und Gas) in Frage.

- [1] Vgl. dazu: Eidgenössisches Departement des Innern (EDI): *Waldsterben und Luftverschmutzung*, EDMZ, Bern (1984).
- [2] W. J. Baumol, W. E. Oates: *The Theory of Environmental Policy*, Prentice Hall, Englewood Cliffs (1975); *Economics, Environmental Policy and the Quality of Life*, Prentice Hall, Englewood Cliffs (1979).
- [3] R. L. Frey, C. H. Gysin, R. E. Leu, N. Schmassmann: *Energie, Umweltschäden und Umweltpolitik*, Rüegger, Grösch (1985); C. H. Gysin: *Externe Kosten der Energie in der Schweiz – Methodische Grundlagen und Versuch einer Schätzung*, Rüegger, Grösch (1985); R. E. Leu, C. H. Gysin, R. L. Frey, N. Schmassmann, «Externe Kosten der Energie am Beispiel von Mortalität und Morbidität», *Schweiz. Z. Volkswirtsch. Stat.* 129 (1984) 383.
- [4] H. Bonus: *Marktwirtschaftliche Konzepte im Umweltschutz – Auswertung amerikanischer Erfahrungen*, 2. Aufl., Ulmer, Stuttgart (1985); B. Schärer, «Ökonomische Wege zur Bekämpfung der Luftverschmutzung in den Vereinigten Staaten – Offset Policy, Bubble Policy, Emission Banking», *Z. Umweltpolitik* 5 (1982); H. Siebert: *Ökonomische Theorie der Umwelt*, Mohr, Tübingen (1981); L. Wegehenkel (Ed.): *Marktwirtschaft und Umwelt*, Mohr, Tübingen (1981).
- [5] S. Tsuru, H. Weidner: *Ein Modell für uns: Die Erfolge der japanischen Umweltpolitik*, Kiepenheuer & Witsch, Köln (1985).

Retrospektive

CHIMIA 1 (1947) 157-162

Blättert man in dieser Zeitschrift 40 Jahrgänge zurück, so kann man gelegentlich Trouvaillen hervorholen, die im Kontext von heute zu lesen nachdenklich macht. Verfasser der hier als Faksimile wiedergegebenen Rezension war Hermann Mohler, Dr. phil., Stadtchemiker in Zürich und Privatdozent für Physikalische Chemie; 1947 war er Präsident des Schweizerischen Chemiker-Verbandes und wurde im gleichen Jahr zum ausserordentlichen Professor an der Universität Basel ernannt.

Die wirtschaftliche Bedeutung der chemischen Industrie in Basel

Unter diesem Titel ist soeben eine Arbeit von Dr. H. BAUMGARTNER in der von L. V. FURLAN und E. SALIN herausgegebenen Reihe der Staatswissenschaftlichen Studien erschienen¹, der wir im Hinblick auf die hervorragende Stellung der Basler chemischen Industrie in der schweizerischen Wirtschaft eine ausführliche Besprechung widmen. Die Arbeit umfaßt folgende Hauptabschnitte:

- I. Die chemische Industrie in Basel
- II. Die Bedeutung der chemischen Industrie in Basel
- III. Der Produktionswert der chemischen Industrie als Gradmesser ihrer wirtschaftlichen Bedeutung.

I. Die chemische Industrie in Basel

Die führende Stellung, die die chemische Industrie Basels im Wirtschaftsleben dieses Kantons und in der gesamten Schweiz einnimmt, ist allgemein anerkannt. Wenn man nach den Gründen sucht, die dieser Industrie zu einer solchen Vorzugsstellung im kleinen, exzentrischen Wirtschaftsgebiet Basels verholfen haben, ist es unerlässlich, sich zunächst eine begriffliche Bestimmung der chemischen Industrie zu geben und ihre Aufgabe zu umschreiben. Die Aufgabe dieser Industrie besteht darin, «die vorhandenen Rohstoffe rationell auszuwerten und häufig vorkommende Stoffe in solche umzuwandeln, die seltene Güter ersetzen, sowie Neustoffe zu schaffen».

Die *moderne chemische Industrie* begann mit der Herstellung künstlicher Farbstoffe, nachdem man sich vorher animalischer und vegetabilischer Farben wie Purpur, Cochenille, Indigo, Krapp, verschiedener Farbhölzer usw. bediente. Bald entstand ein ungeheurer Bedarf an künstlichen Farbstoffen, und da hohe Gewinne erzielt wurden, stieg die Produktion, besonders in Frankreich und England, rasch an. Die Oxydationslehre LAVOISIERS, die Benzoltheorie von KEKULE und HOFMANN sowie die Entdeckung des «dynamoelektrischen» Prinzips und der Dynamomaschine förderten die systematische Entwicklung der Chemie und deren technische Anwendung. Durch die Umstellung der Produktion von Wolle und Leinen auf Baumwolltextilien stieg der Großbedarf an Chemikalien in England stark an. Die Bleichmittel der Textilindustrie sowie Seifen- und Waschmittelproduktion verschlangen neben der Glasindustrie ungeheure Mengen an Soda, die nach einem synthetischen Verfahren riefen («Leblanc-Sodaprozeß»).

¹ Verlag A. Francke AG., Bern 1947. Umfang 197 Seiten, mit 31 Tabellen und 8 Tafeln, kartoniert Fr. 14.—.

In England bot die ausgebaute Textilindustrie eine besonders gute Grundlage für die Entwicklung der chemischen Industrie, und mit der ersten Leuchtgasanlage erhielt England auch die Grundlage für die Teerfarbenfabrikation, den Steinkohlenteer.

Die *organisch-chemische Industrie* entwickelte sich jedoch nicht in England, sondern in Deutschland und in der Schweiz, trotzdem hierfür keine günstigen Verhältnisse vorlagen.

In der Schweiz fehlten für eine solche Industrie die notwendigen Rohstoffe, wie Kohlen, Schwefelkies, Erdöl und Erdgas. Die Rohstofflager waren weit entfernt, der Transportweg daher lang und teuer. Der einheimische Markt war wohl vielseitig, aber eng und wenig ausbaufähig; zudem mußten höhere Löhne als anderswo bezahlt werden. Wenn die chemische Industrie sich in der Schweiz dennoch entwickeln konnte, so sind nach BAUMGARTNER eine Reihe von Gründen dafür anzuführen.

Die Schweiz verfügte schon lange über eine Textilproduktion, die auf Export eingestellt war und die mit den damit verbundenen Ausrüstungsgewerben (Färberei, Druckerei, Appretur und Bleicherei) enorme Mengen an Farben und Chemikalien benötigte.

Die Entwicklung in Basel. In Basel wurde die Teerfarbenproduktion im Jahre 1859 (drei Jahre nach der Erfindung des ersten Teerfarbstoffes durch PERKIN) von dem aus Lyon stammenden Seidenfärber ALEXANDER CLAVEL aufgenommen². Günstig wirkte sich für die weitere Entwicklung die Lage der Stadt aus, die schon in der Mitte des 19. Jahrhunderts ein wichtiges Handels-, Verkehrs- und Finanzzentrum darstellte, und in diese Zeit fiel auch der Beginn der Freihandelsära und der Abschluß der «Lateinischen Münzunion», die beide den Export begünstigten.

Basel bot als Standort der Farbenindustrie mehrere Vorteile: Billiges Kapital, das von zahlreichen Bankinstituten der Stadt zur Verfügung gestellt wurde. Basels Grenzlage, wodurch keine teuren Inlandstransporte nötig wurden. Im nahen Elsaß und in der badischen Nachbarschaft standen billige Arbeitskräfte zur Verfügung, und die nahen elsässischen Textilfabriken erleichterten den Absatz der Fabrikate. Ein weiterer günstiger Umstand lag in

² Andere chemische Industrien hatten schon vorher in der Schweiz Fuß gefaßt; so wurde z. B. 1778 in Winterthur die erste Schwefelsäurefabrik der Schweiz gegründet.

der Patentsituation. Während die Schweiz als einziger europäischer Staat im Jahre 1860 noch keinen Erfinderschutz kannte, stand die französische Patentgesetzgebung der Entwicklung der Teerfarbenindustrie entgegen. So verlangte man 1861 in Mülhausen für 1 kg Fuchsin, das in der Schweiz für 475 Fr. erhältlich war, 1000 Fr. Solche Preisdifferenzen öffneten den Basler Fabriken Absatzmärkte des bisherigen französischen Exports.

Die Basler Unternehmen waren wissenschaftlich orientiert, und die Hochschulen der Schweiz, an denen Wissenschaftler von internationalem Ruf lehrten, beteiligten sich frühzeitig am Ausbau exakter Forschungsarbeit und schulten die künftigen Betriebschemiker. Bei den Arbeitern wurden dagegen besondere Fähigkeiten nicht vorausgesetzt, so daß die chemische Industrie Arbeitskräfte aus verschiedenen Berufszweigen aufnehmen konnte. Die enge Verbundenheit von Wissenschaft und Technik hat sich in der Folge immer mehr vertieft.

Durch sanitärische Verordnung sahen sich die Fabriken gezwungen, ihre Werke an die Peripherie der Stadt zu verlegen, wobei der Rhein als Vorfluter für die Abwässer sich günstig auswirkte. Mit der Schiffbarmachung des Rheines bot sich in Basel ein weiterer Vorteil, indem wichtige Güter (Kohle und andere Rohstoffe) auf dem billigen Wasserweg herangeschafft werden konnten; andererseits diente der Rhein flußabwärts für den Abtransport einer Reihe von Chemikalien.

Während das *Zentrum der Teerfarbenindustrie* von Anfang an in Basel war, konzentrierte sich die in den neunziger Jahren entwickelte *elektrochemische Industrie* in den Kraftzentren im Wallis und Tessin. Schließlich entwickelte sich ein dritter Zweig, die *pharmazeutische Industrie*.

Tendenz zum Großbetrieb. Durch günstige Produktions-, Investitions- und Absatzbedingungen konnte sich die chemische Industrie zur heutigen Blüte entwickeln. Immer mehr zeichnete sich jedoch eine Tendenz zum Großbetrieb ab, wofür nachfolgende Gründe verantwortlich gemacht werden.

1. Die Produktion chemischer Fabrikate, besonders der Markenartikel, setzt durch die oft jahrelange Forschungsarbeiten, die meist ebenfalls Jahre beanspruchende Umsetzung der Laboratoriumsversuche in die Praxis, den ständigen Umbau und Neubau der Apparaturen sowie durch die Wahrung und den Ausbau des Patentbesitzes einen ausgedehnten, weit differenzierten, kapitalstarken Betrieb voraus.

2. In gleicher Richtung weist die Absatzorganisation. Der Teerfarbenverkauf z. B., besonders der hochqualifizierter Produkte, eignet sich nicht für den Zwischenhandel, sondern verlangt direkten Kontakt zwischen Konsument und Produzent. Die Abnehmer werden persönlich durch Vertreter der Farbenfabriken besucht, denen Techniker zur fachmän-

nischen Beratung folgen. In den pharmazeutischen Betrieben werden von Medizinern, Chemikern, Apothekern und Graphikern Werbeschriften zusammengestellt, die mit den Präparatemustern bei persönlichem Besuch der Ärzte und der Wiederverkäufer abgegeben werden.

3. Schließlich wurde die Tendenz zum Großbetrieb durch die unerläßliche Verlegung von Teilfabrikationen ins zoll- oder devisengeschützte Ausland verstärkt.

Die Konzentrationsbewegung war schon frühzeitig zu beobachten. 1863 übernahm die Extraktfabrik *J. R. Geigy* die 1859 durch *J. J. Müller-Pack* gegründete Anilinfabrik. 1873 ging *Clavels* chemische Fabrik in das Eigentum der Firma *Bindschedler & Busch* über, die 1884 in eine Aktiengesellschaft unter dem Namen *Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel* umgewandelt wurde. 1898 wurden von ihr durch Fusion die Anilinfabrik *A. Gerber & Co.* und im Jahre 1908 die Basler Chemische Fabrik mit ihren Werken in Kleinhüningen und Monthey aufgenommen. 1918 übernahm *Durand-Huguenin* die Chemische Fabrik *E. Sticelberger & Co.*

Die Schwierigkeiten während des ersten Weltkrieges (Rohstoffmangel, Mangel an Zwischenprodukten, Transportschwierigkeiten) führten am 15. April 1915 zum Zusammenschluß der *schweizerischen Farbstoff-Konsumenten* (vsFK). Als die Konkurrenz des Auslandes immer stärker wurde, gelang es, den bis dahin erfolgreichsten Betriebszweig, die Teerfarbenindustrie, zu einer Verständigung zu bringen, indem sich im September 1918 die drei größten Basler Teerfarbenwerke: *Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel*, *J. R. Geigy AG.* und die *Chemische Fabrik vorm. Sandoz* zu einer Interessengemeinschaft zusammenschlossen. Die *Interessengemeinschaft* hat zum Ziel: gemeinschaftliche Arbeit auf wissenschaftlichem, technischem und kommerziellem Gebiet, statt Konkurrenzierung gegenseitige Unterstützung, Austausch von Erfahrungen und Verbesserungen in den Fabrikationen.

Durch die Interessengemeinschaft wurde die Selbständigkeit der Unternehmungen gewahrt, und die besonderen Verkaufsorganisationen blieben bestehen. Der rückwirkend auf den 1. Januar 1918 auf fünfzig Jahre abgeschlossene Vertrag umfaßt die gesamte Produktion. Der Reingewinn wird zusammengelegt und auf die Kontrahenten im Verhältnis *Gesellschaft für Chemische Industrie* 52 %, *Geigy* und *Sandoz* je 24 % verteilt. Das Grundkapital dieser «IG»-Firmen betrug anfänglich 21,5 Mill. Fr. und erhöhte sich bis zum Jahre 1940 auf 37,5 Mill. Fr. Die IG gründete gemeinsame Werke in Amerika, Italien und England. Die erweiterte Produktionskapazität mußte notwendigerweise zu zwischenstaatlichen Vereinbarungen führen, die neben privatwirtschaftlichen auch volkswirtschaftlichen Vorteil brachten.

II. Die Bedeutung der chemischen Industrie in Basel

Es wurde bereits erwähnt, daß der Schwerpunkt der gesamten chemischen Produktion in Basel liegt, trotzdem Basel-Stadt der kleinste aller Schweizerkantone ist und weniger als 1‰ der Gesamtfläche der Schweiz ausmacht. Von 1929 bis 1939 erhöhte sich die Zahl der Chemiarbeiter in der gesamten Schweiz um 5,16 %, in Basel aber um 24,55 %; 1929 überflügelte in Basel die chemische die Textil-Industrie.

Tabelle 1
Betriebe der chemischen Industrie

Gruppe	Schweiz	Basel	
	absolut	absolut	in %
<i>Chemische Industrie</i>	1204	119	9,88
Salze, Säuren, Düngemittel	77	2	2,60
Verdichtete Gase	23	1	4,35
Elektrochemische Produkte	27	1	3,70
Teerfarben	15	5	40,00
Heilmittel, Riechstoffe	213	26	12,21
Farbwaren, Lacke	163	17	10,43
Seifen, Kerzen	362	36	9,94
Wachswaren	18	1	5,56
Technische Fette	237	26	10,97
Leim, Gelatine	18	2	11,11
Stärke, Dextrin	15	1	6,67
Sprengstoffe	11	--	--
Zündhölzchen	10	--	--
Zelluloid	4	--	--
Linoleum	3	--	--
Künstliche Edelsteine	8	--	--

Über die Betriebe der chemischen Industrie gibt Tab.1 Aufschluß, aus der man den starken Anteil Basels an den gesamtschweizerischen Teerfabriken erkennt. Inzwischen wurde die Teerfarbenindustrie in der Schweiz überholt von der pharmazeutischen Branche, die nun in bezug auf die Beschäftigungszahl an erster Stelle steht.

In der chemischen Industrie der Schweiz waren 1939 total 14 364 Arbeiter beschäftigt, d. h. nicht ganz 2 % der insgesamt in der Schweiz gezählten 735 839 Arbeiter. Für Basel macht jedoch die Zahl der 4947 Chemiarbeiter 34 % der in der Gruppe Industrie und Handwerk gezählten Arbeiter aus.

Aktienkapital. Das im Jahre 1940 eingetragene Nominalkapital der schweizerischen chemischen Industrie betrug rund 173 Mill. Fr., dem ein solches von 46,7 Mill. Fr. im Kanton Basel-Stadt gegenübersteht. Nach Tab. 2 beträgt das Nominalkapital der schweizerischen chemischen Industrie 8,4 % des eingetragenen Gewerbe- und Industriekapitals der Schweiz, während für Basel allein dieser Anteil 26,9 % entspricht.

Außenhandel. Die volkswirtschaftliche Bedeutung der chemischen Industrie tritt erst richtig in Erscheinung, wenn die Produktion in Betracht gezogen wird.

Tabelle 2
Aktiengesellschaften mit eingetragenen Kapital nach Kapital und Zweck, Ende 1940

	Nominal-Kapital (1000 Fr.)	Eingetragenes Nominalkapital (1000 Fr.)	
	Schweiz	Basel	%
A. Urproduktion	18 113	—	—
B. Gewerbe und Industrie	2 058 664	149 847	7,3
1. Nahrungs- und Genussmittelindustrie	205 267	17 033	8,3
2. Bekleidungsindustrie	65 889	2 388	3,6
3. Baugewerbe*	157 827	11 355	7,2
4. Textilindustrie	203 982	45 226	22,2
5. Papier- u. Lederindustrie	71 249	13 011	18,3
6. <i>Chemische Industrie</i>	172 959	46 695	26,9
7. Maschinen- und Metallindustrie	475 552	11 338	2,4
8. Polygraphische Industrie	47 478	2 801	5,9
C. Handel	4 352 563	1 267 071	29,1
D. Verkehr	389 471	28 948	7,4
E. Andere Zwecke**	38 360	3 845	10,0
Total	6 857 171	1 449 711	21,1

* Baugewerbe inkl. Steine, Erden, Holz

** Unterhaltung, Bildung, Gesundheit, Sport

Eine amtliche Produktionsstatistik über diesen Industriezweig besteht nicht, weshalb von BAUMGARTNER die amtliche Außenhandelsstatistik herangezogen wurde. Daraus ergibt sich, daß die chemische Industrie sich rasch zu einer führenden Exportindustrie der Schweiz entwickelt hat. Im Jahre 1892 betrug der Exportwert 2,8 % der Ausfuhrwerte, 1920 bereits 9,4 und 1939 19,7 %. Die schätzungsweise Verteilung des Chemikalienexportes auf die einzelnen Betriebszweige ist für das Jahr 1939 in Tab. 3 zusammengestellt. Der Gesamtexport betrug in diesem Jahr 1298 Mill. Fr., so daß der Chemikalienexport 20,4 % beträgt³. Aus einem Vergleich der Außenhandelsüberschüsse der verschiedenen Exportindustrien zeigt sich, daß die chemische Industrie im Jahre 1939 die schweizerische Handelsbilanz um 126,5 Mill. Fr. aktiviert hat. Der Wert der eingeführten Rohstoffe betrug 28,4 Mill. Fr., der der Fabrikateausfuhr 225,1 Mill. Fr., weshalb sich, wenn man von den inländischen Rohstoffen absieht, ein Veredelungswert von 226,7 Mill. Fr. oder 89 % ergibt. Dabei wurden allerdings auch einheimische Rohstoffe, wie Salz, Gips, Holz usw., verwendet. Die wichtigsten Ausgangsstoffe (Kohle, Schwefelkies usw.) fehlten jedoch. Somit ist der fast zehnfache Veredelungswert mit häufig vorkommenden und billigen Rohstoffen dank der Forschungsarbeit und unter Ausnützung schweizerischer Wasserkräfte und des Kapitals erzielt worden.

³ Die Differenz zum Wert von 19,7 % beruht auf der unterschiedlichen Fassung des Begriffes «Chemische Industrie» in den verschiedenen Statistiken.

Tabelle 3
Chemikalienexport der Schweiz im Jahre 1939

Chemische Betriebszweige	Mill. Fr.
Salze, Säuren, Düngemittel	12,2
Verdichtete Gase	0,005
Elektrochemische Produkte	7,8
Teerfarben (plus Anteil Chemikalien) . . .	154,9
Heilmittel, Riechstoffe	75,0
Farbwaren, Lacke, Tinte, photogr. Produkte	2,1
Seifen, Kerzen, Wasch- und Putzmittel . .	3,0
Wachsarten	0,009
Technische Fette, Wichse, Kitt	2,9
Leim, Gelatine	1,7
Stärke, Dextrin und andere Klebstoffe . .	1,8
Sprengstoffe, Schießpulver, Feuerwerk- artikel	1,4
Zündhölzchen, Zündkerzen	0,002
Zelluloid	0,5
Linoleum, Kunstleder, Wachstuch	1,0
Künstliche Edelsteine, Perlen	0,2
	<hr/> 264,516

Was nun den baslerischen Anteil am Chemieexport betrifft, so dürfte er sich nach einer Schätzung von BAUMGARTNER für 1939 auf 180—190 Mill. Fr. beziffern, woraus sich ein Anteil Basels am schweizerischen Chemieexport von rund 70 % errechnen läßt.

Die Bedeutung der chemischen Industrie im Wirtschaftsgebiet von Basel. Die Bedeutung der chemischen Industrie in Basel kommt schon an den vielgestaltigen und mächtigen Bauten längs des Rheines zum Ausdruck. Die eidgenössische Betriebszählung von 1939 gibt 119 chemische Betriebe im Kanton Basel-Stadt an. Über die Zahl der Beschäftigten der

Tabelle 4
Beschäftigte der wichtigsten Industriezweige von Basel

Industriezweige	1929	1939
	Total	Total
Nahrungsmittelindustrie	3793	4151
Textilindustrie	5600	2370
Konfektion, Ausrüstung	5241	5789
Baugewerbe	11140	8833
Metall- und Maschinenindustrie	7170	5569
Chemische Industrie	5558	7406

Zu- oder Abnahme seit 1929 in Prozenten

Industriezweige	Total
Nahrungsmittelindustrie	+ 9,44
Textilindustrie	- 57,68
Konfektion, Ausrüstung	+ 10,46
Baugewerbe	- 20,71
Metall- und Maschinenindustrie	- 22,33
Chemische Industrie	+ 33,25

Tabelle 5

Durchschnittliche Stundenverdienste der Arbeiter in städtischen Verhältnissen nach Erwerbszweigen und Arbeiterkategorien, Oktober 1944

Erwerbszweige	Stundenverdienste in Rappen			
	Gelernte Arbeiter	Angelernte ungelernete Arbeiter	Frauen	Jugendliche
Chemische Industrie	228	198	124	94
Textilindustrie	206	169	115	84
Industrie der Bekleidungs- und Ausrüstungsgegenstände	220	172	116	83
Nahrungs- und Genußmittelindustrie	224	187	107	85
Papier- und Lederindustrie	227	184	107	77
Graphisches Gewerbe	266	177	113	76
Holzindustrie	207	160	110	91
Metall- und Maschinenindustrie	209	177	118	94
Uhrenindustrie und Bijouterie	258	205	152	112
Industrie der Erden und Steine	213	181	118	100
Gewerbliche Betriebe versch. Branchen	212	170	114	78
Handel	219	179	124	73
Private Verkehrsanstalten	234	181	—	—
Total	223	181	121	89

wichtigsten Industriezweige von Basel orientiert Tab. 4. Man erkennt, daß 1939 7406 Personen in der chemischen Industrie beschäftigt waren, und daß zweifellos ein erheblicher Teil der durch die Krise in der Textilindustrie stellenlos gewordenen Personen in der chemischen Industrie einen neuen Erwerb fanden.

Von großer Bedeutung sind die *sozialen Verhältnisse* in einem Industriezweig. In Tab. 5 sind die Stundenverdienste der Arbeiter und in Tab. 6 die Monatsgehälter der Angestellten in städtischen Verhältnissen nach Erwerbszweigen und Arbeiter- bzw. Angestellten-Kategorien für Oktober 1944 angegeben. In dieser Zusammenstellung sind die Lohnerhöhungen nach Abschluß des Gesamtarbeitsvertrages nicht einbezogen. Man erkennt aber, daß die Lohnverhältnisse in der chemischen Industrie einem Vergleich mit anderen Berufsgruppen durchaus standhalten; und besonders auffallend sind die relativ hohen Löhne der angelernten und ungelerten Arbeiter, die höher sind als in der Metall- und Maschinenindustrie, und mit denjenigen der Uhrenindustrie an der Spitze stehen.

Pflege der Betriebsgemeinschaft. In der Industrie setzt sich allgemein immer mehr die Erkenntnis durch, daß es nicht darum geht, den «Verkauf menschlicher Arbeit» zu regeln, sondern ein Vertrauensverhältnis zwischen Arbeitgeber und Arbeitnehmer zu schaffen.

Tabelle 6

Durchschnittliche Monatsgehälter der Angestellten nach Erwerbszweigen, Angestellten-Kategorien und Geschlecht in städtischen Verhältnissen, Oktober 1944

Erwerbszweige	Monatsgehälter in Franken							
	Kat. 1*		Kat. 2		Kat. 3		Kat. 4	
	m.	w.	m.	w.	m.	w.	m.	w.
Chemische Industrie . . .	683	461	547	381	460	305	577	380
Textilindustrie	706	426	501	328	401	302	602	351
Industrie der Bekleidungs- und Ausstattungsgegenstände . . .	648	415	451	300	362	260	543	333
Nahrungs- und Genußmittel	704	417	521	333	387	256	589	345
Papier- und Lederindustrie	676	415	512	330	397	308	582	339
Graphisches Gewerbe	674	425	487	318	399	251	604	325
Holzindustrie	613	412	433	314	346	223	546	335
Metall- und Maschinenindustrie**							622	331
Uhren und Bijouterie	692	426	474	350	391	284	614	356
Industrien der Erden und Steine	645	378	533	315	390	239	588	322
Gewerbliche Betriebe verschied. Branchen	590	426	428	269	348	207	509	307
Handel	661	407	433	289	373	242	516	306
Banken, Versicherungen	627	418	510	360	505	279	593	381
Priv. Verkehrsanstalten	675	386	536	332	462	288	552	339
Total	652	415	481	306	411	258	574	326

* Kategorie 1: Qualifizierte, selbständig arbeitende Angestellte mit abgeschlossener Berufslehre oder beendigem Studium (Buchhalter, Techniker, Werkmeister usw.). Kategorie 2: Nicht selbständig arbeitende Angestellte mit Berufslehre oder besonderen Kenntnissen (Hilfsbuchhalter, Zeichner usw.). Kategorie 3: Hilfsangestellte (Magaziner, Bürodienner usw.).

** Für die dem Arbeitgeberverband Schweiz. Metall- und Maschinen-Industrieller angeschlossenen Betriebe wurden Kinderzulagen und Gratifikationen nicht berücksichtigt; die Angaben sind nicht nach Kategorien aufgeteilt.

Auf diesem Wege sind in den chemischen Großunternehmen *Arbeiterkommissionen* gebildet worden, die von den Arbeitern gewählt werden. In den Kommissionssitzungen werden Fragen der Lohngestaltung, der Arbeitszeit, der Betriebsverbesserungen, der Einführung sozialer Einrichtungen usw. behandelt. Die Betriebsleitung erhält so Einblick in die Sorgen und Nöte ihrer Belegschaft, und die Arbeiter können sich davon überzeugen, wie Vorschläge und Beschwerden erwogen und behandelt werden. In den als periodische Publikationen erscheinenden Hauszeitschriften erhalten Arbeiter Einblick in die Tätigkeit ihrer Kollegen und durch Aufsätze über wirtschaftliche Zusammenhänge wird das Interesse des Arbeiters für seine Arbeit und den Betrieb geweckt und gefördert; mit dem gleichen Zweck wurden Firmensport, Firmenchöre, gemeinsamer Besuch von Veranstaltungen usw. eingeführt. Für Laboranten und Kaufleute sind Ausbildungskurse eingerichtet worden.

Gesamtarbeitsvertrag. In dem kürzlich abgeschlossenen Gesamtarbeitsvertrag ist das Bestreben zu erkennen, eine demokratische Arbeitsgemein-

schaft zu schaffen, und seit dem Jahre 1918 ist die Arbeit in der Basler chemischen Industrie nicht mehr durch Streiks unterbrochen worden. Als Kontrahenten in diesem am 1. Januar 1945 abgeschlossenen Arbeitsvertrag stehen den sechs Chemieunternehmen: *Ciba Aktiengesellschaft, Sandoz AG., J.R. Geigy AG., F. Hoffmann-La Roche & Co. AG., Durand & Huguenin AG.* und *Chemische Fabrik Schweizerhall*⁴, fünf Gewerkschaften gegenüber, nämlich:

Schweizerischer Textil- und Fabrikarbeiter-Verband (STFV),

Schweizerischer Verband evangelischer Arbeiter und Angestellter (SVEA),

Schweizerischer Verband christlicher Textil- und Bekleidungsarbeiter (SVCTB),

Schweizerischer Metall- und Uhrenarbeiter-Verband (SMUV),

Landesverband Freier Schweizer Arbeiter (LFSA).

Den Arbeitgebern schwebte vorerst ein Friedensabkommen ähnlich demjenigen in der Maschinen- und Metall-Industrie vor. Die Verhältnisse liegen hier jedoch anders. Während in letzterer Industrie mehr als 200 Firmen mit ihren Verschiedenheiten zu berücksichtigen waren, handelte es sich bei der Basler chemischen Industrie um eine kleine Zahl von Großunternehmen auf engem Raum, in denen, im Gegensatz zu den in der Metall- und Maschinenindustrie vorherrschenden Akkordvergütungen, Stundenlöhne die Regel sind. Mit dem Abschluß des in der Studie ausführlich behandelten Gesamtarbeitsvertrages wurde bezweckt, den Arbeitsfrieden zu sichern, und die Arbeitsbedingungen aus dem Bereich der politischen Polemik herauszunehmen.

Aufträge und andere Wirtschaftszweige. Die chemische Industrie vermittelt auch indirekte Arbeit. Die Totalsumme aller an Basler Unternehmen vergebene Aufträge (Betriebsmaterial, Baumaterial, Pack- und Büromaterial usw.) betrug 1937 24 Mill. Fr. Wird angenommen, daß die Summe durchschnittlich 30% Lohnkosten enthält, dann hätte die chemische Industrie rd. 1500 weiteren Personen Arbeit verschafft.

Interessant ist auch der **Energieverbrauch**. Die *Ciba* allein verzeichnete 1941 einen Verbrauch von über 12 Mill. kWh., einen Gasverbrauch von 466 137 m³ und einen Wasserverbrauch von 889 737 m³ Stadtwasser und 4659 400 m³ Fabrikwasser, das sind zusammen mehr als ein Drittel des gesamten Wasserkonsums der Stadt Basel. Ferner verbrauchte das gleiche Unternehmen monatlich 10–12 000 t Dampf, 1200 t Brennmaterial und 1500 t Eis.

Das gesamte Areal der sieben größten chemischen Fabriken in Basel beträgt 56,7 ha, d. h. 4% der bebauten Fläche der Stadt.

Einkommensschafferin. Die Lokalzahlungen der chemischen Industrie Basels lassen sich nur annä-

⁴ Diese Firmen sind dem Verband Basler Chemischer Industrieller (VBCHI) angeschlossen.

hernd ermitteln. Als Betriebsjahr diene 1937, das zwar etwas weit zurück liegt, andererseits aber ein normales Vorkriegsjahr darstellt. Die Summe (Einkommen der Arbeiter und Angestellten, Zahlungen an lokale Lieferanten) betrug 63,2 Mill. Fr. In dieser Summe ist ein Betrag von 24,0 Mill. Fr. an lokale Lieferanten eingeschlossen, dem ein Arbeitseinkommen von 8,93 Mill. Fr. entspricht. Somit beträgt das Primäreinkommen 48,1 Mill. Fr., was ein Achtel des Arbeitsinkommens des Stadtkantons Basel ausmacht.

III. Der Produktionswert der chemischen Industrie als Gradmesser ihrer wirtschaftlichen Bedeutung

Eine allgemeine schweizerische Produktionsstatistik gibt es, wie wir gesehen haben, nicht, und Produktionsstatistiken für Teilgebiete der Wirtschaft sind meist neuern Datums. Für eine mengenmäßige Erfassung der chemischen Produkte fehlen daher die nötigen Voraussetzungen, weshalb BAUMGARTNER eine Berechnung der *Produktionswerte* der chemischen Industrie durchführte.

Vorerst wurde ein Vergleich mit dem Wert der *deutschen chemischen Produktion* vorgenommen, der sich auf Schätzungen des deutschen Institutes für Konjunkturforschungen stützt (Tab. 7). Für das Jahr 1926 hat J. HIRSCH den Nettowert der chemischen Industrie mit 1,4 Mrd. RM. berechnet, dem ein Brutto-Produktionswert von 3,6 Mrd. RM. gegenübersteht. Die Lohnsumme erreichte 1936 bei der deutschen chemischen Industrie rund 24 % des Umsatzes. Multipliziert man also den gesamten Arbeitsverdienst mit 4 oder 5, so erhält man annähernd den Produktionswert der deutschen chemischen Industrie. Die Exportquote dieser Industrie ist jedoch klein, sie betrug 1936 18,7 %.

Der *schweizerische* Exportanteil der chemischen Industrie dürfte hingegen um ein Mehrfaches höher sein. Im Gegensatz zu Deutschland, wo es rentabel war, auch billige Massengüter herzustellen, ist die chemische Industrie der Schweiz vorwiegend auf die Fabrikation von Qualitätsprodukten angewiesen. Deshalb kommt BAUMGARTNER zum Schluß, daß der Prozentsatz der Lohnquote am Produktionswert un-

ter dem deutschen (durchschnittlich 21 %) liegen müsse; er wird zwischen 13—15 % geschätzt. Die Lohnsumme müßte daher mit rund 7 multipliziert werden, um zum Produktionswert zu gelangen. Für einige Jahrfünftel findet BAUMGARTNER so die Werte der Tab. 8.

In Berücksichtigung dessen, daß in Basel hauptsächlich die mechanisch durchorganisierten, kapitalintensiven Großbetriebe konzentriert sind, und daß speziell in Basel die arbeitsextensiven Teerfarben und pharmazeutischen Großbetriebe ihren Standort haben, kommt BAUMGARTNER zum Schluß, daß der Arbeitsanteil am Produktionswert in der Basler chemischen Industrie größer sein muß als außerhalb Basels. Die Arbeitslohnsumme ist daher mit einem höheren Multiplikator zu vervielfachen, um zum Produktionswert zu gelangen; er wird auf 9 geschätzt. Unter dieser Annahme wurden die Produktionswerte der Tab. 9 erhalten. Danach ist der *Produktionswert* der Basler chemischen Industrie im Jahre 1937 63,1 % der gesamtschweizerischen chemischen Industrie. Auf 1 Chemiearbeiter ergibt sich ein Produktionswert von rund Fr. 34 000 gegenüber rund Fr. 20 000 in der gesamten Schweiz oder von rund 10 000 RM. im Vorkriegs-Deutschland.

Tabelle 8

Produktionswert der schweizerischen chemischen Industrie

Jahresperiode	Durchschnitts-Produktionswert Mill. Fr.	Chemieexport in % vom Produktionswert
1921/25	196,7	65,4
1926/30	234,7	73,0
1931/35	233,9	62,4

Tabelle 9

Produktionswert der Basler chemischen Industrie (in Mill. Fr.)

Jahre	Lohnsumme der Basler Arbeiter (inkl. Gratifikation)	Anteil der nicht im Kanton Basel-Stadt Wohnhaften (20%)	Total Lohnsumme	Produktionswert	
				Kanton Basel-Stadt	Schweiz
1937	14,8	3,0	17,8	160,2	253,8
1938	14,2	2,8	17,0	153,0	.
1939	15,4	3,1	18,5	166,5	.
1940	14,4	2,9	17,3	155,7	.
1941	15,4	3,1	18,5	166,5	.

Tabelle 7

Produktionswert und Arbeitsverdienst in der deutschen chemischen Industrie

	Produktionswert in Mrd. RM.	Beschäftigte	Arbeitsverdienst		Produktionswert pro Arbeiter und technischen Angestellten RM.
			Arbeiter und techn. Angestellte Mill. RM.	kaufmännische Angestellte Mill. RM.	
1925	3,2	316 832	704	.	10 100
1929	4,8	452 984	1 019	153	10 596
1933	2,8	249 011	580	117	11 245
1936	4,2	468 479	906	140	8 955

Schlußfolgerungen. «Die chemische Industrie konnte somit in Basel deshalb aufkommen, weil hier relativ günstige Produktions-, Investitions- und Absatzbedingungen gegeben waren. Dank einer klugen Industriepolitik hat sie sich hier zur heutigen Blüte entwickelt. In unentwegtem Kampf wurden dem Markt stets neue Präparate zugeführt... Für die im einheimischen Boden fehlenden Stoffe schuf tätiger Forschungsgeist reichen Ersatz.» H. Mohler.

Self-Association, Protonation, and Metal-Coordination of 1,N⁶-Ethenoadenine Derivatives in Comparison with Their Parent Compounds Adenosine, AMP and ATP**

Helmut Sigel*

Since X-ray structure determinations of enzyme-substrate complexes are rare and not easily obtained, the use of so-called molecular probes has become popular. 1,N⁶-ethenoadenine derivatives are often employed as such to substitute for adenine substrates due to their excellent fluorescent properties. By using these derivatives as an example, it is shown that a seemingly small alteration, namely the insertion of the 1,N⁶-etheno-bridge into the adenine moiety, which may appear from an «organic» point of view as very satisfying, can drastically alter the metal ion-coordinating properties. As metal ions are essential to biological phosphoryl and nucleotidyl transfer, it is important to be aware of these changes; in fact, great care should be exercised in employing 1,N⁶-ethenoadenine derivatives as probes for adenine substrates in the presence of metal ions: the stabilities and structures of the corresponding complexes in solution are often rather different.

1. The Biological Relevance of Nucleotides

Nucleotides play a central role in the metabolism of living cells^[1]. They serve as substrates for the enzyme-catalyzed transfers of nucleotidyl or phosphoryl groups – reactions which depend on the presence of divalent metal ions^[2,3]. Nucleotides are also involved in the information storage via RNA and DNA or in energy-transfer

processes^[1]. Adenosine 5'-triphosphate (ATP) is an especially prominent member of this class of key-compounds: one-sixth of all known enzymes require ATP or a related adenine-containing cofactor^[4]. It has been estimated^[5] that a human being uses and resynthesizes his own body weight of ATP daily.

These examples nicely illustrate the importance of nucleotides, especially of ATP, and explain the efforts undertaken to probe the binding sites of nucleotides, e. g., to proteins. Indeed, the binding and recognition interactions^[6,7] between nucleotides/nucleic acids and amino acids/proteins are an essential relationship between these two classes of key-compounds.



Helmut Sigel (born 1937 in Kirchheim/Teck, Baden-Württemberg) is a.o. Professor (1978) at the Institute of Inorganic Chemistry of the University of Basel, where he has been a staff member (Habilitation) since 1967. His Diploma (1961) and Ph. D. (1964) he earned from that university working with Hans Erlenmeyer and Hans H. Brintzinger. The academic year 1968–1969 he spent with Donald B. McCormick at Cornell University, Ithaca, NY. His research interests focus on the stability, structure, and reactivity of simple and mixed ligand metal ion complexes of nucleotides, amino acids, peptides, and other ligands of biological interest; his work also deals with the catalase- and peroxidase-like activity of transition metal ion complexes. Dr. Sigel is the recipient of the 1977 Werner Award of the Swiss Chemical Society. Together with Astrid Sigel he is editing the series «Metal Ions in Biological Systems» of which more than 20 Volumes have appeared (Dekker, New York).

2. Altered Nucleotides as Probes: The Advent of 1,N⁶-Ethenoadenine Derivatives

The use of structurally altered nucleotides as probes provides one way to study reactions of enzymes which involve nucleotides as substrates. Indeed, all three parts of nucleotides have been systematically modified: e. g., the ribose residue has been replaced by glucose^[8]; in the phosphate moiety the bridging oxygen was substituted by a sulfur^[9], an imido^[10,11], a methylene^[11,12], or a peroxy bridge^[13]; and the purine base was enlarged as in *lin*-benzoadenine nucleotides^[4,14].

The latter alteration leads to a so-called dimensional probe; such probes are related to natural cofactors by a defined dimensional change in the molecule^[4], and they are widely utilized in solution studies. Other base modifications led to 1,N⁶-ethenoadenosine (ϵ -adenosine) and 3,N⁴-ethenocytidine^[15]. ϵ -Adenosine^[15] and its nucleotides^[16,17] were first synthesized in 1972, based on the previously described reaction of chloroacetaldehyde with 9-methyladenine^[18]. In this reaction the N-6 and N-1 atoms are linked by the 1,N⁶-etheno bridge to a five-membered ring^[19] (see Fig. 1)^[20].

As ϵ -adenosine and its derivatives exhibit fluorescence properties^[15-17], a great effort has been made to identify the species responsible for fluorescence^[21-25]. These attempts are understandable, as the incorporation of the ϵ -adenosyl residue into biological macromolecules provides a powerful tool to gain structural information^[25,26]:

* Correspondence: Prof. Dr. H. Sigel
Institut für Anorganische Chemie
Universität Basel
Spitalstrasse 51, CH-4056 Basel

**The financial support of the research work of my group described in this account by the Swiss National Science Foundation is gratefully acknowledged.

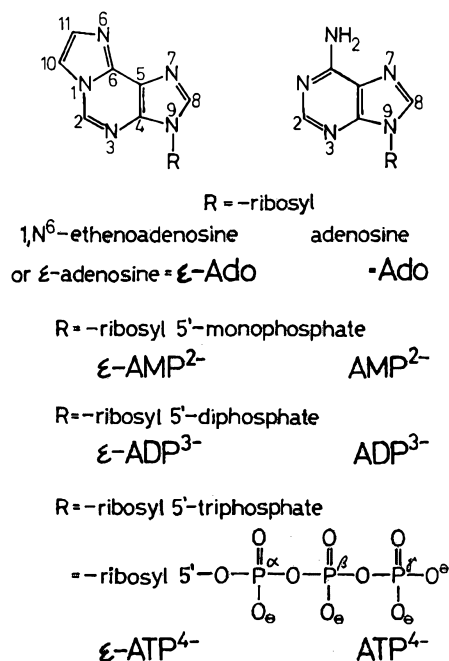


Fig. 1. Structural formulae of the 1,N⁶-ethenoadenine (= ϵ -adenine) derivatives and of their adenine-parent compounds considered in this account^[20]. To facilitate comparisons between the ϵ -adenine and the adenine residues the conventional atom numbering for adenines is adapted, a procedure which is common^[19].

ϵ -adenosine derivatives have been used, e.g., to probe the active sites of adenine nucleotide dependent enzyme systems^[27], and the 1,N⁶-etheno analogues of flavin adenine dinucleotides^[28] and adenosylcobalamin, i.e., the ϵ analogue of coenzyme B₁₂^[29], were also synthesized and studied. ϵ -ATP^[20], as a probe for ATP, is particularly widely utilized^[26,30]; the reasons are (i) the mentioned excellent fluorescent properties^[25,26,31] and (ii) the possibility to evaluate^[32] the importance of the N-1 and 6-NH₂ positions of the purine residue for the specificity of binding to particular enzymes, due to the selective alteration of these positions by the etheno bridge (Fig. 1).

3. Aim of the Present Account

Being a coordination chemist, and considering that all ATP dependent enzyme systems are also metal ion dependent^[1-3] and knowing that metal ions alter the structure of nucleotides in solution^[33-35], one wonders about the influence of the 1,10-phenanthroline-like binding site in the 1,N⁶-ethenoadenine derivatives on the complex-forming properties of these derivatives in comparison with their parent ligands (cf. Fig. 1). In other words, questions are arising like: are ϵ -AMP or ϵ -ATP indeed useful probes for AMP or ATP in the presence of metal ions? Based on our recent studies with ϵ -adenosine^[36] and some of its nucleotides^[37-41] an effort is now made to evaluate this problem and to answer, at least partly, such questions.

One of the first points which have to be clarified before any metal-binding properties can be discussed is the characterization of the tendency for self-association of the ϵ -adenine derivatives. This is a property well-known for adenine derivatives^[34,42], and it is also a property whose possible biological importance should not be underestimated: e.g., the concentration of ATP in the chromaffin granules of the adrenal medulla is about 0.1 M^[43] and under these conditions, especially as also metal ions are present^[43], considerable amounts of ATP have to exist in the form of dimers and oligomers^[34].

4. Comparison of the Extent of Self-Stacking for Adenine and 1,N⁶-Ethenoadenine Derivatives

4.1. Self-Association of ϵ -Adenosine and of Its Parent Nucleoside

It is now well-known that self-association of adenosine and other purine derivatives occurs via stacking^[34,35,44]. As the entire ϵ -adenine moiety is nearly planar with a maximum deviation of about 0.03 Å (= 3 pm) among the ring atoms^[19], self-stacking has also to be expected for ϵ -adenosine in aqueous solution. Indeed, the ¹H-NMR spectrum changes considerably when the concentration is increased from 5 to 81 mM (Fig. 1 in ref. ^[36]). Furthermore, the upfield shifts observed^[36] for H-2, H-8, H-10, H-11, and H-1' are much larger than would be expected for the shift due to a single adjacent molecule; i.e., these observations agree with those made at other purine derivatives and they preclude the assumption of only dimer formation^[34,42]. The conclusion that polymers are formed agrees also with vapor-pressure osmometric data^[45] of ϵ -adenosine.

In fact, it is now generally agreed^[34,42,46] that self-association of purine derivatives^[34,35,42,44-48] proceeds beyond the dimer stage, the distance between stacked molecules being in the order of 3.5 Å (= 0.35 nm)^[19,49-51], and the experimental results^[34-38,42] are best interpreted by the isodesmic model for indefinite non-cooperative self-stacking^[47]. This model is based on the assumption that, e.g., for an adenine derivative (A), the equilibria (1) are all characterized by the same equilibrium constant (2):



$$K = [(A)_{n+1}]/[(A)_n][A] \quad (2)$$

Adaptation of this model to ¹H-NMR shift measurements was described in detail^[34,42,52]; it results in a relationship between the observed chemical shift (δ_{obs}) and the total concentration [A]. Application to the experimental data gives a value for the association constant K as defined in Equation (2), and also values for the shift, δ_0 , at infinite dilution (monomeric A) and for δ_{∞} ,

the shift of a molecule in an infinitely long stack.

The self-association constant as determined by ¹H-NMR shift experiments for adenosine, $K = 15 \pm 3 \text{ M}^{-1}$ ^[42,53], is apparently somewhat larger than that of ϵ -adenosine, $K = 9.4 \pm 1.2 \text{ M}^{-1}$ ^[36,54]; both values were determined under exactly the same conditions. The relatively large error limits are a consequence of the restricted solubility of these two nucleosides. It appears, that one has to conclude, that the self-stacking tendency of ϵ -adenosine, despite its larger planar system (Fig. 1), is rather somewhat smaller than that of adenosine (certainly it is *not* larger). This agrees with a conclusion^[55] regarding the intramolecular association of the dinucleoside monophosphates 1,N⁶-ethenoadenylyl-(3'→5')-1,N⁶-ethenoadenosine (ϵ Ap ϵ A) and adenylyl-(3'→5')-adenosine (ApA), that stacking in ApA is more pronounced than in ϵ Ap ϵ A (pH 7.0)^{[56]*}.

As expected, protonation of the base moieties of ϵ -adenosine and of adenosine leads to repulsion, and hence to a reduced stacking tendency: for H(ϵ -Ado)[⊕] and H(Ado)[⊕] $K \leq 0.4 \text{ M}^{-1}$ ^[36] and $K = 0.9 \text{ M}^{-1}$ ^[53], respectively. Like for the unprotonated base moieties, self-association appears again to be somewhat more pronounced for the adenine residue. That the presence of a positive charge at the base moiety leads to repulsion in the stacks is also evident from Zn(ϵ -adenosine)^{2⊕}: the estimation^[36] of the upper limit of the self-association constant gave $K \leq 1.2 \text{ M}^{-1}$; a value to be compared with $K = 9.4 \text{ M}^{-1}$ for free ϵ -adenosine. These results are in line with related data^[52,63]; e.g., for the 1,10-phenanthroline system it holds: Phen, $K = 31.1 \text{ M}^{-1}$ ^[60] > H(Phen)[⊕], $K = 12.0 \text{ M}^{-1}$ ^[63] > Zn(Phen)^{2⊕}, $K = 1.1 \text{ M}^{-1}$ ^[52].

In the solid state, forces other than stacking forces have a considerable influence, therefore no (simple) relation exists between results obtained in solution and

*) That seemingly small alterations in a molecule may influence self-stacking drastically, becomes evident, e.g., from the replacement of the amino group at C-6 in adenosine by a hydroxy group and isomerization of the enol to the more stable keto isomer to give inosine; this change reduces the association constant, $K = 15 \text{ M}^{-1}$, by about one-fifth, to $K = 3.3 \text{ M}^{-1}$ ^[34]. However, the two-ring molecule inosine and the one-ring molecule uridine, which differ structurally mainly by the removal of the imidazole ring from inosine, differ in their self-association only by a factor of about one-third^[34], i.e. $K = 3.3 \text{ M}^{-1}$ vs. 1.2 M^{-1} . The strictly coplanar three-ring system 1,10-phenanthroline ($K = 31.1 \text{ M}^{-1}$)^[60] and the two-ring system 2,2'-bipyridyl ($K = 7.4 \text{ M}^{-1}$)^[60] differ by a factor of about one-fourth, but ϵ -adenosine ($K = 9.4 \text{ M}^{-1}$) which has about the same size as 1,10-phenanthroline, is in its self-association property more similar to 2,2'-bipyridyl.

The given examples indicate that factors other than the size of the aromatic system also influence the self-stacking tendency. These factors are probably mainly steric effects introduced by substituents, thus altering the orientation of the stacks, and the addition (or removal) of heteroatoms or polar groups that will influence the bonding or charge transfer in the stack^[61]. It should be pointed out that the formation of such stacks is connected with a negative enthalpy (ΔH^0) contribution to ΔG^0 ^[45,62].

those in the solid state. For example, there is no base stacking in solid N^6 -(2-chloroethyl)-substituted $1,N^6$ -ethylene(9-methyl)-adenine iodide^[64], whereas there are infinite stacks in the related salt 10-ethyl- ϵ -adenosine hydrochloride^[19]. There is also no stacking in crystalline 1,10-phenanthroline hydrate^[65], despite the pronounced stacking tendency of phenanthroline in aqueous solution^[52,60].

4.2. Self-Stacking in Adenine- and ϵ -Adenine-Nucleotide Systems

It is to be expected that the presence of the negatively charged phosphate groups in nucleotides influences the self-association tendency of the base residues, though it cannot be assumed (in contrast to earlier reasonings) that repulsion between the negative charges diminishes self-stacking completely. Indeed, the 1H -NMR spectra of ϵ -AMP²⁻ and ϵ -ATP⁴⁻ change considerably as the concentration is increased from about 5 mM to 400 mM. The upfield shifts for the protons of the $1,N^6$ -etheno-adenine moiety and of H-1' of the ribose residue are shown for ϵ -AMP²⁻ and ϵ -ATP⁴⁻ in Fig. 2.

Application of the isodesmic model for indefinite non-cooperative self-association (Equations (1) and (2)) to the experimental data results in the curves shown in Fig. 2. Computer-calculated least-squares fits for the variation of the upfield shifts for each of the protons with increasing concentration gave the same stability constant for each of the protons within experimental error for a given nucleotide. The association constants for self-stacking determined in this way and as defined by Equation (2) are summarized for several purine derivatives in Table 1.

Comparison of these equilibrium constants shows a decreasing tendency for self-stacking within the two series ϵ -adenosine $\gg \epsilon$ -AMP²⁻ $> \epsilon$ -ATP⁴⁻ and adenosine \gg AMP²⁻ $> ATP^{4-}$ (Table 1). This order is expected due to the repulsion between the negatively charged phosphate group within the stacks. The data for AMP²⁻, ADP³⁻, and ATP⁴⁻ enable us to conclude that the value for K of ϵ -ADP³⁻ is within the limits given by the constants of ϵ -AMP²⁻ and ϵ -ATP⁴⁻, i.e. between 1.9 and 2.5 M⁻¹. The stacking tendency of ϵ -AMP²⁻ and ϵ -ATP⁴⁻ is similar to that of their parent nucleotides, though it is slightly more pronounced; this contrasts with the somewhat lower self-association tendency of ϵ -adenosine compared with that of adenosine. However, as indicated in Section 4.1, seemingly small alterations in a molecule may significantly influence the extent of self-stacking.

The size of the upfield shifts, $\Delta\delta = \delta_0 - \delta_{\infty}$ (see Section 4.1), especially for H-2, H-10, and H-11 of ϵ -adenosine^[36], ϵ -AMP²⁻^[37], and ϵ -ATP⁴⁻^[38] confirms that stacking proceeds beyond the dimer stage; these upfield shifts are much higher than expected for a simple dimer. The same ap-

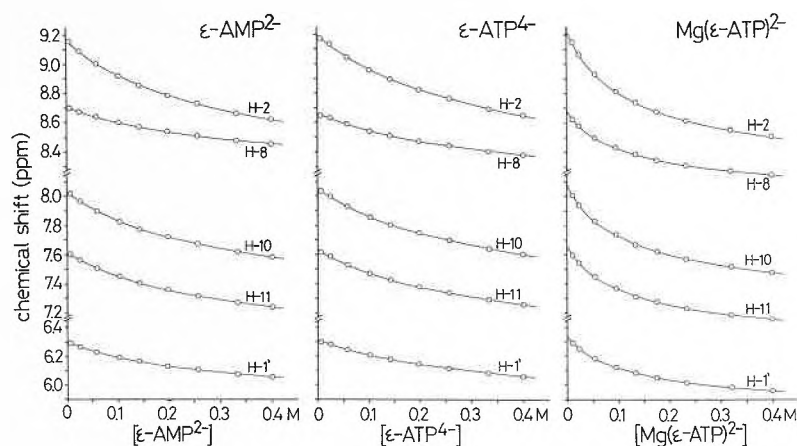


Fig. 2. Variation of the chemical shift for H-2, H-8; H-10, H-11, and H-1' of the ϵ -adenosine moiety with varying concentrations of ϵ -AMP²⁻ (pD 8.9)^[37], ϵ -ATP⁴⁻ (pD 8.4)^[38], or Mg(ϵ -ATP)²⁻ (pD 7.3)^[38]. The 1H -NMR signals were assigned^[37,38] according to a deuterium labeling study carried out with ϵ -adenosine^[17]. The spectra were measured^[37,38] on a Bruker FT 90 at 90.025 MHz (D_2O ; 27°C; $I = 0.1$ to ≈ 1.2 for ϵ -AMP and 0.1 to ≈ 2 for the ϵ -ATP systems, $NaNO_3$), relative to internal (CH_3)₄ N^6 and converted to values relative to sodium 3-(trimethylsilyl)propanesulfonate by adding 3.188 ppm. The curves shown are the computer-calculated best fit of the experimental data (calculated with the K values of Table 1), using the indefinite non-cooperative stacking model^[34,42] (Equations (1) and (2)).

Table 1. Comparison of the equilibrium constants K (Equation (2)) for self-stacking (equilibrium (1)) of several $1,N^6$ -etheno-adenine derivatives with the corresponding parent adenines and of some of their metal ion complexes as determined by 1H -NMR shift measurements in D_2O (27°C)^[a].

System ^[20]	pD ^[b]	I	K (M ⁻¹) for	
			ϵ -adenine derivatives	adenine derivatives
Ns	7.0	0.1	9.4 ± 1.2 ^[36]	15 ± 3 ^[42,53]
H(Ns) ⁺	3.1 ^[36] , 2.4 ^[53]	0.1	≤ 0.4 ^[36]	0.9 ± 0.2 ^[53]
Zn(Ns) ²⁺	6.1	1.5	≤ 1.2 ^[36]	
NMP ²⁻	8.9	$0.1 \approx 1.2$	2.5 ± 0.3 ^[37]	2.1 ± 0.4 ^[34]
NDP ³⁻	8.9	$0.1 \approx 1.7$		1.8 ± 0.5 ^[35]
NTP ⁴⁻	8.4	$0.1 \approx 2$	1.9 ± 0.2 ^[38]	1.3 ± 0.2 ^[34]
Mg(NTP) ²⁻	7.3 ^[38] , 7.4 ^[34]	$0.1 \approx 2$	7.6 ± 0.5 ^[38]	4.0 ± 0.5 ^[34]
Zn(NTP) ²⁻	7.2	$0.1 \approx 2$	$\approx 4.4 \pm 2.4$ ^[38] [c,d] $\approx 3.3 \pm 1.2$ ^[38] [c,e]	$\approx 11.1 \pm 4.5$ ^[34] [c] $\approx 9.6 \pm 0.8$ ^[34] [c,f]

[a] The ionic strength was adjusted to 0.1 M by adding $NaNO_3$ if necessary. The given range of error is twice the standard error.

[b] pD of the solutions used for the measurements.

[c] Regarding the validity of these values see text in Section 4.4^[34,38].

[d] Weighted mean of the individual values of K obtained from the chemical shifts of H-2, H-8, H-10, H-11, and H-1'; see text in Section 4.4^[38].

[e] Weighted mean of the individual values of K obtained from the chemical shifts of only H-2, H-10, and H-1'; see text in Section 4.4^[38].

[f] See footnote 71 in ref. ^[34] (weighted mean of the individual values of K obtained from the chemical shifts of H-2 and H-1' under omission of a single experimental value, i.e. the one measured of $[Zn^{2+}/ATP^{4-}] = 0.0061$ M).

plies for the corresponding parent compounds^[34]. The similarity of the $\Delta\delta$ values for a given proton of the ϵ -adenine derivatives suggests in addition, that the orientation of the stacks is also similar for all three substances.

A further interesting observation based on the chemical shifts is that the δ_0 values for H-8 and H-1' differ somewhat for ϵ -adenosine and its nucleotides (see Table S1 in ref. ^[38]), whereas the δ_0 values for H-2, H-10, and H-11 are identical within experimental error. This indicates that, like the adenosine nucleotides^[33], the ϵ -adenosine derivatives adopt in solution the *anti* conformation^[66] with respect to the glycosyl bond (N-9/C-1'), and therefore the negatively charged phosphate groups are close to H-8 (and H-1'), but not to H-2, H-10, and

H-11 (cf. Fig. 1). The corresponding observation has also been made for the δ_0 values of H-8 and H-1' on the one hand and of H-2 on the other for adenosine and its nucleotides (see Table III in ref. ^[34]), confirming thus the *anti* conformation of these substances. These conclusions on the structure of these nucleotides in solution are important with regard to the possible coordination of a metal ion to both, the phosphate residue and the base moiety (see Sections 6.3 and 6.4).

4.3. The Promoted Self-Association of Mg(ϵ -ATP)²⁻ and Mg(ATP)²⁻

A comparison of the experimental data shown in Fig. 2 for Mg(ϵ -ATP)²⁻ and ϵ -ATP⁴⁻ reveals immediately, i.e., without

any calculations, that self-stacking of the complex is more pronounced than of the free nucleotide. The experimental data can again be well explained by the isodesmic model for indefinite non-cooperative self-association and the resulting association constant (Table 1) confirms the promotion of self-stacking by $Mg^{2\oplus}$: K is increased by a factor of about 4 (7.6 M^{-1} vs. 1.9 M^{-1}), a result which corresponds approximately to the situation with $ATP^{4\oplus}$ and $Mg(ATP)^{2\oplus}$, where K increases by a factor of about 3.

This promotion of self-stacking, which again proceeds beyond the dimer stage^[34,38], can be attributed to a partial neutralization of the negative charge at the phosphate moiety by formation of a $Mg(NTP)^{2\oplus}$ complex^[20]. Indeed, the association constants for $Mg(\epsilon\text{-ATP})^{2\oplus}$ and $Mg(ATP)^{2\oplus}$ are between those for their nucleotides and nucleosides (Table 1). However, the values of the twofold negatively charged $Mg(\epsilon\text{-ATP})^{2\oplus}$ ($K = 7.6\text{ M}^{-1}$) and $Mg(ATP)^{2\oplus}$ ($K = 4.0\text{ M}^{-1}$) complexes considerably exceed those of the also twofold negative $\epsilon\text{-AMP}^{2\oplus}$ ($K = 2.5\text{ M}^{-1}$) and $AMP^{2\oplus}$ ($K = 2.1\text{ M}^{-1}$) species. Hence, it is evident that $Mg^{2\oplus}$ affects the stability of the NTP-stacks beyond a pure charge neutralization, and this is then an indication for an intermolecular bridging of the stacks by $Mg^{2\oplus}$. As the values of δ_{∞} ^[34,38] give no indication for a selective $Mg^{2\oplus}$ /base interaction in the stacks, this suggests a bridging by $Mg^{2\oplus}$ via the phosphate chains – an assumption that appears reasonable from the viewpoint of coordination chemistry.

At first sight the difference in self-association between $\epsilon\text{-ATP}^{4\oplus}$ and $ATP^{4\oplus}$ in the presence of $Mg^{2\oplus}$ may appear as marginal; but this conclusion is not really accurate, especially not for experiments dealing with kinetics, as here a species occurring only in a relatively low concentration may be the one responsible for the reactivity of a system. Thus, if one requests that 99% of $Mg(NTP)^{2\oplus}$ are present in the monomeric form one may work with a 1 mM solution

of $Mg^{2\oplus}/ATP$, but only with a 0.6 mM solution of $Mg^{2\oplus}/\epsilon\text{-ATP}$. To mediate further a realistic feeling of how the proportions of the various oligomers vary with changing concentration, the calculations summarized in Fig. 3 were carried out^[34,38]: it is evident that the percentage of $Mg(NTP)^{2\oplus}$ present in the monomeric form decreases rapidly with the increasing total concentration of $Mg(\epsilon\text{-ATP})^{2\oplus}$ or $Mg(ATP)^{2\oplus}$. However, it is also evident that the situation in the $Mg(NTP)^{2\oplus}$ systems differs considerably: e.g., in $5 \cdot 10^{-2}\text{ M}$ solutions of $Mg(ATP)^{2\oplus}$ about 73% are present as the monomer, 21% as the dimer, 5% as the trimer, and 1% as the tetramer; the corresponding numbers for $Mg(\epsilon\text{-ATP})^{2\oplus}$ are 60%, 27%, 9%, and 3% plus an additional 1% in form of higher oligomers.

To conclude: it appears that $Mg(\epsilon\text{-ATP})^{2\oplus}$ may be employed as a probe for $Mg(ATP)^{2\oplus}$, provided the situation as described in the preceding paragraph is kept in mind. It seems that the mode of coordination in $Mg(ATP)^{2\oplus}$ and $Mg(\epsilon\text{-ATP})^{2\oplus}$ is about the same (see also Sections 6.3 and 6.4) and that the differences are mainly a matter of concentration of the occurring stacks. The somewhat larger self-stacking tendency of $Mg(\epsilon\text{-ATP})^{2\oplus}$, compared with that of $Mg(ATP)^{2\oplus}$, is probably due to the steric restrictions imposed by the $Mg^{2\oplus}$ -phosphate bridges; the larger three-ring ϵ -adenine residue is probably more adaptable to the resulting restricted orientation of the base moieties than the smaller two-ring adenine unit.

4.4. Evidence for a Base-Phosphate-Bridging via $Zn^{2\oplus}$ in Dimeric Units Occurring in the Self-Stacks of $Zn(\epsilon\text{-ATP})^{2\oplus}$ and $Zn(ATP)^{2\oplus}$

By ¹H-NMR shift measurements the self-association of $Zn(ATP)^{2\oplus}$ and $Zn(\epsilon\text{-ATP})^{2\oplus}$ is easily demonstrated, but the calculations show^[34,38] that the simple isodesmic model for an indefinite non-cooperative self-association (Equations (1) and

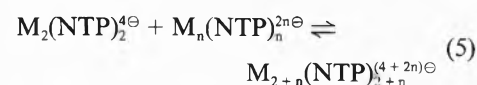
(2)) is inadequate to explain the experimental data: the data-fit for the shifts of H-8 (and H-11) is poor, and the calculated association constants according to Equation (2) differ for the individual protons. Hence, the values given in Table 1 for the $Zn(NTP)^{2\oplus}$ systems are for principal reasons only approximately quantifying the extent of stacking; the second value given for $Zn(\epsilon\text{-ATP})^{2\oplus}$ in Table 1 characterizes the situation probably somewhat better^[38] as in the calculation of the weighted mean the results for the protons neighboring N-6 and N-7 (i.e., the metal ion binding sites; see below) were not considered.

Taking into account the well-known affinity of $Zn^{2\oplus}$ towards nitrogen donor sites, and the fact that the fit with the simple model was especially poor for the shifts of H-8 (and H-11), i.e. the proton(s) which neighbor(s) N-7 (and N-6) (see Fig. 1), the following model was developed^[34,35,38]. It is assumed that an intermolecular bridge by a metal ion coordinated to the phosphate residue of one nucleotide and to the base moiety of the neighbor favors especially the formation of dimers:



$$K_{Di}^* = [\text{M}_2(NTP)_2^{4\oplus}] / [\text{M}(NTP)^{2\oplus}]^2 \quad (4)$$

The intermolecularly bridged dimers of equilibrium (3) may stack with each other, as well as with monomeric $\text{M}(NTP)^{2\oplus}$; the association constants for such non-bridged stacks are again expected to be equal. This is expressed in a general form by equilibrium (5) and Equation (6):



$$K_{St} = \frac{[\text{M}_{2+n}(NTP)_{2+n}^{(4+2n)\oplus}]}{[\text{M}_2(NTP)_2^{4\oplus}] [\text{M}_n(NTP)_n^{2n\oplus}]} \quad (6)$$

Due to the increased number of variable parameters (K_{Di}^* , K_{St} , δ_0 , δ_{Di} , and δ_{∞}) it proved impossible to perform a least-squares fit of the experimental data using all parameters. Nevertheless, this model is able to explain at least qualitatively the shift of all protons^[34,38]. It should be pointed out that the self-association in the $Zn(ATP)^{2\oplus}$ and $Zn(\epsilon\text{-ATP})^{2\oplus}$ systems may be more complicated than described by this model through the equilibria (3) and (5), but it cannot be simpler; the experimental data can of course also be explained with more variables, but not with less.

Several least-squares calculations with the experimental data indicated for $Zn(\epsilon\text{-ATP})^{2\oplus}$ an equilibrium constant, K_{St} , between 5 and 10 M^{-1} and a dimerization constant, K_{Di}^* , within the range 10 to 30 M^{-1} ^[38]. For $Zn(ATP)^{2\oplus}$ the situation is similar^[34]: K_{St} is about 4 to 5 M^{-1} and K_{Di}^* must be within the range 10 to 50 M^{-1} . Again:

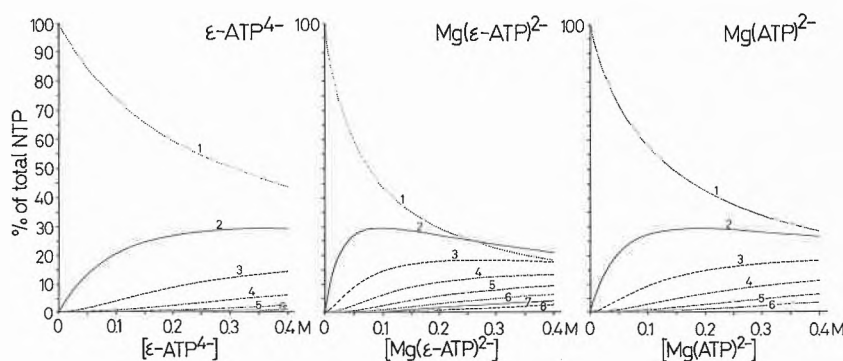


Fig. 3. Variation of the proportions of NTP present in the monomer (1), dimer (2), trimer (3), ..., and octamer (8) in D_2O solutions as a function of the total concentration of $\epsilon\text{-ATP}^{4\oplus}$ ($K = 1.9\text{ M}^{-1}$)^[38], $Mg(\epsilon\text{-ATP})^{2\oplus}$ ($K = 7.6\text{ M}^{-1}$)^[38], and $Mg(ATP)^{2\oplus}$ ($K = 4.0\text{ M}^{-1}$)^[34] at 27°C and $I = 0.1$ to ≈ 2 (NaNO_3). The above figure is a combination of figure 2 from ref.^[38] and the middle part of figure 7 from ref.^[34].

with these constants a fit of the measured chemical shifts is possible^[34,38].

The above assumption on the participation of a $Zn^{2\oplus}$ /base interaction in the stacking process of $Zn(\epsilon\text{-ATP})^{2\oplus}$ is confirmed by the chemical shifts. It is well-known that coordination of a diamagnetic metal ion to a binding site deshields neighboring protons and therefore the resonance signals for such protons shift *downfield*. Although there is no simple relation for aromatic systems between the distance of the site of metalation and the *size* of the downfield shifts for the observed protons^[67] the effect is clear. Hence, if $Zn^{2\oplus}$ coordinates in the dimeric stacks of $Zn(\epsilon\text{-ATP})^{2\oplus}$ to the N-6/N-7 site forming an *intermolecular* metal ion bridge, this should affect the values of δ_{∞} . Indeed, the differences $\Delta\delta_{\infty} = \delta_{\infty/Zn(\epsilon\text{-ATP})} - \delta_{\infty/Mg(\epsilon\text{-ATP})}$ are *downfield* (by about 0.35 ppm); it should be pointed out, that the values of δ_{∞} for $Mg(\epsilon\text{-ATP})^{2\oplus}$ are close to the δ_{∞} values of ϵ -adenosine (and $\epsilon\text{-ATP}^{4\oplus}$)^[38]. The $Zn^{2\oplus}$ /N-7 interaction in the stacks of the $Zn(\text{ATP})^{2\oplus}$ system is correspondingly confirmed by considering the shifts of H-8^[34].

There is one further aspect to be mentioned; coordination of a metal ion to the N-6/N-7 site in $\epsilon\text{-ATP}$ does not necessarily favor stacking: ϵ -adenosine self-stacks very well, while the coordination of $Zn^{2\oplus}$ to the 1,N⁶-ethenoadenine moiety strongly suppresses this property (Table 1) due to the repulsion occurring in stacks composed of $Zn(\epsilon\text{-Ado})^{2\oplus}$ (Section 4.1). Indeed, $Mg(\epsilon\text{-ATP})^{2\oplus}$ without a $Mg^{2\oplus}$ /base interaction self-stacks better than $Zn(\epsilon\text{-ATP})^{2\oplus}$ (Table 1)^[68a]. This *decrease* in the stacking tendency of $Zn(\epsilon\text{-ATP})^{2\oplus}$ contrasts with the situation for $Mg(\text{ATP})^{2\oplus}$ and $Zn(\text{ATP})^{2\oplus}$; the latter complex self-stacks considerably better than the other two. These observations are clearly the result of the relatively large affinity of the 1,N⁶-ethenoadenine moiety towards $Zn^{2\oplus}$ ($\lg K_{Zn(\epsilon\text{-Ado})}^{Zn} = 1.5$; Sections 6.1 and 6.2)^[36]: this high affinity causes coordination of $Zn^{2\oplus}$ in a $Zn^{2\oplus}/\epsilon\text{-ATP}^{4\oplus}$ system not only to the phosphate chains but also to most of the base moieties (see also Sections 6.3 and 6.4). For comparison, the adenine moiety is by a factor of about 1/60 less effective and interacts only weakly with $Zn^{2\oplus}$ ($\lg K_{Zn(\text{Ado})}^{Zn} = -0.3$)^[34].

From a general point of view it is easy to see that (i) in a dimeric $M_2(\text{NTP})_2^{4\oplus}$ stack bridging of the two nucleotides by one metal ion via phosphate coordination to one nucleotide and base coordination to the other will favor the stack, while (ii) bridging by *both* metal ions will somewhat disfavor it due to charge repulsion favoring thus the formation of monomers with an *intramolecular* bridge (Sections 6.3 and 6.4). Furthermore, if stacking proceeds beyond the dimer stage, in the first case only about each second purine system will carry a positive charge due to the metal ion interaction and this will hardly interfere with the formation of a polymer, while in the second case nearly each purine residue

will carry such a positive charge giving rise to repulsion. To conclude, it seems that $Zn(\text{ATP})^{2\oplus}$ is an example for category (i) with $K \approx 10 \text{ M}^{-1}$ (Table 1), while $Zn(\epsilon\text{-ATP})^{2\oplus}$ is one for category (ii) with $K \approx 3.3 \text{ M}^{-1}$ ^[38]. It is apparent that these differences should be considered if $Zn(\epsilon\text{-ATP})^{2\oplus}$ is employed as a probe for $Zn(\text{ATP})^{2\oplus}$, especially if higher concentrations of the complexes ($> 10^{-3} \text{ M}$) are used!

4.5. Conclusions Regarding the Self-Association of ϵ -Adenine Derivatives in the Presence of Metal Ions

Adenosine and ϵ -adenosine differ somewhat in their self-stacking tendency (Table 1; Section 4.1), but it appears possible to use ϵ -adenosine as a probe for adenosine, as long as no steric restrictions due to its larger size occur (Fig. 1). However, this «favorable» conclusion is not correct anymore for studies in the presence of metal ions with a pronounced affinity towards nitrogen donor sites, like $Zn^{2\oplus}$; these metal ions coordinate to the 1,10-phenanthroline-like binding site of ϵ -adenosine (Section 6.2) and reduce thus, due to charge repulsion, the self-stacking tendency considerably (Table 1). In this respect a corresponding concentration of metal ions will have practically no effect on adenosine, because the metal ion affinity of its base residue is much lower (Sections 6.1 and 6.2).

The tendency for self-stacking is relatively similar for the ϵ - and the corresponding parent nucleotides (Table 1). However, in the presence of metal ions the situation may again change drastically: $Zn^{2\oplus}$ promotes the self-association of $\text{ATP}^{4\oplus}$ much more strongly than $Mg^{2\oplus}$, but its promotion on $\epsilon\text{-ATP}^{4\oplus}$ is even less than that of $Mg^{2\oplus}$ (Table 1). $Mg^{2\oplus}$ affects the stability of the stacks beyond a pure charge neutralization and the additional promotion (most probably) occurs via phosphate-bridging (Section 4.3). Evidently, another metal ion which may act in the same way is $\text{Ca}^{2\oplus}$; in general all metal ions which have a small affinity for heteroaromatic nitrogen bases but a pronounced one for negatively charged oxygen groups will act in this way and must therefore be expected to facilitate the self-association of $\epsilon\text{-ATP}^{4\oplus}$ more than that of $\text{ATP}^{4\oplus}$. Metal ions, like $Zn^{2\oplus}$ (or $\text{Cd}^{2\oplus}$), which have a significant affinity for heteroaromatic nitrogen bases (Section 6.4) can also promote stacking beyond a simple charge neutralization, but here the effects on self-stacking cannot easily be generalized (see Section 4.4); in this case the additional promotion involves (beside phosphate binding) also an intermolecular coordination to the base moieties, which especially favors dimers (Section 4.4).

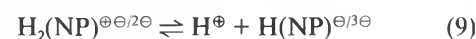
A feeling of how the proportions of the various oligomers vary with changing concentration is provided by the results shown in Fig. 3 for the two representative examples, $Mg(\epsilon\text{-ATP})^{2\oplus}$ and $Mg(\text{ATP})^{2\oplus}$. In ad-

dition, one may note that a solution containing 97% of the monomeric form may be as much as 8 mM in $\epsilon\text{-ATP}^{4\oplus}$ but only 2 mM in $Mg(\epsilon\text{-ATP})^{2\oplus}$; for $\text{ATP}^{4\oplus}$ and $\text{ADP}^{3\oplus}$ the corresponding concentrations are 12 mM and 9 mM, respectively^[68b].

In conclusion, based on the results summarized in Sections 4.1 to 4.4, it is not to be expected that in any of the metal ion containing $\epsilon\text{-ATP}^{4\oplus}$ systems self-association would increase beyond that of ϵ -adenosine, which exists in a 10^{-3} M solution to about 98% in the monomeric form^[36]. Hence, it is recommended that any studies aiming for properties of monomeric $M^{2\oplus}/\epsilon\text{-ATP}$ (or ATP) systems are carried out in solutions with $[\epsilon\text{-ATP}] < 1 \text{ mM}$, or better (to be quite on the safe side) with $[\epsilon\text{-ATP}] < 0.5 \text{ mM}$.

5. Acidity Constants of Adenine and ϵ -Adenine Derivatives, and Sites of Protonation

The nucleotides presently considered are composed of a base moiety and a phosphate residue which are linked together by a ribose group. This «inserted» sugar linkage leads to a relatively large distance between the base and the phosphate residues and therefore the corresponding acidity constants of the protonated groups are reflected in those of the independent molecules. For example, the acidity constant of protonated adenosine ($\text{p}K_{\text{H}(\text{Ado})}^{\text{H}} = 3.61$)^[69] is similar to the first deprotonation constant of $\text{H}_2(\text{AMP})^{\oplus\ominus}$ ($\text{p}K_{\text{a}1}^{\text{H}} = \text{p}K_{\text{H}_2(\text{AMP})}^{\text{H}} = 3.84$)^[69], while the second one for $\text{H}(\text{AMP})^{\ominus}$ ($\text{p}K_{\text{a}2}^{\text{H}} = \text{p}K_{\text{H}(\text{AMP})}^{\text{H}} = 6.22$)^[69] is reflected in the deprotonation of $\text{H}(\text{D-ribose } 5'\text{-monophosphate})^{\ominus}$ ($\text{p}K_{\text{H}(\text{RibP})}^{\text{H}} = 6.26$)^[69]. The equilibrium considered here for protonated nucleosides, $\text{H}(\text{Ns})^{\oplus}$, and two-fold protonated nucleotides^[20], $\text{H}_2(\text{NP})^{\oplus\oplus}$ or $\text{H}_2\text{NP}^{2\oplus}$, are given by Equations (7), (9), and (11) and the corresponding acidity constants are defined by Equations (8), (10), and (12):



One would expect that the protonation/deprotonation reaction alters the chemical shifts for the protons of ϵ -adenosine. This is indeed the case and ¹H-NMR shift experiments yielded for D_2O as solvent $\text{p}K_{\text{D}(\epsilon\text{-Ado})}^{\text{D}} = 4.64$ ($I = 0.1$, NaNO_3 ; 27°C)^[36]. From this value the corresponding constant for $\text{H}(\epsilon\text{-Ado})^{\oplus}$ in H_2O may be estimated using a published transformation procedure^[70]; the result $\text{p}K_{\text{H}(\epsilon\text{-Ado})}^{\text{H}} = 4.13$ is in fair agreement with the constant ob-

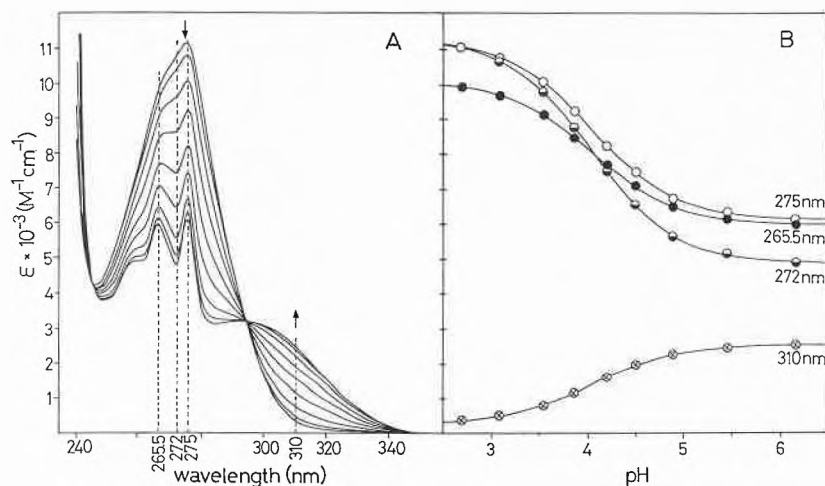


Fig. 4. Dependence of the UV spectrum of ϵ -adenosine on pH in aqueous solution at $I = 0.1$ (NaClO_4) and 25°C (measured in 1 cm cells with $[\epsilon\text{-Ado}] = 1.8 \times 10^{-4} \text{ M}$): (A) change of the UV spectrum resulting from the increase of pH from 2.70 to 6.16 (via 3.05, 3.54, 3.86, 4.20, 4.50, 4.89, and 5.46), the direction of the spectral change is indicated by arrows; (B) evaluation of the spectra shown in (A) by plotting the extinction coefficient ϵ ($\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$) versus pH. The solid curves represent the computer-calculated best fits of the experimental data with $\text{p}K_{\text{H}(\epsilon\text{-Ado})}^{\text{H}} = 4.05$. Reproduced from ref. [36].

tained in aqueous solution from the spectrophotometric titration shown in Fig. 4: $\text{p}K_{\text{H}(\epsilon\text{-Ado})}^{\text{H}} = 4.05 \pm 0.01$ ($I = 0.1$, NaClO_4 ; 25°C) [36]. This latter value is identical with the one determined by potentiometric pH titrations; it is listed in Table 2 together with those of other ϵ -adenine and adenine derivatives. It may be emphasized that all acidity constants given in Table 2 were determined [36,37,39,60,69,71-74] under conditions where self-association is negligible. In addition, the UV absorbance spectrum of ϵ -ATP also shows a pronounced dependence on pH in the range from 2 to 7, the spectra being very similar to those shown in Fig. 4

Table 2. Comparison of the negative logarithms of the acidity constants of several protonated 1, N^6 -etheno-adenine derivatives with the corresponding values of their parent compounds. All constants were determined by potentiometric pH titrations of aqueous solutions ($I = 0.1$, NaNO_3 ; 25°C) [a].

Constants (Equations (8), (10), (12))	ϵ -adenine derivatives	adenine derivatives [b]
$\text{p}K_{\text{H}(\text{Ns})}^{\text{H}}$	4.05 ± 0.01 [36]	3.61 ± 0.03 [69]
$\text{p}K_{\text{H}_2(\text{NMP})}^{\text{H}}$	4.23 ± 0.02 [37]	3.84 ± 0.02 [69]
$\text{p}K_{\text{H}(\text{NMP})}^{\text{H}}$	6.23 ± 0.01 [37]	6.22 ± 0.01 [69] (6.14 [71][c])
$\text{p}K_{\text{H}_2(\text{NTP})}^{\text{H}}$	4.45 ± 0.02 [39]	4.01 ± 0.01 [60]
$\text{p}K_{\text{H}(\text{NTP})}^{\text{H}}$	6.50 ± 0.01 [39]	6.49 ± 0.01 [60] (6.42 [72][c])

- [a] For the sites of protonation see text in Section 5. The range of error given with the constants is three times the standard error of the mean value or the sum of the probable systematic errors, whichever is larger.
- [b] The values for $\text{H}_2(\text{ADP})^{\ominus}$ at $I = 0.1$ (KNO_3) are $\text{p}K_{\text{H}_2(\text{ADP})}^{\text{H}} = 3.93$ (25°C) [73], 4.05 (15°C) [74] and $\text{p}K_{\text{H}(\text{ADP})}^{\text{H}} = 6.44$ (25°C) [73], 6.41 (15°C) [74].
- [c] Background electrolyte in this case: NaClO_4 .

for ϵ -adenosine, confirming thus that the resulting acidity constant, $\text{p}K_{\text{H}_2(\epsilon\text{-ATP})}^{\text{H}} = 4.41 \pm 0.04$ ($I = 0.1$, NaClO_4 ; 25°C) [39]; is due to the release of the proton from the base moiety.

It is evident that the acidity constants, $\text{p}K_a \approx 4$ (Table 2), are connected with the deprotonation of the protonated ϵ -adenine residue. Hence, the question arises: where is the proton located? Is it at N-6 or at N-7? From the fact that the downfield shift upon protonation of ϵ -adenosine is largest for H-11 (see $\Delta\delta_{\text{H}}^{\text{H}}$ in Table IV of ref. [36]), one cannot unambiguously conclude that protonation occurs at the neighboring N-6 (see Fig. 1), because in aromatic systems shifts induced by protonation do not necessarily decrease with increasing distance from the protonated site [67a]. However, a detailed study [23] comparing H(ϵ -adenosine) $^{\oplus}$ with the corresponding compounds methylated at N-6 or N-7 shows that the predominant site of protonation is indeed N-6; a conclusion in agreement with the crystal structure analysis of 10-ethyl- ϵ -adenosine hydrochloride [19]. Fig. 5 illustrates the deprotonation equilibrium together with the two most likely resonance structures [19] of protonated 1, N^6 -etheno-adenosine and its derivatives.

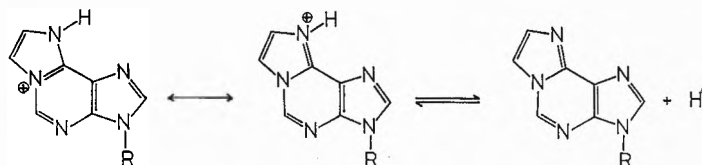


Fig. 5. Illustration of the deprotonation equilibrium of 1, N^6 -etheno-adenosine ($R = \text{ribosyl}$) and its nucleotides ($R = \text{ribosyl } 5'\text{-phosphate(s)}$), together with the two most likely resonance structures [19] of the protonated ϵ -adenine residue. Reproduced from ref. [36].

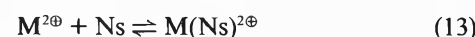
To summarize, protonation occurs at pH about 4 at N-6 in the ϵ -adenine residue of ϵ -adenosine and its nucleotides (Fig. 5). In adenosine and its nucleotides the site of protonation at the base moiety (see Fig. 1) is N-1 [33,69,75]. Protonation at the phosphate group occurs in nucleoside 5'-monophosphates [33,69,75] at pH about 6.2, and in nucleoside 5'-triphosphates [33,60] at the terminal γ -phosphate group at pH about 6.5.

From the constants listed in Table 2 follows that introduction of the 1, N^6 -etheno bridge into adenosine and its nucleotides results in an increased basicity of about 0.4 log unit for the base moieties. The decreasing acidity within the series $\text{H}(\epsilon\text{-Ado})^{\oplus} > \text{H}_2(\epsilon\text{-AMP})^{\oplus\ominus} > \text{H}_2(\epsilon\text{-ATP})^{2\oplus}$ is expected due to the variation of the charge of these species, and paralleled by the corresponding series $\text{H}(\text{Ado})^{\oplus} > \text{H}_2(\text{AMP})^{\oplus\ominus} > \text{H}_2(\text{ATP})^{2\oplus}$. The data given in Table 2 indicate in addition that the basicity of the phosphate groups of the nucleotides is not remarkably affected by the modification of the base moieties. Hence, under this aspect for $\text{H}(\text{AMP})^{\ominus}$, $\text{H}(\text{ADP})^{2\ominus}$, and $\text{H}(\text{ATP})^{3\ominus}$ the corresponding ϵ -adenine nucleotides are usable probes in the neutral pH region.

6. Comparison of Binary Metal Ion Complexes of 1, N^6 -Ethenoadenosine and Its Phosphates with Related Nucleoside and Nucleotide Complexes

6.1. Stability of Metal Ion Complexes of ϵ -Adenosine, $\epsilon\text{-AMP}^{2\ominus}$, $\epsilon\text{-ADP}^{3\ominus}$, $\epsilon\text{-ATP}^{4\ominus}$, and Some Related Ligands

The stability constants listed in Table 3 [36,37,39,40,76-83] were mainly determined by potentiometric pH titrations and under conditions where the self-association of the nucleosides and their derivatives is negligible. The experimental data [36] of the metal ion systems with ϵ -adenosine and adenosine can easily be accounted for by using the acidity constants (Equation (8)) of these nucleosides (Ns) and by considering the following equilibrium:



$$K_{\text{M}(\text{Ns})}^{\text{M}} = [\text{M}(\text{Ns})^{2\oplus}] / [\text{M}^{2\oplus}] [\text{Ns}] \quad (14)$$

The experimental data [37,39] of the metal ion/nucleotide (NP) systems request for their explanation, aside from the acidity

Table 3. Logarithms of the stability constants (Equations (14) and (18)) for several metal ion complexes of ϵ -adenosine, ϵ -AMP^{2⊖}, and ϵ -ATP^{4⊖}. The corresponding data for adenosine, AMP^{2⊖}, and ATP^{4⊖}, as well as for UMP^{2⊖} and PNTP^{4⊖} are given for comparison^[20]. If nothing else is mentioned the constants were determined by potentiometric pH titrations of aqueous solutions with $I = 0.1$ (NaNO₃) and 25 °C^[a].

M ^{2⊕}	lg K _{M(Ns)} ^M		lg K _{M(NMP)} ^M			lg K _{M(NTP)} ^M		
	ϵ -Ado ^[36]	Ado ^{[76][c]}	ϵ -AMP ^{2⊖} ^[37]	AMP ^{2⊖} ^[g]	UMP ^{2⊖} ^[37]	ϵ -ATP ^{4⊖} ^[39]	ATP ^{4⊖} ^[f]	PNTP ^{4⊖} ^[i]
Ca ^{2⊕}		≤ -0.8		1.39		≈ 3.9 ^[h]	3.88	3.94 ^[k]
Mg ^{2⊕}	≤ 0.3	≤ -0.8	1.61 ± 0.02	1.63	1.5	4.24 ± 0.03	4.24	4.27 ^[k]
Mn ^{2⊕}	0.72 ± 0.15	-0.82	2.59 ± 0.04	2.14	2.01	5.10 ± 0.15	4.81	4.63
Co ^{2⊕}	≈ 2.2 ^[b]	-0.30	≈ 3.5 ^[l]	2.19		≈ 5.1 ^[h]	4.86	4.53
Ni ^{2⊕}	≈ 2.2 ^[b]	-0.17, 0.3 ^[d]	≈ 4 ^[l]	2.62		≈ 5.8 ^[h]	4.85	4.29
Cu ^{2⊕}	2.81 ± 0.09	0.84, 0.70 ^[80]	5.87 ± 0.02	3.04	2.80	9 ± 1 ^[40]	6.32 ^[60]	5.81 ^[k]
Zn ^{2⊕}	1.51 ± 0.03	-0.28, -0.3 ^[e]	3.18 ± 0.04	2.23	2.03	5.44 ± 0.13	5.16	4.77
Cd ^{2⊕}	≈ 1.8	-0.11 ^[e]		2.68 ^[81]			5.31 ^[82]	4.99 ^[l]

- [a] The range of error given for the stability constants of the complexes of the ϵ -adenine derivatives is *three times* the standard error of the mean value or the sum of the probable systematic errors, whichever is larger.
- [b] These values should be viewed with care; they were determined^[24] in the presence of buffers by fluorescence quenching at circa 22 °C. Especially the value given for Co(ϵ -Ado)^{2⊕} is probably too large; an estimate based on the data listed in table V of ref. ^[36] gives lg K_{Co(ϵ -Ado)}^{Co} ≈ 1.7.
- [c] Most values are from ref. ^[77]; they were determined by UV spectrophotometry at natural ionic strength and 20 °C.
- [d] From ref. ^[78, 79]; by spectrophotometry.
- [e] From ref. ^[34]; by ¹H-NMR shift measurements in D₂O at $I = 0.1-5$ (NaNO₃) and 27 °C.
- [f] Estimates^[37] based on values determined^[22, 24] in the presence of buffers by fluorescence quenching at about 22 °C^[24] and 25 °C^[22]. The reliability of these values is discussed in ref. ^[37].
- [g] $I = 0.1$, NaClO₄; 25 °C^[71].
- [h] Estimates based on values determined^[22, 24] in the presence of buffers by fluorescence quenching at about 22 °C^[24] and 25 °C^[22]. Most of the constants given in ref. ^[22, 24] are not very reliable; the reasons are indicated in ref. ^[39] (and ref. ^[37]).
- [i] $I = 0.1$, NaClO₄; 25 °C^[72]. For Mn^{2⊕} and Zn^{2⊕} the average of the values given in ref. ^[72] is listed above.
- [j] $I = 0.1$, NaClO₄; 25 °C. Values^[39] for complexes of pyrimidine-nucleoside 5'-triphosphates (PNTP^{4⊖}) (Fig. 7); these are the averages^[39] of the constants given in ref. ^[72].
- [k] Values for UTP^{4⊖} complexes; those for Ca^{2⊕} and Mg^{2⊕} are from ref. ^[83], the constant for Cu(UTP)^{2⊕} is from ref. ^[60].
- [l] Value for the Cd(CTP)^{2⊕} complex from ref. ^[82].

constants of the ligands (Equations (10) and (12)), the following equilibria (charges are omitted for clarity):

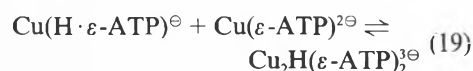


$$K_{M(H \cdot NP)}^M = [M(H \cdot NP)]/[M][H(NP)] \quad (16)$$

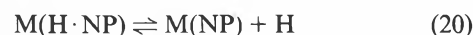


$$K_{M(NP)}^M = [M(NP)]/[M][NP] \quad (18)$$

In case of the Cu^{2⊕}/ ϵ -ATP system the situation is more complicated and the dimerization equilibrium (19) has to be taken into account in addition^[40]:



Of course, the complex M(H·NP) may release a proton according to equilibrium (20),



and the corresponding acidity constant,

$$K_{M(H \cdot NP)}^H = [M(NP)][H]/[M(H \cdot NP)] \quad (21)$$

can be calculated with Equation (22):

$$pK_{M(H \cdot NP)}^H = pK_{H(NP)}^H + \lg K_{M(H \cdot NP)}^M - \lg K_{M(NP)}^M \quad (22)$$

The complexes M(H·AMP)[⊕] are usually not observed^[73, 74], though evidence for their existence has been reported^[78, 84]; in other words, their stability is too low to allow formation of significant amounts. The Mg(H· ϵ -AMP)[⊕] complex could also not be discovered^[37], but the M(H· ϵ -

AMP)[⊕] complexes with Mn^{2⊕}, Cu^{2⊕}, and Zn^{2⊕} are known, and the values for their acidity constants, pK_{M(H· ϵ -AMP)[⊕]}^H are between 4.0 and 5.1^[37]. Similarly, M(H· ϵ -ATP)[⊕] complexes exist; their acidity constants, pK_{M(H· ϵ -ATP)[⊕]}^H, are between 4.3 and 4.8^[39, 40]. Furthermore, the corresponding constants for M(H·ADP) and M(H·ATP)[⊕] are between 3.2–5.5^[85] and 3.7–5.1^[86], respectively. Hence, none of these protonated M(H·NP) complexes is extending its existence significantly into the neutral pH range (see also Fig. 6), despite the fact that their concentration in the lower pH range may be considerable. As the focus in this essay is on those complexes which dominate under physiological conditions these protonated species are not considered further and their stability constants^[37, 39, 40, 73, 83, 87] are not listed in Table 3. On the other hand, the existence of these protonated species cannot simply be ignored^[83]; in kinetic experiments and enzymatic tests such a complex occurring in only low concentration may well be the reactive one: then ref. ^[37] and ^[39] should directly be consulted regarding M(H· ϵ -AMP)[⊕] and M(H· ϵ -ATP)[⊕], respectively*).

* Very recently a further attempt has been made^[83] to provide a comprehensive set of stability constants obtained under the same conditions and with clearly defined error limits for the complexes formed between Mg^{2⊕}, Ca^{2⊕}, Mn^{2⊕}, Co^{2⊕}, Ni^{2⊕}, Cu^{2⊕}, Zn^{2⊕} or Cd^{2⊕} and ATP or the PNTPs (i. e., CTP, UTP, and TTP)^[20]. In this study^[83] also a detailed analysis of the isomeric equilibria occurring with M(H·NTP)[⊕] complexes is provided; furthermore, estimates for the formation degrees of the isomers carrying the proton at the nucleic base residue or at the γ -phosphate group are given by taking into account also macrochelate formation where appropriate. A short review on the «isomeric equilibria in complexes of ATP with divalent metal ions» and on related problems will soon also be available^[88].

The stability constants given in Table 3 for the metal ion complexes of ϵ -AMP^{2⊖} and ϵ -ATP^{4⊖} are quite reliable, especially for the biological important metal ions Mg^{2⊕}, Mn^{2⊕}, and Zn^{2⊕}. The partly rather large error limits are mainly due to the scarcity of these ligands, which allowed only a limited number of experiments^[36-40].

At present unfortunately no stability constants of M(ϵ -ADP)[⊕] complexes are available, which were determined by potentiometric pH titrations. The available constants were obtained by fluorescence quenching in the presence of buffers (which may also form metal ion complexes^[89]) and without the explicit consideration of equilibrium (15)^[22, 24]; hence, in view of the experience made with the complexes of ϵ -AMP^[37] and ϵ -ATP^[39] and the corresponding results from this method^[22, 24], the data for the M(ϵ -ADP)[⊕] complexes must also be viewed with scepticism. However, to provide those researchers who are in need for stability constants of M(ϵ -ADP)[⊕] complexes with some information, the constants assembled in Table 4 have been estimated, based on (i) my experience, (ii) the results of Table 3, and (ii) the data given in references^[22, 24].

6.2. Structural Considerations on the Complexes of ϵ -Adenosine and Adenosine

It may be emphasized that the stability constants determined by potentiometric pH titration and given in Table 3 for the complexes of ϵ -adenosine with Mn^{2⊕}, Cu^{2⊕}, and Zn^{2⊕}, have also been confirmed by independent methods^[36]. In this connection ¹H-NMR shift experiments had been carried out with the Zn^{2⊕}/ ϵ -adenosine system^[36], and these results provide also a first

Table 4. Estimates for the logarithms of the stability constants (Equation (18)) for several metal ion complexes of ϵ -ADP³⁻[a]. The corresponding data for complexes of ADP³⁻ and pyrimidine-nucleoside 5'-diphosphates (PNDP³⁻) are given for comparison. The constants refer to aqueous solutions and conditions close to $I = 0.1$ (Na⁺, K⁺/NO₃⁻) and 25°C.

M ²⁺	lg K _{M(ε-ADP)} ^M [a]			lg K _{M(ADP)} ^M [c]	lg K _{M(PNDP)} ^M [f]
	from ref. [22][b]	corrected values [c]	from ref. [24]		
Ca ²⁺	2.81	2.87		2.86	2.9
Mg ²⁺	3.11	3.18		3.19	3.2
Mn ²⁺	4.57	4.63	2.87 [d]	4.16	3.8
Co ²⁺	4.04	4.10	4.46	4.20	3.8
Ni ²⁺			4.73	4.3	3.6
Cu ²⁺	5.51	5.57		5.90	4.7
Zn ²⁺	3.72	3.78		4.28	3.8

- [a] See text in Section 6.1. Estimations for the acidity constants (based on Table 2) for H₂(ε-ADP)⁺ are pK_{H₂(ε-ADP)}^H = 4.4 and pK_{H(ε-ADP)}^H = 6.4. For the calculation of species-distribution curves (like those of Fig. 6) it will be necessary to estimate also the stability constants for M(H·ε-ADP)⁺; this may be done by using the known values of M(H·ε-AMP)⁺[37] and M(H·ε-ATP)⁺[39] and by taking also into account the acidity constants pK_{M(H·NP)}^M (Equations (21) and (22))[37,39].
- [b] These are apparent stability constants valid at pH 7.2.
- [c] Calculated from the apparent constants [b] by adding lg (1 + [H⁺]/K_{H(ε-ADP)}^H); see ref. [90].
- [d] Maybe there is a printing error in table II of ref. [24] and this value should actually be read as 4.87.
- [e] These constants are from ref. [73], except those of Mg(ADP)⁺ (3.17 [73], 3.21 [74]) and Ni(ADP)⁺ (4.50 [73], 4.18 [74]) which are averages. For the acidity constants it holds pK_{H₂(ADP)}^H = 4.0 and pK_{H(ADP)}^H = 6.4; see footnote [b] of Table 2.
- [f] These values are based on constants published for M(CDP)⁺ and M(H·P₂O₇)⁺ complexes; the above estimates are taken from table VI of ref. [33]. The estimate for the acidity constant of H(PNDP)²⁺ is pK_{H(PNDP)}^H = 6.4.

indication on the structure of the M(ε-adenosine)²⁺ complexes, despite the uncertainty for aromatic systems [67], about the distance of the site of metalation and the size of the downfield shifts: the downfield shifts, Δδ_{Zn}^{*}, observed for H-8 and H-11 point to a complexation of Zn²⁺ to N-6 and N-7 of ε-adenosine (see Fig. 1).

Indeed, chelate formation with ε-adenosine is confirmed by a comparison of the stability constants of the M(ε-adenosine)²⁺ complexes with those of the corresponding M(adenosine)²⁺ complexes, in which the metal ion is coordinated only in a unidentate way to N-1 or N-7 [75,76]. The results listed in Table 3 show that the ε-adenosine complexes are more stable by about 2 orders of magnitude. The fact that ε-adenosine is about 3 times more basic than adenosine (see Section 5; Table 2) can definitely not account for the high stability of the M(ε-adenosine)²⁺ complexes. Therefore it is concluded that ε-adenosine acts as a bidentate ligand, the donor atoms being N-6 and N-7.

This conclusion is confirmed by a comparison of the stability constants of M(ε-adenosine)²⁺ with those for the complexes of the unidentate pyridine (see [36]). Pyridine is about 15 times more basic than ε-adenosine, but the pyridine complexes are by a factor of about 1/3 less stable than the corresponding M(ε-adenosine)²⁺ complexes. Hence, again a «1,10-phenanthroline-like» structure is born out for the M(ε-adenosine)²⁺ complexes.

The fact that the M(ε-adenosine)²⁺ complexes (Table 3) are not as stable as the corresponding M²⁺ complexes with 1,10-phenanthroline (Phen), e.g., lg K_{M(Phen)}^M = 1.45 and lg K_{Zn(Phen)}^{Zn} = 6.55 [91,92], is most probably mainly due to the larger distance between N-6 and N-7 in ε-adenosine compared with N-1 and N-10 in 1,10-phenan-

throline. This larger distance is already evident from the angles N-6, C-6, C-5 and C-6, C-5, N-7 in ε-adenosine (see Fig. 1), which are 135.6° and 131.6° [91], while the corresponding angles in phenanthroline are close to 120°, i.e. between 116.5° and 119.7° [93]. Indeed, an estimate of the distance gives for N-6...N-7 of ε-adenosine 3.3 Å and for N-1...N-10 of phenanthroline 2.7 Å. Hence, the coordinated metal ion is probably somewhat «shuttling» between N-6 and N-7 in ε-adenosine.

6.3. Metal Ion/Base Interactions in M(NP) Complexes of Adenine- and 1,N⁶-Ethenoadenine-Nucleotides

From the results discussed in the preceding section it is evident that the metal ion-affinity of the ε-adenine moiety is quite pronounced. Indeed, by spectrophotometric measurements a base-metal ion interaction can also be confirmed for the monomeric Zn(ε-ATP)²⁻ and Cu(ε-ATP)²⁻ complexes [39,40]. Moreover, a comparison of the stability constants determined by potentiometric pH titrations for the M(NP)²⁻ complexes shows for the divalent transition metal ions and Zn²⁺ unequivocally that complex stability increases within the series of ligands: UMP²⁻ < AMP²⁻ < ε-AMP²⁻ (Table 3); pyrimidine-nucleoside 5'-diphosphates (PNDP³⁻) < ADP³⁻ < ε-ADP³⁻ (Table 4); pyrimidine-nucleoside 5'-triphosphates (PNTp⁴⁻) < ATP⁴⁻ < ε-ATP⁴⁻ (Table 3).

It is interesting to note that these differences in complex stability, despite their significance, are hardly reflected at first sight if the formation degree of the complexes in dependence on pH is viewed: as an illustration for this, the four systems of Fig. 6 have

been collected [41,94,95]. This result is understandable, as the overall stability of these complexes is mainly governed by the number of phosphate groups present in the nucleotide. However, the structural differences between complexes containing the same number of phosphate groups can be very pronounced: in the complexes with Zn²⁺ and the related divalent transition metal ions the neutral pyrimidine moieties do not participate in complex formation of the pyrimidine-nucleotides [34,35,60,79] (Fig. 7; in the N-3 ionized ligands this is different [34,95a]); in other words, the stability of these nucleotide complexes is solely determined by the affinity of the phosphate residues. Consequently it has recently been concluded [37,39] that the only source of the increased stability of the 1,N⁶-ethenoadenine-nucleotides can be the ε-adenine moiety with the N-6/N-7 binding site. The

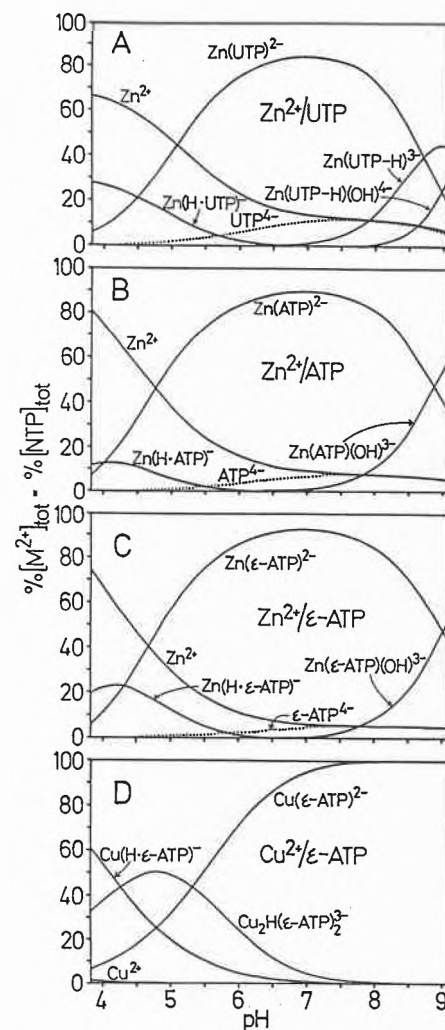
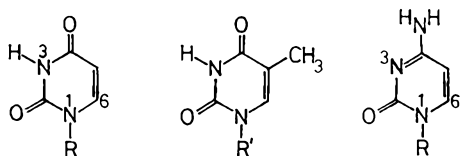


Fig. 6. Comparison of the effect of pH on the concentration of the species present in an aqueous solution of (A) Zn²⁺/UTP [95b], (B) Zn²⁺/ATP [82], (C) Zn²⁺/ε-ATP [39,41], or (D) Cu²⁺/ε-ATP [40,41]: [ε-ATP⁴⁻] < 1%; pK_{Cu(ε-ATP)(H₂O)}^H > 8.5 [41]. The results are given as the percentage of the total M²⁺ present (= total NTP); they were computed with the potentiometrically determined constants [39,41,82,95] for concentrations of 10⁻³ M for each reactant at I = 0.1 and 25°C.



R = -riboseyl 5'-(mono-/di-/or tri-)phosphate

R' = -2'-deoxyriboseyl 5'-(mono-/di-/or tri-)phosphate

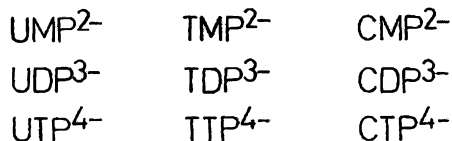
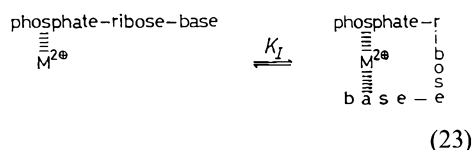


Fig. 7. Structural formulae of the pyrimidine-nucleotides considered in this account [20].

participation of this site in complex formation does lead to *intra*molecular macrochelates; such macrochelates involving the phosphate groups and N-7 of the adenine moiety are already well-known [33-35, 60, 77, 79, 82] for adenine-nucleotide complexes with the mentioned metal ions:



The next point to be emphasized is the equality of the Mg²⁺ or Ca²⁺ complexes within a nucleotide-series: UMP²⁺ ≈ AMP²⁺ ≈ ε-AMP²⁺ < PNDP³⁺ ≈ ADP³⁺ ≈ ε-ADP³⁺ < PNTP⁴⁺ ≈ ATP⁴⁺ ≈ ε-ATP⁴⁺ (Tables 3 and 4). This means, the stability of these alkaline earth ion complexes is dependent on the number of phosphate groups present in the nucleotides but hardly on the kind of base moiety; hence, equilibrium (23) is on its left side for these complexes. This conclusion is confirmed by ¹H-NMR shift experiments with the Mg²⁺ complexes of ADP³⁺ [35], ATP⁴⁺ [34], and ε-ATP [39]: there is no indication of any direct metal ion/base interaction [96]. In contrast to this, ¹H-NMR experiments show clear downfield shifts of H-8 for the Zn²⁺ and Cd²⁺ complexes of ADP³⁺ [35] and ATP⁴⁺ [34, 82] confirming thus the macrochelate-formation via N-7 and phosphate coordination.

Similarly, such an 1,N⁶-ethenoadenine interaction in the Zn(ε-ATP)²⁺ complex should also be reflected in the ¹H-NMR shift positions. This is indeed the case [39]: the experiments carried out to study the self-association (see Section 4.4) allow extrapolation of the shifts of the protons neighboring the potential N-6/N-7 binding site, i. e. of H-8 and H-11 (see Fig. 1), to infinite dilution (δ₀). In this way the shift positions for these protons in the monomeric Zn(ε-ATP)²⁺ complex are obtained, and these are clearly downfield compared with the corresponding shifts for ε-ATP⁴⁺ and Mg(ε-ATP)²⁺ (the latter being similar). Furthermore, by comparing the extent of the downfield shifts, Δδ₀, for H-8

and H-11 of Zn(ε-ATP)²⁺ with the corresponding shift values obtained for complete complexation of Zn²⁺ at the N-6/N-7 site of ε-adenosine, the percentage of the macrochelated isomer in equilibrium (23) can be estimated [39]: the resulting 85% are in excellent accord with the 76% calculated from the stability data (see below). It should be emphasized that the crucial result at this point is not so much the estimate of the percentage, but the clear proof through the measured downfield shifts that the macrochelated form of Zn(ε-ATP)²⁺ does indeed exist.

6.4. Comparison of the Extent of Macrochelate Formation in Monomeric M(NP) Complexes of Adenine and ε-Adenine-Nucleotides

It is evident that a general estimation of the position of equilibrium (23) for M(NP)

complexes from stability data is desirable. To be able to quantify the extent of the metal ion/base interaction, the «open» isomer is designated as M(NP)_{op} and the «closed» species as M(NP)_{cl}. This allows now the definition of the intramolecular and therefore dimensionless equilibrium constant K_I by Equation (24) and its calculation via Equation (25) [34, 37, 39, 79, 97]:

$$K_I = [\text{M(NP)}_{cl}] / [\text{M(NP)}_{op}] \quad (24)$$

$$K_I = (K_{M(NP)}^M / K_{M(NP)op}^M) - 1 \quad (25)$$

K_{M(NP)}^M is the experimentally accessible (overall) stability constant (Tables 3 and 4), while K_{M(NP)op}^M applies to the «open» isomer M(NP)_{op}. This latter constant is not directly accessible by experimental determinations, but in the present cases it is well represented by the stability constants of the pyrimidine-nucleotide complexes [34, 35, 37, 39] because these exist only in the «open» form (see Section 6.3). Hence the crucial difference

$$\lg \Delta = \lg K_{M(NP)}^M - \lg K_{M(NP)op}^M \quad (26)$$

may be calculated, and thus K_I and the percentage of the «closed» isomer M(NP)_{cl} can also be obtained [98]. On this basis, the results assembled in Table 5 were calculated by using essentially the stability constants listed in Tables 3 and 4.

The results of Table 5 confirm the conclusions of the preceding Section 6.3: there is no (or only a very weak) metal ion/base interaction in any of the Mg(NP) or Ca(NP) complexes [96], but this interaction is quite significant in the M(NP) complexes containing Zn²⁺ (or Cd²⁺) or one of the

Table 5. Estimates for the extent of intramolecular macrochelate formation in aqueous solution for the metal ion complexes of adenosine- and ε-adenosine-phosphates as represented by the percentage of the «closed» isomer M(NP)_{cl} (equilibrium (23) and Equation (24)) (I = 0.1; 25°C) [6].

M ²⁺	% [M(NP) _{cl}] for the ε-Ado-phosphates			% [M(NP) _{cl}] for the Ado-phosphates		
	ε-AMP ²⁺ [b]	ε-ADP ³⁺ [c]	ε-ATP ⁴⁺ [d]	AMP ²⁺ [b]	ADP ³⁺ [c]	ATP ⁴⁺ [f]
Ca ²⁺	0	0	0	0	0	0
Mg ²⁺	0	0	0	0	0	0 [6]
Mn ²⁺	69	≈ 80 (60)	62, 32	28	55	38, 17 ± 10 [83]
Co ²⁺	≈ 97	≈ 80 (60)	≈ 70, ≈ 55	34	60	57, 38 ± 9 [83]
Ni ²⁺	≈ 99	≈ 96 (92)	≈ 97, ≈ 95	79, 68 [81]	80	74, 64
Cu ²⁺	99.9	≈ 99.9 (99.9)	> 99.5 [d]	44, 41 [81]	94	76, 68 ± 4 [60]
Zn ²⁺	92	≈ 94 (87)	76, 62	38	67	62, 28 ± 7 [83]
Cd ²⁺						52 [82]

- [a] The values given for the Ca²⁺ and Mg²⁺ complexes are based on Tables 3 and 4; those of the other metal ions are essentially also based on these data, but in footnotes [b-f] the direct sources are given.
 [b] From ref. [37]. The 0% given for Ca(ε-AMP) and Ca(AMP) is an assumption based on the other results.
 [c] Calculated with Equation (25) and the estimated constants listed in Table 4. To provide a feeling for the influence of errors the values of lg Δ (Equation (26)) were artificially reduced by 0.3 log units; this results in the percentages given in parenthesis.
 [d] From ref. [39]. The second values given for Mn²⁺, Co²⁺, Ni²⁺, and Zn²⁺ were calculated using as basis the recently [83] determined stability constants for M(PNTP)²⁺ complexes (for Cu²⁺ again the above value is obtained). If a comparison with M(ATP)²⁺ is made, these newly calculated values *must* be compared with those percentages for M(ATP)_{cl}²⁺ which are from ref. [83]. It is evident that all conclusions given in the text are unaffected, but these additional values indicate the difficulties in establishing exact values for the concentrations of the isomers (see also ref. [83]), especially if the difference lg Δ in Equation (26) is becoming small.
 [e] From ref. [35].
 [f] From ref. [34], except where another source is given. The second value provided for Ni(ATP)_{cl}²⁺ is from footnote «f» in table VII of ref. [34].
 [g] There might be traces of an outer-sphere macrochelate present in which a water molecule is between N-7 and the metal ion (see also footnote 95 in ref. [34]); this problem has very recently been further investigated (see ref. [83, 88, 96]).

divalent transition elements and an adenine- or ϵ -adenine-nucleotide, i. e., the macrochelated species of equilibrium (23) is for these systems very important. For a given nucleotide, the percentage of $M(NP)_{cl}$ usually reflects quite well the general affinity of these metal ions for nitrogen binding sites; the common order is $Ca^{2\oplus} \approx Mg^{2\oplus} < Mn^{2\oplus} < Co^{2\oplus} < Ni^{2\oplus} < Cu^{2\oplus} > Zn^{2\oplus}$.

Most important, in agreement with the larger metal ion affinity of ϵ -adenosine, compared with adenosine (Section 6.2), the extent of macrochelate formation is always significantly larger in the ϵ -adenosine phosphate complexes, compared with the corresponding parent adenosine phosphate complexes. For the latter the extent of macrochelate formation apparently also depends for all studied metal ions on the number of phosphate groups^[37], i. e., $\% M(AMP)_{cl} < \% M(ADP)_{cl} > \% M(ATP)_{cl}^{2\oplus}$ (Table 5). For ϵ -adenine nucleotides (= ϵ -adenosine phosphates) no final conclusion can in this respect yet be drawn (Table 4), but the situation may well be similar.

6.5. Conclusions Regarding Monomeric ϵ -Adenosine Phosphate Complexes as Probes for Adenosine Phosphate Complexes

Solutions with concentrations below 1 mM of metal ions and ϵ -adenosine phosphates will self-associate only to a negligible amount (Section 4.5). However, in such solutions the formation degree of complexes, especially with ϵ -ADP^{3 \ominus} (or ADP^{3 \ominus}) and ϵ -ATP^{4 \ominus} (or ATP^{4 \ominus}), will still be high (cf. Fig. 6). Therefore, the question is justified: to what extent may, e. g., $M(\epsilon$ -ATP)^{2 \ominus} be employed as a probe for $M(ATP)_{cl}^{2\oplus}$? From the available information it appears that the $Mg^{2\oplus}$ and $Ca^{2\oplus}$ complexes of ϵ -adenine nucleotides may be used as probes. For the complexes of $Zn^{2\oplus}$ and the divalent transition elements considered here, great care is advised in using them as probes due to the delicacy of the intramolecular equilibrium (23): there are structural differences between the macrochelated isomers (Section 6.2), in addition to the much higher formation degree of these isomers with the ϵ -adenine nucleotides (Table 5). It is to be expected that in an enzymic system, e. g. in the presence of $Mn^{2\oplus}$ and/or $Zn^{2\oplus}$, a sensitive balance exists regarding the formation of macrochelates between the complexes of AMP^{2 \ominus} , ADP^{3 \ominus} , and ATP^{4 \ominus} ; it is most probable that the ratios of the isomers will change if the 1, N⁶-etheno derivatives are employed.

The situation with $Cu^{2\oplus}$ may appear as an extreme case, but it is mentioned here, because there are indications^[99] that $Cu(ATP)_{cl}^{2\oplus}$ might be a natural active form of $Cu^{2\oplus}$. The stabilities and structures of the complexes in the $Cu^{2\oplus}/\epsilon$ -ATP system differ so much from those of $Cu^{2\oplus}/ATP$ (Tables 3 and 5)^[40], that ϵ -ATP should never be employed as a probe for ATP in

the presence of $Cu^{2\oplus}$. Indeed, these differences in the coordinating properties are reflected already in the «simple» $Cu^{2\oplus}$ -promoted hydrolysis of these two nucleotides (Section 8)^[41]. The same conclusion must also be drawn for $Cu(\epsilon$ -AMP) and $Cu(\epsilon$ -ADP)^{2 \ominus} ; both complexes are certainly no reliable probes.

There is one further point, which may easily be overlooked: e. g., the difference between about 38% $Mn(ATP)_{cl}^{2\oplus}$ and 62% $Mn(\epsilon$ -ATP)^{2 \ominus} may at first sight not seem very significant and might even appear as rather comforting; the problem is that this difference corresponds already to 1.2 kJ/mol. If the extent of macrochelation is more pronounced the energy differences become even more significant: 90% versus 99% macrochelated isomers means a difference in ΔG^0 of 5.7 kJ/mol – and this difference might well mean inhibition of an enzymic reaction.

7. Monomeric Metal Ion Complexes Containing Two Different Ligands, One Bearing an Adenine or 1, N⁶-Ethenoadenine Residue

7.1. Stability and Structure of Ternary Complexes Containing 2,2'-Bipyridyl and ϵ -Adenosine or Its Parent Nucleoside

To find out whether the steric restrictions resulting from the bidentate coordination of ϵ -adenosine (Section 6.2) still allow the formation of a stable ternary complex with another bidentate ligand the stability of the ternary $Cu(Bpy)(\epsilon$ -Ado)^{2 \oplus} complex had been determined by potentiometric pH titration^[36]. In general, the stability of a mixed ligand complex, like $M(Bpy)(A)$, where A = adenine derivative, is best quantified by a comparison with the stability of the binary complexes^[100-102]. This is expressed by the stability difference, $\Delta \lg K$ (Equation (27)), which also quantifies the position of equilibrium (28) (charges are omitted for clarity):

$$\Delta \lg K = \lg K_{M(Bpy)(A)}^{M(Bpy)} - \lg K_{M(A)}^M \quad (27)$$



The stability of the ternary $Cu(Bpy)(\epsilon$ -Ado)^{2 \oplus} complex is indeed quite significant: $\lg K_{Cu(Bpy)(\epsilon$ -Ado)}^{Cu(Bpy)} = 2.46 \pm 0.03 ($I = 0.1$, $NaNO_3$; $25^\circ C$)^[36]; this together with the value of the binary $Cu(\epsilon$ -Ado)^{2 \oplus} complex, $\lg K_{Cu(\epsilon$ -Ado)}^{Cu} = 2.81 (Equation (14); Table 3), results in only a slightly negative value for $\Delta \lg K$ (= -0.35) implying that ϵ -adenosine coordinates also in the ternary complex in a bidentate fashion.

This observation may be generalized twofold: (i) It is to be expected that ϵ -adenosine forms mixed ligand complexes also with other metal ions and with ligands other than 2,2'-bipyridyl. (ii) Based on previous experience with mixed ligand

complexes^[103-105], the stability of other $M(Bpy)(\epsilon$ -Ado)^{2 \oplus} complexes may be estimated by subtracting 0.4 log unit from the stability constants of the binary $M(\epsilon$ -Ado)^{2 \oplus} complexes listed in Table 3; the resulting estimate is expected to be correct within ± 0.3 log unit.

How is the situation in ternary systems containing the unidentate adenosine (Section 6.2)? Again, based on previous experience *negative* values for $\Delta \lg K$ are expected^[36] for ternary $M^{2\oplus}/Bpy$ /adenosine systems; hence, for the metal ions listed in Table 3 for the *coordination* of adenosine to $M(2,2'$ -bipyridyl)^{2 \oplus} it holds $\lg K_{M(Bpy)(Ado)}^{M(Bpy)} < 0.8$. This value should be compared with the stability constants of the *stacking* adducts formed between adenosine and 2,2'-bipyridyl ($\lg K_{(Bpy)(Ado)}^{(Bpy)} = 1.36 \pm 0.06$ ^[106]) or $M(2,2'$ -bipyridyl)^{2 \oplus} ($\lg K_{[M(Bpy)](Ado)}^{[M(Bpy)]} \approx 1.2 \pm 0.2$ ^[107]). The comparison shows clearly that the stacking interaction between the aromatic ring systems is of a larger stability than the metal ion-adenosine interaction in these ternary systems. Consequently, the ternary complexes all have about the stability of the *binary* (Bpy)(Ado) stacking adduct^[106,107], the metal ion being *only* coordinated to the bipyridyl unit.

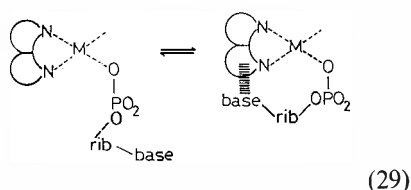
The stability of the stacking adduct between 1, N⁶-ethenoadenosine and 2,2'-bipyridyl is expected (Sections 4.1, 4.2, and also 7.3) to be of the same order as the corresponding adduct between adenosine and bipyridyl (i. e., $\lg K_{(Bpy)(\epsilon$ -Ado)}^{(Bpy)} \approx 1.4). By considering also the above conclusions about the stability of the ternary $M(Bpy)(\epsilon$ -Ado)^{2 \oplus} complexes it becomes evident that the structure of these complexes with $Co^{2\oplus}$, $Ni^{2\oplus}$, or $Cu^{2\oplus}$ is governed by the coordination tendency of these metal ions toward the N-6/N-7 unit of ϵ -adenosine, which is larger than the stacking tendency in the binary (Bpy)(ϵ -Ado) adduct. This means that in these ternary complexes the metal ions are coordinated to ϵ -adenosine *and* to bipyridyl, thereby preventing a direct intramolecular ligand-ligand interaction within the ternary complex due to the geometry of their coordination spheres. This contrasts with the corresponding ternary systems containing $Mg^{2\oplus}$ or $Mn^{2\oplus}$, where the structure will certainly be governed by the stacking interaction between the two ligands, while in the ternary system with $Zn^{2\oplus}$, most probably an isomeric mixture of ternary complexes will exist: in some complexes $Zn^{2\oplus}$ will be bridging the two ligands, whereas in others a stack between the ligands will exist, with $Zn^{2\oplus}$ being coordinated only to bipyridyl.

7.2. Intramolecular Stacking in Mixed Ligand Complexes Containing 2,2'-Bipyridyl and Nucleotides

The stability constants needed to characterize the position of equilibrium (28) have been measured^[37,39,60,72,82] for several

ternary $M^{2\oplus}/2,2'$ -bipyridyl/nucleotide systems (e.g., Table 6): usually the equilibrium is displaced to its right side as is indicated by positive values for $\Delta \lg K$ (Equation (27)). This observation is due to two cooperative effects^[60,97,100]: (i) π -accepting heteroaromatic nitrogen bases like 2,2'-bipyridyl favor, if coordinated to a transition metal ion, the coordination of oxygen donor ligands, like phosphates^[103], and (ii) intramolecular aromatic-ring stacking also enhances the stability of ternary complexes^[108].

It is well-known^[60,82,91,109,110] that the pyrimidine (Fig. 7) and adenine moieties (see also Section 7.1) may undergo stacking interactions with the aromatic rings of 2,2'-bipyridyl. Hence, for ternary complexes of the type $M(\text{Bpy})(\text{NP})$ the question arises about the position of the intramolecular equilibrium (29), which is formulated below for $M(\text{Bpy})(\text{NMP})$ complexes:



The occurrence of an intramolecular stack in $\text{Cu}(\text{Bpy})(\text{AMP})$ and $\text{Cu}(\text{Bpy})(\text{ATP})^{2\ominus}$ systems, i.e. of $\text{Cu}(\text{Bpy})(\text{NP})_{\text{st}}$ corresponding to the isomer at the right side in equilibrium (29), was proven already in 1974 by studying the charge-transfer absorption connected with the formation of the aromatic-ring adduct^[106]. For related $\text{Zn}^{2\oplus}$ complexes this was confirmed by $^1\text{H-NMR}$ shift measurements^[110]. The occurrence of intramolecular stacks between the purine residue of AMP or ATP, the pyrimidine residue of UMP, and pyridyl ring systems has in the meanwhile also been shown for the solid state by X-ray crystal studies of $[\text{Cu}(\text{HAMP})(\text{Bpy})(\text{H}_2\text{O})_2(\text{NO}_3)_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}]^{[50]}$, $[\text{Cd}(\text{UMP})(2,2'$ -dipyridylamine)(H_2O) $_n] \cdot (5 \text{H}_2\text{O})_n^{[51]}$, $[\text{Zn}(\text{H}_2\text{ATP})(\text{Bpy})_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}]^{[111]}$, and $[\text{Cu}(\text{H}_2\text{ATP})(\text{Phen})_2 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}]^{[112,113]}$.

As purines stack much better than pyrimidines^[109,110] a larger percentage of the stacked isomer is expected for $M(\text{Bpy})(\text{NP})$ complexes containing an adenine residue, despite the connected release^[110] of N-7 from the coordination sphere of the metal ion (Section 6.4) by the formation of the ternary complex. In fact, this is clearly born out by the results listed in Table 6: the intramolecular stack is more favored in $M(\text{Bpy})(\text{AMP})$ or $M(\text{Bpy})(\text{ATP})^{2\ominus}$ than in $M(\text{Bpy})(\text{UMP})$ or $M(\text{Bpy})(\text{UTP})^{2\ominus}$, though the effect is not as pronounced as one might expect by comparing the stabilities of the binary $[(\text{UTP})(\text{Bpy})]^{2\ominus}$ and $[(\text{ATP})(\text{Bpy})]^{2\ominus}$ stacks (see lower part of Table 6). This outcome agrees with the general observation that by an intramolecular linkage especially weak interactions are favored^[60,108].

Table 6. Quantification of the stability of some mixed ligand $M(\text{Bpy})(\text{NP})$ complexes in aqueous solution by the values of $\Delta \lg K$ (Equation (27)), together with the estimated percentage^[a] of the isomer, $M(\text{Bpy})(\text{NP})_{\text{st}}$, with an intramolecular stack (equilibrium (29) and Fig. 8) for the corresponding systems ($I = 0.1$; 25°C). For comparison the stability constants of two binary stacks are also given (D_2O ; $I = 0.1$; 27°C).

ref.	$M(\text{Bpy})(\text{NP})$	$\Delta \lg K$	% $[M(\text{Bpy})(\text{NP})_{\text{st}}]^{[a]}$
[37]	$\text{Cu}(\text{Bpy})(\text{UMP})$	0.21	≈ 30
[37]	$\text{Cu}(\text{Bpy})(\text{AMP})$	0.5	≈ 80
[37]	$\text{Cu}(\text{Bpy})(\epsilon\text{-AMP})$	≈ -2.2	≈ 80
[60]	$\text{Cu}(\text{Bpy})(\text{UTP})^{2\ominus}$	0.35	≈ 55
[60]	$\text{Cu}(\text{Bpy})(\text{ATP})^{2\ominus}$	0.33	$86(\pm 3)$
[39]	$\text{Cu}(\text{Bpy})(\epsilon\text{-ATP})^{2\ominus}$	≈ -2.2	≈ 90
[72,82]	$\text{Zn}(\text{Bpy})(\text{UTP})^{2\ominus}$	0.15	≈ 65 ; by $^1\text{H-NMR}$: ≈ 40 ^[110]
[72,82]	$\text{Zn}(\text{Bpy})(\text{ATP})^{2\ominus}$	0.10	≈ 70 ; by $^1\text{H-NMR}$: ≈ 55 ^[110]
[109]	$\text{UTP}^{4\ominus} + \text{Bpy} \rightleftharpoons [(\text{UTP})(\text{Bpy})]^{4\ominus}$		$K \approx 1 \text{ M}^{-1}$ (by $^1\text{H-NMR}$)
[91]	$\text{ATP}^{4\ominus} + \text{Bpy} \rightleftharpoons [(\text{ATP})(\text{Bpy})]^{4\ominus}$		$K = 8.1 \pm 1.8 \text{ M}^{-1}$ (by $^1\text{H-NMR}$)

[a] If nothing else is mentioned, these estimated percentages are based on stability constants measured by potentiometric pH titrations.

In contrast to the so far discussed $\text{Cu}(\text{Bpy})(\text{NP})$ complexes the ternary $\text{Cu}(\text{Bpy})(\epsilon\text{-AMP})$ and $\text{Cu}(\text{Bpy})(\epsilon\text{-ATP})^{2\ominus}$ complexes are considerably less stable than their binary parent complexes $\text{Cu}(\epsilon\text{-AMP})$ and $\text{Cu}(\epsilon\text{-ATP})^{2\ominus}$: i.e., $\Delta \lg K \approx -2$ (Equation (27); Table 6). This is due to the high affinity of the ϵ -adenine moiety toward $\text{Cu}^{2\oplus}$ in $\text{Cu}(\epsilon\text{-AMP})$ and $\text{Cu}(\epsilon\text{-ATP})^{2\ominus}$ (Section 6.2), but this does not mean that no stacking interaction in $\text{Cu}(\text{Bpy})(\epsilon\text{-AMP})$ and $\text{Cu}(\text{Bpy})(\epsilon\text{-ATP})^{2\ominus}$ occurs. Indeed, release^[114] of the base moieties from the tetragonal^[115,116] coordination sphere of $\text{Cu}^{2\oplus}$ leads to comparable stability constants for $\text{Cu}(\text{Bpy})(\text{AMP})$ and $\text{Cu}(\text{Bpy})(\epsilon\text{-AMP})$ and $\text{Cu}(\text{Bpy})(\text{ATP})^{2\ominus}$ and $\text{Cu}(\text{Bpy})(\epsilon\text{-ATP})^{2\ominus}$ (cf. [39]), and evaluation^[37,39] of the stability data gives estimates of 80% and 90% for the stacked isomers of $\text{Cu}(\text{Bpy})(\epsilon\text{-AMP})$ and $\text{Cu}(\text{Bpy})(\epsilon\text{-ATP})^{2\ominus}$, respectively. These percentages are close to the estimates for $\text{Cu}(\text{Bpy})(\text{AMP})$ and $\text{Cu}(\text{Bpy})(\text{ATP})^{2\ominus}$ (Table 6) and in accordance with the general stacking properties observed for adenine and ϵ -adenine derivatives (Sections 4.1 and 4.2). A simplified structure for the stacked species of $\text{Cu}(\text{Bpy})(\epsilon\text{-ATP})^{2\ominus}$ is shown in Fig. 8.

7.3. Intramolecular Stacks in Ternary Complexes Composed of $\epsilon\text{-ATP}^{4\ominus}$ or $\text{ATP}^{4\ominus}/L\text{-Tryptophanate}/\text{Mg}^{2\oplus}$ or $\text{Zn}^{2\oplus}$

The similarity of the stacking properties of the adenine and the ϵ -adenine moieties became evident again in the last paragraph, and they are also born out by the following stability data concerning binary stacks involving tryptophan (by $^1\text{H-NMR}$ in D_2O ; $I = 0.1$; 27°C):

$\epsilon\text{-Ado} + \text{Trp} \rightleftharpoons (\epsilon\text{-Ado})(\text{Trp})$	$K = 6.0 \pm 1.1 \text{ M}^{-1}$ ^[36]
$\text{AMP}^{2\ominus} + \text{Trp} \rightleftharpoons [(\text{AMP})(\text{Trp})]^{2\ominus}$	$K = 6.8 \pm 1.6 \text{ M}^{-1}$ ^[117]
$\text{ATP}^{4\ominus} + \text{Trp} \rightleftharpoons [(\text{ATP})(\text{Trp})]^{4\ominus}$	$K = 6.2 \pm 1.2 \text{ M}^{-1}$ ^[110]
$\epsilon\text{-ATP}^{4\ominus} + \text{Trp} \rightleftharpoons [(\epsilon\text{-ATP})(\text{Trp})]^{4\ominus}$	$K = 7.5 \pm 0.8 \text{ M}^{-1}$ ^[39]

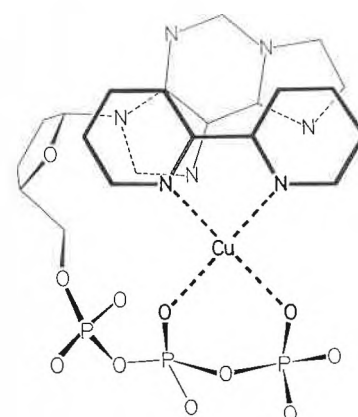


Fig. 8. Probable (schematic) structure for the isomer with an intramolecular stack of $\text{Cu}(\text{Bpy})(\epsilon\text{-ATP})^{2\ominus}$ in solution.

As the recognition interactions^[6,7] between nucleotides/nucleic acids and amino acids/proteins are an essential relationship between these two classes of important ligands such observations deserve some notice. The amino acid tryptophan is of further interest here, because there are indications for stacking between the purine residue of ATP and the tryptophanyl indole group of myosin and it appears in addition that this interaction is promoted by $\text{Mg}^{2\oplus}$ ^[118]; there are in fact many such purine-indole interactions expected^[119] to occur in nature.

Indeed, for several ternary $M(\text{ATP})(\text{Trp})^{3\ominus}$ complexes the formation of intramolecular purine-indole stacks has been proven directly by spectrophotometric and $^1\text{H-NMR}$ shift measurements and indirectly by the enhanced stability of the complexes as determined by potentiometric pH titrations^[120,121], and these results have been repeatedly confirmed by independent studies^[110,122,123]. It is immediately obvious

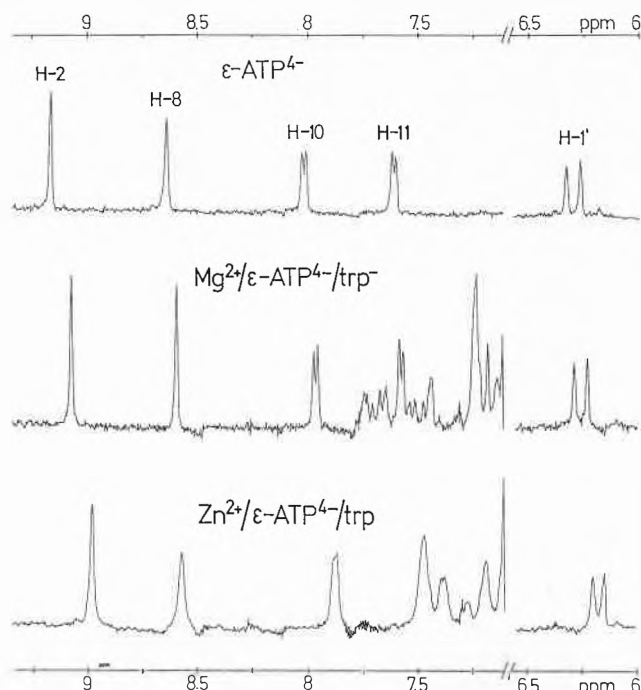
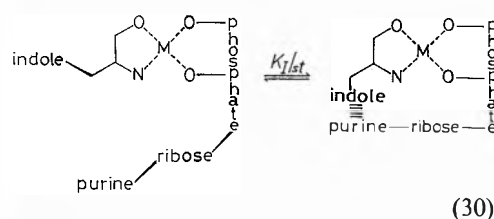


Fig. 9. $^1\text{H-NMR}$ spectra of L-tryptophan/ $\epsilon\text{-ATP}$ systems: $\epsilon\text{-ATP}^{4\ominus}$ (0.01 M) at pD 8.3; $\text{Mg}^{2\oplus}$, $\epsilon\text{-ATP}^{4\ominus}$, and Trp (each 0.01 M) at pD 10.5; $\text{Zn}^{2\oplus}$, $\epsilon\text{-ATP}^{4\ominus}$, and Trp (each 0.01 M) at pD 9.1. The spectra were measured relative to $(\text{CH}_3)_4\text{N}^+\text{NO}_3^-$ (0.002 M) and converted to values relative to sodium 3-(trimethylsilyl)propanesulfonate by adding 3.188 ppm (90.025 MHz; 27°C ; $I = 0.1$, NaNO_3 ; D_2O). Adapted from figure 3 of ref. [39].

from the $^1\text{H-NMR}$ spectra shown in Fig. 9 that stacking also occurs between the indole residue of tryptophan and the ϵ -adenine moiety of $\epsilon\text{-ATP}$: the upfield shift of the proton signals, especially for H-2, is nicely seen [39]. From these observed upfield shifts and the computed formation degree of the corresponding $\text{Mg}(\epsilon\text{-ATP})(\text{Trp})^{3\ominus}$ and $\text{Zn}(\epsilon\text{-ATP})(\text{Trp})^{3\ominus}$ complexes, a calculation of the shifts due to the resonances of H-2, H-8, H-10 and H-1' in these ternary complexes is possible: the upfield shifts in the complexes are between 0.13 and 0.53 ppm. These values may be compared with those determined for the binary (ϵ -adenosine)(Trp) stack, which are between 0.38 and 1.30 ppm, and then it becomes clear that again an intramolecular equilibrium must exist in the ternary complexes between an «open» and a «stacked» form, i.e. between the two isomers indicated in equilibrium (30):



If the two isomers in equilibrium (30) are designated as $\text{M}(\text{NTP})(\text{Trp})_{\text{op}}^{3\ominus}$ and $\text{M}(\text{NTP})(\text{Trp})_{\text{st}}^{3\ominus}$, the constant of this intramolecular and therefore concentration-independent equilibrium is defined by Equation (31):

$$K_{1/\text{st}} = \frac{[\text{M}(\text{NTP})(\text{Trp})_{\text{st}}^{3\ominus}]}{[\text{M}(\text{NTP})(\text{Trp})_{\text{op}}^{3\ominus}]} \quad (31)$$

A comparison of the relative shifts calculated for the several protons in the ternary complexes with those in the corresponding binary adducts allows an estimation of the percentages of the stacked isomers, and hence also of a value for $K_{1/\text{st}}$. The corresponding results are listed in Table 7: for all four ternary complexes, independent of the bridging metal ion, be it $\text{Mg}^{2\oplus}$ or $\text{Zn}^{2\oplus}$, and also independent of the 1, N^6 -etheno substituent, the percentage of the closed isomer (equilibrium (30)) is around 40%. Consequently, in these ternary complexes the stacking tendencies of the adenine and the ϵ -adenine moieties, as well as the coordination spheres of $\text{Mg}^{2\oplus}$ and $\text{Zn}^{2\oplus}$ in their respective complexes, are quite alike. It may be added that mixed ligand complexes containing $\text{ATP}^{4\ominus}$ and L-leucinate, $\text{M}(\text{ATP})(\text{Leu})^{3\ominus}$, are also known [121], and that in a certain percentage

Table 7. Estimates for the intramolecular equilibrium constants, $K_{1/\text{st}}$ (Equation (31)), and approximate percentages of the stacked isomers, $\text{M}(\text{NTP})(\text{Trp})_{\text{st}}^{3\ominus}$ (equilibrium (30)), in ternary complexes consisting of $\text{Mg}^{2\oplus}$ or $\text{Zn}^{2\oplus}$, $\epsilon\text{-ATP}^{4\ominus}$ or $\text{ATP}^{4\ominus}$, and L-tryptophanate, as determined by $^1\text{H-NMR}$ shift measurements in D_2O ($I = 0.1$, NaNO_3 ; 27°C) [39].

$\text{M}(\text{NTP})(\text{Trp})^{3\ominus}$	$K_{1/\text{st}}$	% $[\text{M}(\text{NTP})(\text{Trp})_{\text{st}}^{3\ominus}]$ [a]
$\text{Mg}(\epsilon\text{-ATP})(\text{Trp})^{3\ominus}$	1.0	51 ± 11
$\text{Zn}(\epsilon\text{-ATP})(\text{Trp})^{3\ominus}$	0.45	31 ± 6
$\text{Mg}(\text{ATP})(\text{Trp})^{3\ominus}$	0.8	44 ± 19
$\text{Zn}(\text{ATP})(\text{Trp})^{3\ominus}$	0.7	40 ± 15

[a] The error limits are estimated.

of these ternary complexes an intramolecular hydrophobic interaction between the isopropyl residue of the amino acid and the purine moiety of ATP occurs. The same kind of interaction may also be surmised for $\text{M}(\epsilon\text{-ATP})(\text{Leu})^{3\ominus}$ complexes.

7.4. Concluding Considerations on Mixed Ligand Complexes Involving the ϵ -Adenosine Residue

From the results discussed in Sections 7.2 and 7.3 it is evident that the extent of intramolecular stacking in ternary complexes containing either a nucleotide with an adenine or an ϵ -adenine moiety is comparable, indicating that in this respect the two types of nucleotides appear as interchangeable. Of course, this is only true as long as the larger size of the ϵ -adenine moiety does not give rise to steric restrictions regarding space and orientation, e.g., at the surface of a protein.

Another point one has to be aware of is the availability of the N-6/N-7 site for metal ion coordination in stacked complexes (see, e.g., Fig. 8). To give just a single example on what this could mean: The affinity of the N-6/N-7 site of the ϵ -adenine moiety toward $\text{Zn}^{2\oplus}$ in the physiological pH region is larger than that of a carboxylate group; i.e. $\lg K_{\text{Zn}(\epsilon\text{-Ado})}^{\text{Zn}} = 1.51$ (Table 3) $> \lg K_{\text{Zn}(\text{R-COO})}^{\text{Zn}} \approx 1.0$ [124]. As there is no reason to assume that in a ternary stacked complex the affinity of the free N-6/N-7 site will be strongly reduced due to the presence of the metal ion coordinated to the phosphate groups, this means, that $\text{Zn}^{2\oplus}$ might change its place of coordination. It is evident that this could considerably disturb the reactivity of a system. Clearly, there is no such problem with the adenine residue ($\lg K_{\text{Zn}(\text{Ado})}^{\text{Zn}} \approx -0.3$, Table 3; Section 6.2), and this despite the similarity of both base residues in the affinity toward the proton (Section 5).

A related problem is the formation of ternary complexes in which the metal ion is coordinated only to one ligand while both ligands are kept together by stacking; such examples are well-known [101, 109, 125] and several more have been discussed in Section 7.1. We have seen that if the stacking tendency is comparable to the affinity of a certain metal ion toward the N-6/N-7 site this may give rise to two isomeric $\text{M}(\text{Bpy})(\epsilon\text{-adenosine})^{2\oplus}$ complexes: one in which the metal ion bridges the two ligands, and another one which is kept together solely by stacking. Similar situations can be imagined with $\epsilon\text{-AMP}$ complexes, especially under conditions where the metal ion affinity of the phosphate group is reduced, e.g., via hydrogen bonding or an ionic interaction; in an enzymic system this appears as quite feasible.

8. Caveat by Considering the Different Properties of ATP and $\epsilon\text{-ATP}$ in a Metal-Promoted Reaction

Metal ions are essential to biological phosphoryl and nucleotidyl transfer [2, 3].

Hence, it is not surprising that the metal ion promoted dephosphorylation of nucleoside 5'-triphosphates in aqueous solution to the corresponding diphosphates and orthophosphate has long been recognized^[126,127]. Indeed, studies of the transfer of a phosphoryl group from nucleotides to a water molecule appears likely to provide some insight into transphosphorylations^[128-130].

In Fig. 10 some recent results^[41] about the $Zn^{2\oplus}$ and $Cu^{2\oplus}$ promoted dephosphorylation of CTP (Fig. 7), ATP and ϵ -ATP (Fig. 1) in 1:1 systems are summarized. The important points to note are: (i) differences in the dephosphorylation properties of these nucleotides become apparent only in the presence of metal ions; this means, the different base/metal ion affinities (Section 6) lead to structurally different complexes in solution and these are responsible for the differences in reactivity. (ii) When the rates in the neutral pH range are compared, the orders are: with $Cu^{2\oplus}$, $ATP > \epsilon$ -ATP > CTP; and with $Zn^{2\oplus}$, ϵ -ATP > ATP > CTP. (iii) The effectiveness of the metal ions is $Cu^{2\oplus} > Zn^{2\oplus}$ for ATP and CTP, but very surprisingly $Zn^{2\oplus} > Cu^{2\oplus}$ for ϵ -ATP.

It is known^[95b] that for $M^{2\oplus}/CTP$ and other triphosphates with a non-coordinating terminal organic residue the monomeric $M_2(NTP)(OH)^{\ominus}$ is the most reactive species, both metal ions being coordinated to the triphosphate chain. Therefore CTP is always the final link in the above orders, and $Cu^{2\oplus}$ is more active than $Zn^{2\oplus}$, because its complexes are the more stable ones and it has also a higher tendency to form hydroxo species^[130].

Hence, we are left with the problem: why is in the presence of $Cu^{2\oplus}$ in the neutral pH range the dephosphorylation rate of ATP faster than that of ϵ -ATP, and why is the reverse order^[131] observed with $Zn^{2\oplus}$? In short: in these four systems metal ion/base interactions are important and detailed kinetic measurements^[41,130] reveal that (i) for all four systems the most reactive species contains $M^{2\oplus}/NTP$ in the ratio 2:1^[132], and (ii) for $Cu^{2\oplus}/\epsilon$ -ATP the reaction proceeds via a monomeric complex, while for $Cu^{2\oplus}/ATP$ and both $Zn^{2\oplus}$ systems the intermediate is of a dimeric stacked nature. The proposed structures of the reactive complexes are shown in Fig. 11.

What can we learn from these observations regarding the evaluation in how far ϵ -ATP may be employed as probe for ATP? The answer appears as rather discouraging: the somewhat reduced tendency for self-association of $Zn(\epsilon$ -ATP)^{2 \oplus} , compared with that of $Zn(ATP)^{2\oplus}$ (Section 4.4), and the enhanced $Zn^{2\oplus}$ /base interaction with ϵ -ATP^{4 \oplus} , compared with that of ATP^{4 \oplus} (Sections 6.2 and 6.4), combines in the effect to an approximately 6-fold increase in the rate of the dephosphorylation reaction of $Zn^{2\oplus}/\epsilon$ -ATP over that of $Zn^{2\oplus}/ATP$ in the neutral pH range and in 1:1 systems (Fig. 10). However, there re-

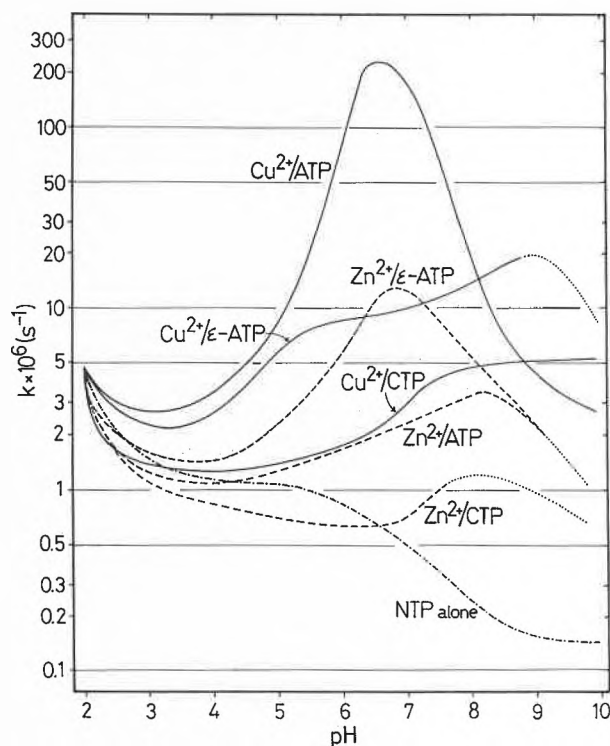


Fig. 10. Comparison of the $Cu^{2\oplus}$ (—) and $Zn^{2\oplus}$ (---) promoted dephosphorylation of ϵ -ATP, ATP, and CTP (always in the ratio 1:1) as a function of pH, characterized as the first-order rate constants k (s^{-1}). For further comparison the rate in the nucleoside 5'-triphosphate systems alone, $NTP = \epsilon$ -ATP, ATP, and CTP (---), is also given. The dotted line portions indicate uncertainty due to precipitation. The concentration of each reactant (when present) was always 10^{-3} M; $I = 0.1$, $NaClO_4$; $50^\circ C$. The detailed experimental data from which this figure is composed are given in figures 2 and 3 of ref. ^[41], and in the references cited there.

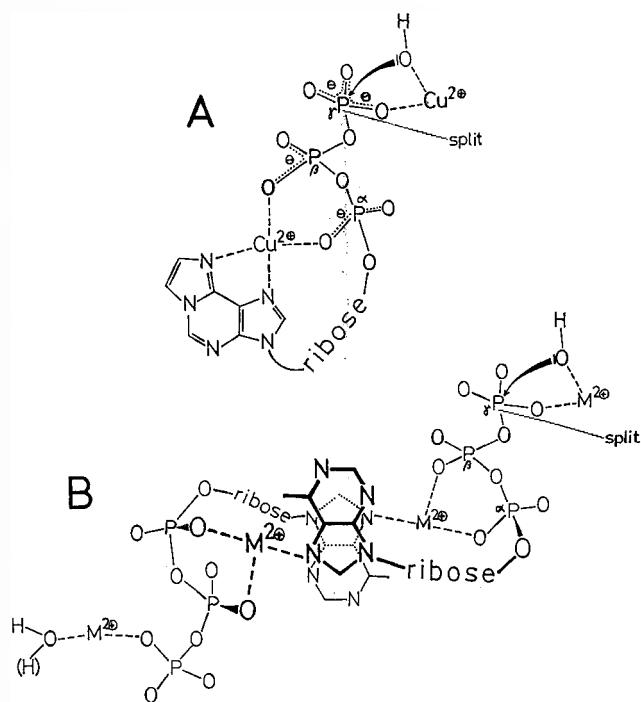


Fig. 11. A) Probable structure of the reactive $Cu_2(\epsilon$ -ATP)(OH)[⊖] complex formed in the $Cu^{2\oplus}$ promoted dephosphorylation of ϵ -ATP; the α,β -coordination of one $Cu^{2\oplus}$ is facilitated due to its base back-binding^[41]. — B) Proposed structure for the reactive $[M_2(ATP)]_2(OH)^{\ominus}$ dimer, which occurs in low concentrations in the $Zn^{2\oplus}$ and $Cu^{2\oplus}$ promoted dephosphorylation of ATP^[130], as well as in the $Zn^{2\oplus}$ promoted dephosphorylation of ϵ -ATP^[41] (for the latter case, in the schematic structure shown above the adenine moiety has to be replaced by an ϵ -adenine moiety with $M^{2\oplus}$ coordinated to the N-6/N-7 site; see Section 6.2). The intramolecular attack of OH^{\ominus} is indicated on the right side of the above structure, while the left side is ready to transfer also into the reactive state by deprotonation of the coordinated water molecule or to undergo an intermolecular water attack. The above figure is a combination of chart II from ref. ^[41] and figure 7 from ref. ^[130].

mains in this case at least one comfort: the pathway of the reaction^[41] is the same for the Zn²⁺ promoted dephosphorylation of ATP⁴⁻, as well as for ϵ -ATP⁴⁻ (Fig. 11B). In case of Cu²⁺, the increase in complex stability and in the extent of base back-binding is so different for ϵ -ATP and ATP (Sections 6.1 and 6.4), that different pathways are observed (see Fig. 11A and 11B, respectively); and this fact then leads to the peculiar situation^[41] that in 1:1 systems and at pH 7 in 10⁻⁵ M solutions Cu²⁺/ ϵ -ATP is more reactive by a factor of about 5, while in 10⁻² M solutions Cu²⁺/ATP is 200 times more reactive than Cu²⁺/ ϵ -ATP. This example is self-explanatory.

9. Perspectives

From the Conclusion-Sections 4.5, 6.5, 7.4 and the preceding Section 8 it is clear that great care must be exercised in employing 1,N⁶-ethenoadenine derivatives in the presence of metal ions as probes for adenine derivatives. Even in the few cases where an application appears as possible, like with alkaline earth ions in dilute solutions, one has to be aware that hidden pitfalls may exist^[96], especially in studies involving kinetic experiments.

Because of the absence of highly resolved X-ray structure determinations of crystalline enzyme-ATP and similar complexes^[4], molecular probes of the described kind are, *a priori*, legitimate tools to study, for example, in solution the binding sites for ATP in proteins if the appropriate care is taken to prevent misinterpretations. It is evident that one is facing in this connection one further problem which is only slowly becoming more clear: namely that of the properties of low dielectric cavities in proteins – and in these the active sites are usually located. The equivalent solution (or effective) dielectric constants for the active-site cavities of bovine carbonic anhydrase and carboxypeptidase A have recently been estimated as being in the order of 35 and 70, respectively^[133]. Values of a similar order have also been derived for some hemoproteins^[134]. There is now increasing evidence that properties of complexes may change under these conditions in unexpected ways: e.g., intramolecular ligand-ligand interactions involving stacks in mixed ligand complexes may to a certain extent be favored^[60,135]. This is unexpected, because addition of an organic solvent like ethanol or dioxane to an aqueous solution containing binary stacks destroys these.

These indigible problems are to be attacked by model studies. This is the only way to develop a feeling and finally to provide a solid basis about the influence of a reduced effective dielectric constant on properties of metal ion complexes; already now there is no doubt that in this way specificity and selectivity can be promoted^[60,136]. Here a wide field is open for inorganic or coordination chemists with an interest toward biochemistry or biology^[137]. It is obvious that model studies will

usually suffer due to incompleteness in one way or in another. However, to an open mind there is always a gain! A nice example for this is provided by the Cu²⁺/ ϵ -ATP system described in this account: it is clear ϵ -ATP is in the presence of Cu²⁺ a poor probe for ATP (Sections 6.5 and 8). However, the search for a monomeric complex in which the α,β -coordination of a metal ion at a triphosphate is facilitated by the presence of additional binding sites in a sterically favorable position is a long standing goal. The search for such a species had been initiated in 1956 by the hypothesis of Szent-Györgyi^[138] that macrochelate formation in nucleotide complexes is of importance for biological systems. Consequently, such a reactive complex has been sought in model studies^[2,139] and in NTP dephosphorylations^[127,140]; in model studies no significant rate enhancement was observed^[2] and for NTP systems other reactive complexes were identified^[128,130]. Now 30 years later, it is shown for the ATP-derivative, 1,N⁶-ethenoadenosine 5'-triphosphate, that the Cu²⁺ promoted dephosphorylation proceeds via such a complex as depicted in Fig. 11A. Needless to say, that this result is also improving our understanding of transphosphorylations and the connected structural tuning by metal ion coordination.

Received: September 28, 1986 [Fr 32]

[1] a) H. Sigel (Ed.): «Nucleotides and Derivatives: Their Ligating Ambivalency», Vol. 8 of *Metal Ions in Biological Systems*, Dekker, New York (1979); b) T. G. Spiro (Ed.): «Nucleic Acid-Metal Ion Interactions», Vol. 1 of *Metal Ions in Biology*, Wiley, New York (1980); c) G. L. Eichhorn, L. G. Marzilli (Ed.): «Metal Ions in Genetic Information Transfer», Vol. 3 of *Advances in Inorganic Biochemistry*, Elsevier, New York (1981).
 [2] B. S. Cooperman, *Met. Ions Biol. Syst.* 5 (1976) 79.
 [3] a) L. G. Marzilli, *Prog. Inorg. Chem.* 23 (1977) 255; b) A. S. Mildvan, *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.* 49 (1979) 103; c) G. L. Eichhorn, *Met. Ions Biol. Syst.* 10 (1980) 1; d) F. Y.-H. Wu, C.-W. Wu, *ibid.* 15 (1983) 157.
 [4] N. J. Leonard, *Acc. Chem. Res.* 15 (1982) 128.
 [5] a) W. D. McElroy: *Cell Physiology and Biochemistry*, 3rd Ed., Prentice-Hall, Englewood Cliffs NJ (1972), p. 59; b) P. Karlson: *Kurzes Lehrbuch der Biochemie*, 11th Ed., Thieme, Stuttgart (1980), p. 306 and 365.
 [6] C. Saxinger, C. Ponnampuram, C. Woese, *Nature (London) New Biol.* 234 (1971) 172.
 [7] C. Hélène, G. Lancelot, *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 39 (1982) 1.
 [8] a) T. A. Glassman, J. Suchy, C. Cooper, *Biochemistry* 12 (1973) 2430; b) D. C. Hohnadel, C. Cooper, *ibid.* 11 (1972) 1138.
 [9] a) F. Eckstein, R. S. Goody, *Biochemistry* 15 (1976) 1685; b) E. K. Jaffe, M. Cohn, *ibid.* 17 (1978) 652; c) L. T. Smith, M. Cohn, *ibid.* 21 (1982) 1530.
 [10] S. M. Penningroth, K. Olechnik, A. Cheung, *J. Biol. Chem.* 255 (1980) 9545.
 [11] a) R. G. Yount, *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.* 43 (1975) 1; b) J. B. Fagan, E. Racker, *Biochemistry* 16 (1977) 152.
 [12] a) L. H. Schliselfeld, C. T. Burt, R. J. Labotka, *Biochemistry* 21 (1982) 317; b) H. J. Vogel, W. A. Bridger, *ibid.* 21 (1982) 394.
 [13] M. S. Rosendahl, N. J. Leonard, *Science* 215 (1982) 81.

[14] a) P. Van Der Lijn, J. R. Barrio, N. J. Leonard, *Biochemistry* 18 (1979) 5557; b) J. R. Barrio, F.-T. Liu, G. E. Keyser, P. Van Der Lijn, N. J. Leonard, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 1564.
 [15] J. R. Barrio, J. A. Secrist III, N. J. Leonard, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 46 (1972) 597.
 [16] J. A. Secrist III, J. R. Barrio, N. J. Leonard, *Science* 175 (1972) 646.
 [17] J. A. Secrist III, J. R. Barrio, N. J. Leonard, G. Weber, *Biochemistry* 11 (1972) 3499.
 [18] N. K. Kochetkov, V. N. Shibaev, A. A. Kost, N. D. Zelinsky, *Tetrahedron Lett.* (1971) 1993.
 [19] A. H.-J. Wang, L. G. Dammann, J. R. Barrio, I. C. Paul, *J. Am. Chem. Soc.* 96 (1974) 1205.
 [20] *Abbreviations and Definitions* A, adenine derivative, Ado, adenosine; ϵ -Ado, ϵ -adenosine = 1,N⁶-ethenoadenosine; AMP, ADP, and ATP, adenosine 5'-mono-, -di-, and -triphosphate; ϵ -AMP, ϵ -ADP, and ϵ -ATP, ϵ -adenosine 5'-mono-, -di-, and -triphosphate; Bpy, 2,2'-bipyridyl; CMP, CDP, and CTP, cytidine 5'-mono-, -di-, and -triphosphate; Leu, L-leucine, M²⁺, divalent metal ion, NP, nucleoside phosphate = nucleotide, Ns, nucleoside; NMP, NDP, and NTP, nucleoside 5'-mono-, -di-, and -triphosphate, Phen, 1.10-phenanthroline, PNMP, PNNDP, and PNTP, pyrimidine-nucleoside 5'-mono-, -di-, and -triphosphate, RibP, D-ribose 5'-monophosphate, TMP, TDP, and TTP, thymidine 5'-mono-, -di-, and -triphosphate, Trp, L-tryptophan, UMP, UDP, and UTP, uridine 5'-mono-, -di-, and triphosphate.
 Expressions like adenine nucleotides and adenosine phosphates are interchangeable
 The phosphate groups in NTP are labeled as α , β , and γ where the latter refers to the terminal phosphate group (see Fig 1)
 The term «dephosphorylation» is used for the transfer of a phosphate group from NTP to a water molecule, and the term «hydrolysis» for the formation of hydroxo complexes of metal ions.
 [21] a) G. R. Penzer, *Eur. J. Biochem.* 34 (1973) 297; b) R. D. Spencer, G. Weber, G. L. Tolman, J. R. Barrio, N. J. Leonard *ibid.* 45 (1974) 425; c) P. D. Sattsangi, J. R. Barrio, N. J. Leonard, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 770.
 [22] W. E. Höhne, P. Heitmann, *Anal. Biochem.* 69 (1975) 607.
 [23] Y. Inoue, T. Kuramochi, K. Imakubo, *Bio-polymers* 18 (1979) 2175.
 [24] J. M. Vanderkooi, C. J. Weiss, G. V. Woodrow III, *Biophys. J.* 25 (1979) 263.
 [25] Y. Kanaoka, *Angew. Chem.* 89 (1977) 142; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 16 (1977) 137.
 [26] L. Stryer, *Annu. Rev. Biochem.* 47 (1978) 819.
 [27] a) J. R. Barrio, L. G. Dammann, L. H. Kirkegaard, R. L. Switzer, N. J. Leonard, *J. Am. Chem. Soc.* 95 (1973) 961; b) T. Spector, L. M. Beacham III, *J. Biol. Chem.* 250 (1975) 3101; c) T. Kariya, J. B. Field, *Biochim. Biophys. Acta* 451 (1976) 41; d) R. A. Olsson, *Biochemistry* 17 (1978) 367; e) R. L. Miller, D. L. Adamczyk, W. H. Miller, G. W. Kozalka, J. L. Rideout, L. M. Beacham III, E. Y. Chao, J. J. Haggerty, T. A. Krenitsky, G. B. Elion, *J. Biol. Chem.* 254 (1979) 2346.
 [28] J. R. Barrio, G. L. Tolman, N. J. Leonard, R. D. Spencer, G. Weber, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 70 (1973) 941.
 [29] D. Gani, M. R. Hollaway, A. W. Johnson, M. F. Lappert, O. C. Wallis, *J. Chem. Res., Minireprint* (1981) 2327.
 [30] a) J. Loscalzo, G. H. Reed, *Biochemistry* 15 (1976) 5407; b) D. Roberts, G. L. Kellett, *Biochem. J.* 189 (1980) 561; c) T. Yanagida, *J. Mol. Biol.* 146 (1981) 539; d) R. S. Goody, W. Hofman, M. Konrad, *FEBS Lett.* 129 (1981) 169; e) M. F. Weston, S. Kotake, L. C. Davis, *Arch. Biochem. Biophys.* 225 (1983) 809; f) S. S. Rosenfeld, E. W. Taylor, *J. Biol. Chem.* 259 (1984) 11920; g) M. Miki, P. Wahl, *Biochim. Biophys. Acta* 828 (1985) 188.
 [31] J. J. Toulmé, C. Hélène, *Biochim. Biophys. Acta* 606 (1980) 95.
 [32] M. A. Jacobson, R. F. Colman, *Biochemistry* 21 (1982) 2177.
 [33] R. B. Martin, Y. H. Mariam, *Met. Ions Biol. Syst.* 8 (1979) 57.
 [34] K. H. Scheller, F. Hofstetter, P. R. Mitchell, B. Prijs, H. Sigel, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 247.

- [35] K. H. Scheller, H. Sigel, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 5891.
- [36] K. H. Scheller, H. Sigel, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 3005.
- [37] H. Sigel, K. H. Scheller, *Eur. J. Biochem.* 138 (1984) 291.
- [38] K. H. Scheller, H. Sigel, *Eur. J. Biochem.* 157 (1986) 147.
- [39] H. Sigel, K. H. Scheller, V. Scheller-Krattiger, B. Prijs, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 4171.
- [40] T. A. Kaden, K. H. Scheller, H. Sigel, *Inorg. Chem.* 25 (1986) 1313.
- [41] V. Scheller-Krattiger, H. Sigel, *Inorg. Chem.* 25 (1986) 2628.
- [42] P. R. Mitchell, H. Sigel, *Eur. J. Biochem.* 88 (1978) 149.
- [43] a) N. Kirshner, A. G. Kirshner, *Philos. Trans. R. Soc. London, Ser. B* 261 (1971) 279; b) H. Winkler, *Neuroscience* 1 (1976) 65; c) J. J. R. Frausto da Silva, R. J. P. Williams, *Nature (London)* 263 (1976) 237; d) J. Granot, K. Rosenheck, *FEBS Lett.* 95 (1978) 45.
- [44] A. D. Broom, M. P. Schweizer, P. O. P. Ts'o, *J. Am. Chem. Soc.* 89 (1967) 3612.
- [45] M. Sakurai, S. Morimoto, Y. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 5572.
- [46] K. J. Neurohr, H. H. Mantsch, *Can. J. Chem.* 57 (1979) 1986.
- [47] M. P. Heyn, R. Bretz, *Biophys. Chem.* 3 (1975) 35.
- [48] a) F. E. Evans, R. H. Sarma, *Biopolymers* 13 (1974) 2117; b) M. P. Heyn, C. U. Nicola, G. Schwarz, *J. Phys. Chem.* 81 (1977) 1611; c) H. Sapper, W. Lohmann, *Biophys. Struct. Mech.* 4 (1978) 327; d) D. M. Cheng, L. S. Kan, P. O. P. Ts'o, C. Giessner-Prettre, B. Pullman, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 525.
- [49] R. W. Gellert, R. Bau, *Met. Ions Biol. Syst.* 8 (1979) 1.
- [50] K. Aoki, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 7106.
- [51] K. Aoki, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1979) 589.
- [52] P. R. Mitchell, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (1980) 1079.
- [53] R. Tribolet, H. Sigel, *Biophys. Chem.* (1987), in press.
- [54] The self-association constant of ϵ -adenosine, $K = 9.4 \text{ M}^{-1}$ ^[36], as determined from ¹H-NMR shift experiments is only about half of that determined by vapor-pressure osmometry: $K = 18.7 \text{ M}^{-1}$ ^[45]. The reason for this discrepancy is not clear; it might be due to the differences in solvent (D₂O versus H₂O) and ionic strength. In any case, for the following comparisons (including those of Sections 4.2-4.5) only values will be used, which were determined in D₂O by ¹H-NMR shift measurements.
- [55] B. M. Baker, J. Vanderkooi, N. R. Kallenbach, *Biopolymers* 17 (1978) 1361.
- [56] However, in contrast to this, some authors^[57] conclude that the intramolecular stacking tendency in the two dinucleoside monophosphates is about the same, while others^[58,59] claim that it is larger in ϵ ApeA than in the unmodified parent ApA. It appears again^[54] that the experimental conditions (and possibly also the evaluation methods) influence the results.
- [57] C.-H. Lee, I. Tinoco Jr., *Biochemistry* 16 (1977) 5403.
- [58] G. L. Tolman, J. R. Barrio, N. J. Leonard, *Biochemistry* 13 (1974) 4869.
- [59] Y. Inoue, T. Kuramochi, M. Sakurai, I. Tazawa, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 5574.
- [60] R. Tribolet, R. Malini-Balakrishnan, H. Sigel, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (1985) 2291.
- [61] a) Calculations of ring-current intensities show^[61b] that the variation of these intensities is very sensitive to alterations in the molecular structure. For example, the ring-current intensities of the imidazole rings in the ϵ -adenine and the adenine moieties are quite similar, while they differ strongly in the six-membered pyrimidine rings; i. e., in the ϵ -adenine moiety they are reduced by about one-third. By far the largest ring-current intensity of the three rings of the ϵ -adenine moiety has the five-membered ring that includes the 1,N⁶-etheno bridge^[61b]. - b) F. R. Prado, C. Giessner-Prettre, *J. Mol. Struct.* 76 (1981) 81.
- [62] I. Sóvágó, R. B. Martin, *FEBS Lett.* 106 (1979) 132.
- [63] P. R. Mitchell, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 1180.
- [64] W. M. MacIntyre, R. F. Zabrowsky, *Z. Kristallogr. Kristallgeom. Kristallphys. Kristallchem.* 119 (1963) 226; cf. also ref.^[19].
- [65] S. Nishigaki, H. Yoshioka, K. Nakatsu, *Acta Crystallogr. B31* (1975) 1220, and personal communication of K. Nakatsu to P. R. Mitchell (see ref. 30 in the present ref.^[52]).
- [66] Nucleotides adopt in solution two main conformations, namely *syn* or *anti*, due to the relative orientation of the base and sugar rings about the N-9/C-1' bond in purine derivatives (Fig. 1) and about the N-1/C-1' bond in pyrimidine derivatives (Fig. 7)^[33]. In the *anti* conformation the N-9/C-8 bond of purines and the N-1/C-6 bond of pyrimidines project onto or near the sugar ring.
- [67] a) K. H. Scheller, V. Scheller-Krattiger, R. B. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 6833; b) J. D. Orbell, C. Solorzano, L. G. Marzilli, T. J. Kistenmacher, *Inorg. Chem.* 21 (1982) 2630.
- [68] a) The higher degree of self-association of Mg(ϵ -ATP)²⁻ compared to Zn(ϵ -ATP)²⁻ follows already from a careful comparison of the curvature of the lines given by the experimental data (see figures S1 and S2 in ref.^[38]): the curvature is more pronounced for Mg(ϵ -ATP)²⁻ indicating a larger degree of self-association for this complex than for Zn(ϵ -ATP)²⁻. - b) Further examples for relations between concentration and the extent of self-stacking are given in ref.^[34-36,38,53,69].
- [69] R. Tribolet, H. Sigel, *Eur. J. Biochem.* 163 (1987) 353.
- [70] R. B. Martin, *Science* 139 (1963) 1198.
- [71] H. Sigel, H. Brintzinger, *Helv. Chim. Acta* 47 (1964) 1701.
- [72] H. Sigel, *J. Inorg. Nucl. Chem.* 39 (1977) 1903.
- [73] M. M. T. Khan, A. E. Martell, *J. Am. Chem. Soc.* 84 (1962) 3037; 89 (1967) 5585.
- [74] C. Miller Frey, J. E. Stuehr, *J. Am. Chem. Soc.* 94 (1972) 8898.
- [75] R. B. Martin, *Acc. Chem. Res.* 18 (1985) 32.
- [76] It should be noted that N-1 and N-7 of neutral adenosine bind many metal ions with comparable strength, i. e., solutions of neutral adenosine and metal ions contain both N-1- and N-7-metalated complexes^[75]. However, in adenine nucleotides the dominating metal ion-coordination to the phosphate residue is directing the metal ion/base interaction to N-7.
- [77] P. W. Schneider, H. Brintzinger, H. Erlenmeyer, *Helv. Chim. Acta* 47 (1964) 992.
- [78] R. S. Taylor, H. Diebler, *Bioinorg. Chem.* 6 (1976) 247.
- [79] Y. H. Mariam, R. B. Martin, *Inorg. Chim. Acta* 35 (1979) 23.
- [80] A. M. Fiskin, M. Beer, *Biochemistry* 4 (1965) 1289.
- [81] S. S. Massoud, R. Tribolet, H. Sigel, unpublished.
- [82] H. Sigel, K. H. Scheller, R. M. Milburn, *Inorg. Chem.* 23 (1984) 1933.
- [83] H. Sigel, R. Tribolet, R. Malini-Balakrishnan, R. B. Martin, (1987), submitted for publication.
- [84] A. Peguy, H. Diebler, *J. Phys. Chem.* 81 (1977) 1355.
- [85] Calculated with Equation (22) and the constants given in ref.^[73].
- [86] See ref.^[39,83]; $pK_{\text{Ba}}^{\text{H(ATP)}} = 5.09$ and $pK_{\text{Sb}}^{\text{H(ATP)}} = 5.04$ as calculated with Equation (22) and the constants of ref.^[87].
- [87] M. M. T. Khan, A. E. Martell, *J. Am. Chem. Soc.* 88 (1966) 668.
- [88] H. Sigel, *Eur. J. Biochem.* (1987), in press.
- [89] a) B. E. Fischer, U. K. Häring, R. Tribolet, H. Sigel, *Eur. J. Biochem.* 94 (1979) 523; b) K. H. Scheller, T. H. J. Abel, P. E. Polanyi, P. K. Wenk, B. E. Fischer, H. Sigel, *ibid.* 107 (1980) 455.
- [90] H. Sigel, D. B. McCormick, *Acc. Chem. Res.* 3 (1970) 201.
- [91] P. R. Mitchell, H. Sigel, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 1564.
- [92] G. Anderegg, *Helv. Chim. Acta* 46 (1963) 2397.
- [93] S. Nishigaki, H. Yoshioka, K. Nakatsu, *Acta Crystallogr. B34* (1978) 875.
- [94] Other examples, of such distribution curves of metal ion/nucleotide systems exist in the literature: e. g. ^[72,83,88,89,95].
- [95] a) H. Sigel, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975) 3209; b) H. Sigel, F. Hofstetter, *Eur. J. Biochem.* 132 (1983) 569.
- [96] There are indications^[83,88] for Mg(ATP)²⁻ - but not for Ca(ATP)²⁻ - that a macrochelated outer-sphere species (i. e., a water molecule bridges N-7
- and the metal ion) may exist in low concentration (about 10%). Similarly, there is evidence for a mixture between inner-sphere and some outer-sphere coordination of N-7 in M(ATP)²⁻ macrochelated species of Ni²⁺^[79] and also of some other divalent transition metal ions. For details see ref.^[83,88].
- [97] H. Sigel, *Angew. Chem.* 94 (1982) 421; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 389.
- [98] The accuracy of lg Δ and hence of K_1 and % [M(NP)_{cl}] depends very much on the experimental error in the constants which becomes the more important the more similar the two constants in Equation (26) are. Fortunately, in the present cases mostly lg Δ is greater than 0.3 log unit or if smaller, the error limits are also relatively small. For % [M(ϵ -ADP)_{cl}] an indication on the influence of the size of lg Δ is given in footnote^[6] of Table 5. It is evident that % [M(NP)_{cl}] as resulting from Equations (25) and (26) is the sum of the inner-sphere and (where existing) outer-sphere macrochelated species^[83,88].
- [99] C. Tallineau, M. Barriere, M. Boulard, P. Boulard-Heitzmann, R. Pontcharraud, D. Reiss, O. Guillard, *Biochim. Biophys. Acta* 775 (1984) 51.
- [100] H. Sigel, in D. Banerjee (Ed.): *Coordination Chemistry - 20*, Pergamon Press, Oxford (1980), p. 27.
- [101] H. Sigel, *Angew. Chem.* 87 (1975) 391; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 14 (1975) 394.
- [102] H. Sigel, *Chimia* 21 (1967) 489.
- [103] H. Sigel, B. E. Fischer, B. Prijs, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 4489.
- [104] B. E. Fischer, H. Sigel, *Inorg. Chem.* 18 (1979) 425.
- [105] R. Griesser, H. Sigel, *Inorg. Chem.* 9 (1970) 1238.
- [106] C. F. Naumann, H. Sigel, *J. Am. Chem. Soc.* 96 (1974) 2750.
- [107] P. Chaudhuri, H. Sigel, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 3142.
- [108] B. E. Fischer, H. Sigel, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 2998.
- [109] Y. Fukuda, P. R. Mitchell, H. Sigel, *Helv. Chim. Acta* 61 (1978) 638.
- [110] P. R. Mitchell, B. Prijs, H. Sigel, *Helv. Chim. Acta* 62 (1979) 1723.
- [111] P. Orioli, R. Cini, D. Donati, S. Mangani, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 4446.
- [112] W. S. Sheldrick, *Angew. Chem.* 93 (1981) 473; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 460.
- [113] W. S. Sheldrick, *Z. Naturforsch. B37* (1982) 863.
- [114] This release of the ϵ -adenine moiety from the coordination sphere of the metal ion is enforced by the larger affinity of 2,2'-bipyridyl^[92] compared with the one of the N-6/N-7 site (Table 3).
- [115] H. Sigel, R. B. Martin, *Chem. Rev.* 82 (1982) 385.
- [116] The coordination sphere of Cu²⁺ is tetragonal^[115]; i. e., there are four nearby donor atoms arranged equatorially around the metal ion and there is also the possibility of one or two more distant axial donors.
- [117] J. B. Orenberg, B. E. Fischer, H. Sigel, *J. Inorg. Nucl. Chem.* 42 (1980) 785.
- [118] a) M. Yazawa, F. Morita, K. Yagi, *J. Biochem. (Tokyo)* 71 (1972) 301; b) H. Yoshino, F. Morita, K. Yagi, *ibid.* 71 (1972) 351; 72 (1972) 1227.
- [119] a) T. Behmoaras, J.-J. Toulmé, C. Hélène, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 78 (1981) 926; b) T. Ishida, H. Usami, M. Inoue, Y. Yamagata, K. Tomita, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 107 (1982) 746.
- [120] H. Sigel, C. F. Naumann, *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1976) 730.
- [121] H. Sigel, B. E. Fischer, E. Farkas, *Inorg. Chem.* 22 (1983) 925.
- [122] a) C. F. Naumann, H. Sigel, *FEBS Lett.* 47 (1974) 122; b) R. Basosi, E. Gaggelli, E. Tiezzi, *J. Chem. Res. (S)* (1977) 278; c) J.-J. Toulmé, *Bioinorg. Chem.* 8 (1978) 319.
- [123] G. Arena, R. Cali, V. Cucinotta, S. Musumeci, E. Rizzarelli, S. Sammartano, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (1983) 1271.
- [124] H. Sigel, D. B. McCormick, R. Griesser, B. Prijs, L. D. Wright, *Biochemistry* 8 (1969) 2687.
- [125] J. Granot, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 2886.
- [126] a) C. Liébecq, M. Jacquemotte-Louis, *Bull. Soc. Chim. Biol.* 40 (1958) 67, 759; b) C. Liébecq, *ibid.* 41 (1959) 1181; c) M. Tetas, J. M. Lowenstein, *Biochemistry* 2 (1963) 350.
- [127] P. W. Schneider, H. Brintzinger, *Helv. Chim. Acta* 47 (1964) 1717.

- [128] H. Sigel, P.E. Amsler, *J. Am. Chem. Soc.* **98** (1976) 7390.
 [129] H. Sigel, *Pure Appl. Chem.* **55** (1983) 137.
 [130] H. Sigel, F. Hofstetter, R. B. Martin, R. M. Milburn, V. Scheller-Krattiger, K. H. Scheller, *J. Am. Chem. Soc.* **106** (1984) 7935.
 [131] At higher concentrations this becomes much more evident (see figure 6 in ref.^[41]), because $v_0 \propto [\text{Cu}^{2\oplus}/\text{ATP}]$, but $v_0 \propto [\text{Zn}^{2\oplus}/\text{ATP}]^2$ ($v_0 = d[\text{PO}_4]/dt$); in other words, with $\text{Zn}^{2\oplus}$ the reaction proceeds via a dimer.
 [132] There is partly an exception, which however is not important in the present context: in the $\text{Cu}^{2\oplus}/\text{ATP}$ system at $\text{pH} > 7$ the 1:1 and 2:1 ratios are of comparable reactivity (cf.^[128,130]).
 [133] H. Sigel, R. B. Martin, R. Tribolet, U. K. Häring, R. Malini-Balakrishnan, *Eur. J. Biochem.* **152** (1985) 187.
 [134] a) N. K. Rogers, G. R. Moore, M. J. E. Sternberg, *J. Mol. Biol.* **182** (1985) 613; b) G. R. Moore, *FEBS Lett.* **161** (1983) 171; c) D. C. Rees, *J. Mol. Biol.* **141** (1980) 323.
 [135] a) H. Sigel, R. Malini-Balakrishnan, U. K. Häring, *J. Am. Chem. Soc.* **107** (1985) 5137; b) H. Sigel, R. Tribolet, K. H. Scheller, *Inorg. Chim. Acta* **100** (1985) 151.

- [136] H. Sigel, in A. V. Xavier (Ed.): *Frontiers in Bioinorganic Chemistry*, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim (1986), p. 84.
 [137] K. Wieghardt, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **33** (1985) 961.
 [138] A. Szent-Györgyi, in O. H. Gaebler (Ed.): *Enzymes: Units of Biological Structure and Function*, Academic Press, New York (1956), p. 393.
 [139] B. S. Cooperman, *Biochemistry* **8** (1969) 5005.
 [140] D. H. Buisson, H. Sigel, *Biochim. Biophys. Acta* **343** (1974) 45.

Valence Isomers of Aromatic Compounds: On the Mechanism of the Katz Reaction**

Ulrich Burger*, Pierre Jean Thorel, and Yves Mentha

Abstract: Lithium salts of small and medium-sized aromatic anions react with methylene chloride and alkyllithium to afford bridged bicyclobutanes or related polycyclic compounds. We demonstrate that the three new carbon-carbon bonds formed in the course of these title reactions result from a tandem of carbenoid processes. Formation of exocyclic carbenoids precedes intramolecular chelotropic addition and ring enlargement. Neither H-migration nor CH-insertion is observed throughout these processes. Key intermediates have been generated by independent routes.

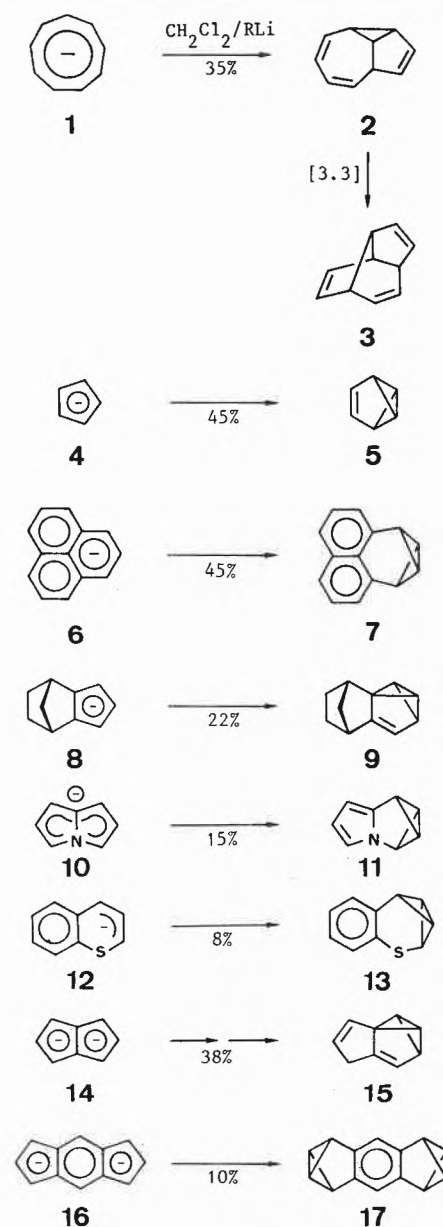
In the late sixties, Katz and his co-workers^[1] recognized that monochlorocarbene, generated from CH_2Cl_2 and alkyllithium, can act as a synthetic equivalent of $\ll \text{CH}^\oplus \gg$ when allowed to react with lithium salts of aromatic anions. Thus, the reaction of cyclononatetraenyllithium (**1**) with $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{Li}$ in ether, afforded isobullvalene (**2**) which subsequently underwent a Cope rearrangement to give tricyclo[5.3.0.0^{4,10}]deca-2,5,8-triene (**3**)^[1,2]. This method of introducing three new carbon-carbon bonds in a single operation was rapidly extended to lithium salts of other aromatic anions, and found its most renowned application in the synthesis of benzvalene (**5**)^[3,4]. By now, the reaction of

formal chlorocarbene with nearly all of the more readily available lithium salts of aromatic anions has been studied. It should be tacitly understood throughout this communication that the latter are present in solution largely as ion pairs^[5]. Table 1, which does not claim to be exhaustive, shows that impressive polycyclic structures have been obtained by this method. Some time ago, we suggested, these reactions to be called «Katz reactions». This proposition has been widely accepted^[12].

The present report deals with progress made in understanding the underlying mechanism of these reactions. Three closely related questions needed to be answered. Firstly, in which order are the three new CC-bonds formed? Secondly, are there distinct intermediates and what is their precise nature? And thirdly, what is the final product releasing step?

Ten years ago, we reported that the reaction of indenyllithium (**18**) with $\text{C}^{[2}\text{H}_2]\text{Cl}_2/n\text{-BuLi}$ gave $[1\text{-}^2\text{H}]$ benzobenzvalene (11%) and both, $[1\text{-}^2\text{H}]$ naphthalene (8%) and $[2\text{-}^2\text{H}]$ naphthalene (13%). The assumption

Table 1. Reactions of $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{RLi}$ with lithium salts of aromatic anions (selected examples).



References: 2, 3^[1,2], 5^[3], 7^[6], 9^[7], 11^[8], 13^[9], 15^[10], 17^[11].

* Correspondence: Prof. Dr. U. Burger
 Département de Chimie Organique
 Université de Genève
 30, quai Ernest-Ansermet, CH-1211 Genève 4

** Acknowledgement: Financial support of this work was provided by the Swiss National Science Foundation (grant no. 2.864-0.85).

was made that benzobenzvalene (**20**) and naphthalene (**21**) have a common precursor. This finding ruled out chlorocyclopropanation as the initial CC-bond forming step, since this cannot account for the formation of $[1-^2\text{H}]$ naphthalene^[13]. *Per exclusionem* we deduced that in the initial step only one CC-bond is formed. Nucleophilic attack of the indenyl anion (**18**) at chlorocarbene or dichloromethylithium^[14] was suggested to give an indenylcarbene or a corresponding carbenoid (**19**) as the key intermediate. Intramolecular 1,2-addition and concomitant ring enlargement could then account for the products **20** and **21**, respectively (Scheme 1).

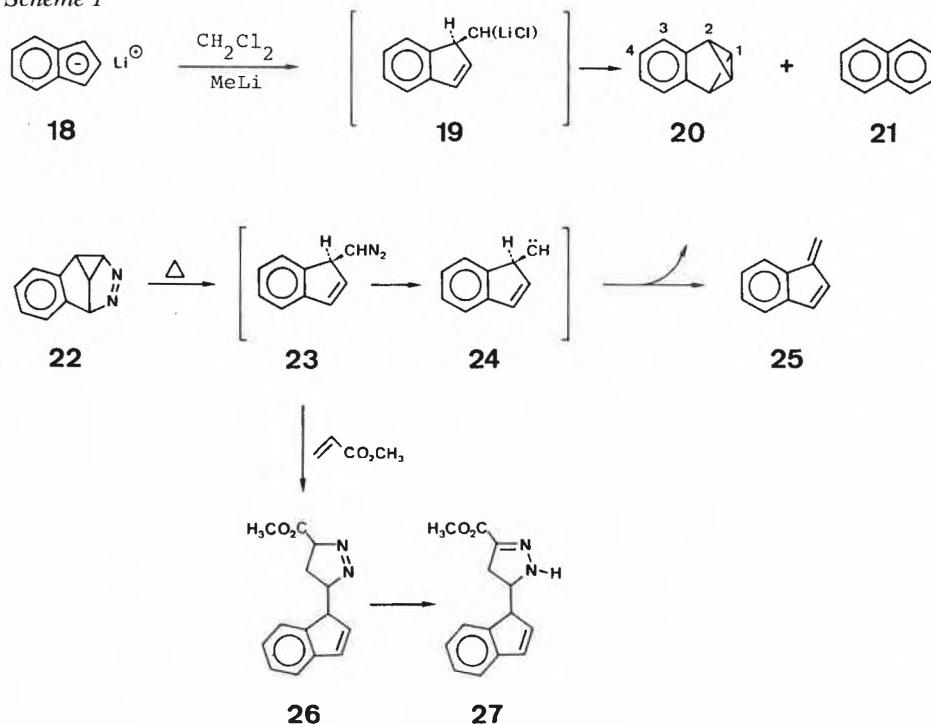
stated that in these photolysis experiments **20** and **21** result from direct loss of nitrogen from **22**, eluding the 1,3-dipolar cycloreversion pathway. Further irradiation of **23** gave only **25**^[16].

In the light of these findings, it is unlikely that the key intermediate in the Katz reaction of indenyllithium (**18**) leading to benzobenzvalene (**20**) is a free indenylcarbene^[19], at best it could be a carbenoid. Unfortunately, benzofulvene (**25**) does not survive the conditions of the Katz reaction, so we have no information whether hydrogen migration occurs in competition to bicyclobutane formation and ring enlargement.

The methyl groups serve both, as a label and, by virtue of possible CH-insertion, as a mechanistic probe. 1,3-Dimethyl-indenyllithium (**28**) in Et₂O/THF (10:1) gave upon reaction with CH₂Cl₂/MeLi at -15°C to 25°C three isomeric hydrocarbons, namely 2,7-dimethyl-benzobenzvalene (**29**), 1,4-dimethyl-naphthalene (**30**), and 1,3-dimethyl-naphthalene (**31**); absolute yields based on **28** are 25%, 40%, and 12%, respectively. In addition, 1,3-dimethyl-1-ethyl-indene was isolated in 14% yield from the reaction mixture. This compound which is not shown in Scheme 2, is of no mechanistic interest to our question, since it results most probably from direct reaction of **28** with ethyl chloride, the latter being a notorious by-product of the reaction of MeLi with CH₂Cl₂ in tetrahydrofuran (THF) containing solutions^[21]. No 3'-methyl-spiro[cyclopropane-1,1'-indene] (**32**), which would result from an intramolecular carbene insertion, was detected by GC or ¹H-NMR analysis in the crude reaction mixture. We have synthesized this compound from 1-methylindene and 1,2-dibromoethane^[22] and found it to be stable under the conditions of the Katz reaction.

The structural proof of the new compounds by ¹H-NMR, ¹³C-NMR, elemental analysis, and mass spectrometry is straightforward. Only compound **29** deserves special comment. Due to its C_{2v}-symmetry, this hydrocarbon shows a very simple and at first glance non-informative ¹H-NMR spectrum. When recorded in CDCl₃ at 360 MHz it consists of a narrow aromatic [AA'BB'] spin pattern centered at $\delta = 6.95$ and just two singlets at $\delta = 3.85$ (2H) and 1.45 (6H). However, careful examination of the ¹³C-satellites of the proton resonance at $\delta = 3.85$ revealed both, a huge ¹J_{C(1)-H} coupling constant of 210 Hz and a ³J_{H-H} coupling constant of 9.5 Hz. This data clearly attests to a bicyclobutane skeleton. Spin saturation of the methyl resonance moreover, resulted in a 12% nuclear Overhauser effect (NOE) for the low-field part of the aromatic [AA'BB'] pattern.

Scheme 1

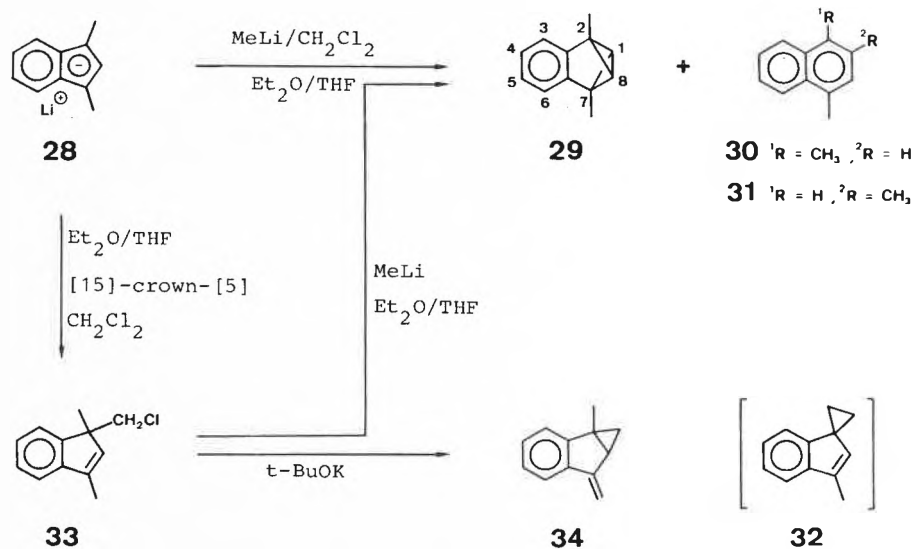


Recently, we found^[15] that the thermolysis of 1,2-diazabenz[e]semibullvalene (**22**) in dilute chloroform solution gave mainly benzofulvene (**25**) (83%) and only minor amounts of benzobenzvalene (11%) and naphthalene (6%). Similar observations have been made by *Kjell* and *Sheridan* for the gas phase pyrolysis of **22**^[16]. We interpreted this finding in terms of a 1,3-dipolar cycloreversion of **22**. The ensuing diazomethylindene (**23**) rapidly loses nitrogen to give **24** and thus was not observed as an intermediate in the thermolysis experiments. Our interpretation is strongly supported by the fact that the formation of C₁₀H₈ compounds **20**, **21**, and **25** is completely suppressed when the thermolysis of **22** is run in the presence of excess methyl acrylate. This powerful 1,3-dipolarophile^[17] intercepts diazomethylindene (**23**) to afford the tautomeric dihydropyrazoles **26** and **27** in a total yield of > 93%^[18].

It should be mentioned, that low temperature photolysis of **22** affords **23**, and both **20** and **21** in comparable amounts^[16]. *Kjell* and *Sheridan* have elegantly demon-

To gain more information on the precise nature of the key intermediate, the reaction of 1,3-dimethyl-indenyllithium (**28**)^[20] with formal chlorocarbene was investigated.

Scheme 2



When we attempted to run this Katz reaction in presence of a crown ether, we observed, that 1,3-dimethyl-indenyllithium (**28**) in Et₂O/THF (10:1) with 1.0 molar equivalent of [15]-crown-[5] added, reacted rapidly with CH₂Cl₂ to afford the chloromethyl compound **33** in > 93% yield. In absence of the crown ether and in the corresponding temperature range (-15°C to 25°C), this reaction was extremely sluggish. Treatment of chloride **33** with 1.5 equivalent each of potassium *tert*-butoxide and [18]-crown-[6] in boiling THF resulted in an ϵ -elimination affording benzohomofulvene **34** (96%). This mode of reaction has ample precedence^[23]. However, when we treated the chloride **33** with 1.5 equivalent of MeLi or *n*-BuLi in Et₂O/THF (10:1) at -15°C to 25°C, we obtained the same hydrocarbons, i.e. **29** (21%), **30** (48%), and **31** (19.6%) that we isolated from the Katz reaction of 1,3-dimethyl-indenyllithium (**28**). Although the yields and product ratios are somewhat different, again, the spirocompound **32** was not formed.

The chloride **33** is certainly not a real intermediate in the Katz reaction nor is it expected to be one. Firstly, its formation in absence of a crown ether is far too slow, and secondly, when we performed the Katz reaction of unsubstituted indenyllithium **18** in presence of chloride **33**, the latter did not cross in, but was recovered almost quantitatively. Nevertheless, the availability of chloride **33** allows us to enter the mechanistic pathway of the Katz reaction *via* subsequent α -lithiation, i.e. at a stage where one of the new bicyclobutane bonds of **29** is already formed. This confirms nicely our earlier conclusions. The final and product releasing step is clearly an intramolecular 1,2-carbenoid addition, the non-intervention of free carbene being attested by the absence of CH-insertion.

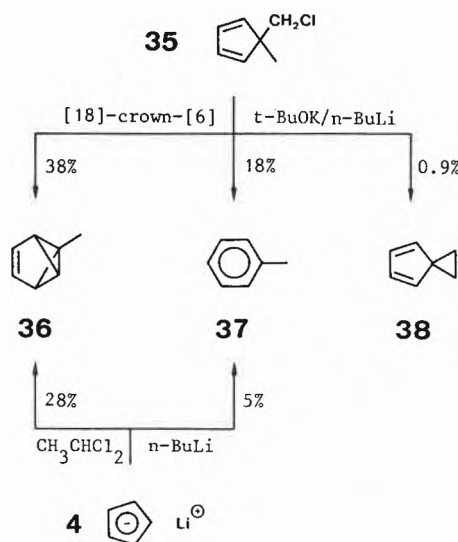
These results should be compared with the known behaviour of 1-chloromethyl-1-methylcyclopenta-2,4-diene (**35**)^[24]. This compound, unlike chloride **33**, turned out to be nearly inert to *n*-BuLi in Et₂O/THF (10:1) at room temperature (3 h). However, when solutions of **35** in ether were allowed to react at room temperature with a modified Schlosser base^[25], two mole-equivalents each of potassium *t*-butoxide, *n*-butyllithium, and [18]-crown-[6] for three hours, three isomeric hydrocarbons were obtained, namely 1-methyl-benzvalene **36** (38%), toluene **37** (18%), and

spiro[2.4]hepta-4,6-diene **38** (0.9%) (Scheme 3).

At first glance, this transformation resembles the bicyclobutane formation **33**→**29** of Scheme 2. It must be noted however, that in compound **35** the central bicyclobutane bond, and not a lateral one, is already present. Consequently, in this process we are dealing with an intramolecular 1,4-cheletropic addition. The small amount of spirane **38** formed reveals that at least some leakage to free carbene had occurred under the strongly ionizing conditions^[26].

Christl et al.^[27] reported very recently, that the Katz reaction is not limited to the use of CH₂Cl₂ but can be extended to 1,1-dichloroethane. Starting from cyclopentadienyllithium **4** these authors have obtained the same hydrocarbon **36** we had prepared from **35**. Once again, products resulting from hydrogen migration, such as 6-methylfulvene or vinylcyclopentadienes, were not observed in these experiments.

Scheme 3



From the ensemble of these findings we can safely conclude that the mechanism of the Katz reaction consists of a sequence of carbenoid reactions. What is found here for our model compounds probably holds for all of the examples shown in Table 1. In the first instance, one new CC-bond is formed by nucleophilic attack of the aromatic anion at chlorocarbene or dichloromethylithium. The ensuing exocyclic carbenoid can undergo an intramolecular

cheletropic addition, or ring enlargement. Corresponding by-products, though not explicitly shown, are found in all the reactions mentioned in Table 1. The intramolecular addition can be a 1,4-cheletropic process if geometric and electronic factors allow, but in most cases, 1,2-addition prevails.

Received: November 10, 1986 [FC 90]

- [1] T. J. Katz, J. J. Cheung, *J. Am. Chem. Soc.* 91 (1969) 7772.
- [2] a) T. J. Katz, J. J. Cheung, N. Acton, *J. Am. Chem. Soc.* 92 (1970) 6643; b) K. Hojo, R. T. Seidner, S. Masamune, *ibid.* 92 (1970) 6641.
- [3] T. J. Katz, E. J. Wang, N. Acton, *J. Am. Chem. Soc.* 93 (1971) 3782.
- [4] Review: M. Christl, *Angew. Chem.* 93 (1981) 515; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 529.
- [5] a) W. E. Rhine, G. D. Stucky, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975) 737; b) B. Eliasson, D. Johnels, S. Wold, U. Edlund, *Acta Chem. Scand. B* 36 (1982) 155.
- [6] a) I. Murata, K. Nakasuji, *Tetrahedron Lett.* 14 (1973) 53; b) R. M. Pagni, C. R. Watson Jr., *ibid.* 14 (1973) 59.
- [7] Y. Mentha, U. Burger, unpublished.
- [8] U. Burger, F. Dreier, *Tetrahedron* 39 (1983) 2065.
- [9] I. Murata, T. Tatsuoka, Y. Sugihara, *Tetrahedron Lett.* 14 (1973) 4261.
- [10] U. Burger, B. Bianco, *Helv. Chim. Acta* 66 (1983) 60.
- [11] G. Gandillon, B. Bianco, U. Burger, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 51.
- [12] U. Burger, *Chimia* 33 (1979) 147.
- [13] U. Burger, F. Mazenod, *Tetrahedron Lett.* 17 (1976) 2881.
- [14] D. Seebach, R. Hässig, J. Gabriel, *Helv. Chim. Acta* 66 (1983) 308.
- [15] U. Burger, Y. Mentha, P. J. Thorel, *Helv. Chim. Acta* 69 (1986) 670.
- [16] D. P. Kjell, R. S. Sheridan, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 4111.
- [17] J. Geitner, R. Huisgen, R. Sustmann, *Tetrahedron Lett.* 18 (1977) 881.
- [18] U. Burger, P. J. Thorel, unpublished.
- [19] For theoretical considerations see: M. J. S. Dewar, K. M. Merz Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 5146.
- [20] a) L. Ohlsson, I. Wallmark, G. Bergson, *Acta Chem. Scand.* 20 (1966) 750; b) D. W. Jones, G. Kneen, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* (1977) 1313.
- [21] G. Köbrich, *Angew. Chem.* 79 (1967) 15; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 6 (1967) 41.
- [22] K. Berghus, A. Hamsen, A. Rensing, A. Woltermann, T. Kauffmann, *Angew. Chem.* 93 (1981) 116; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 117.
- [23] R. Criegee, H. Grüner, D. Schönleber, R. Huber, *Chem. Ber.* 103 (1970) 3696.
- [24] U. Burger, G. Gandillon, J. Mareda, *Helv. Chim. Acta* 64 (1981) 844.
- [25] M. Schlosser, J. Hartmann, M. Stähle, J. Kramar, A. Walde, A. Mordini, *Chimia* 40 (1986) 306, and references therein.
- [26] R. A. Moss, F. G. Pilkiewicz, *J. Am. Chem. Soc.* 96 (1974) 5632.
- [27] M. Christl, P. Kemmer, B. Mattauca, *Chem. Ber.* 119 (1986) 960.

Fe⁺-Induced Dehydrogenation of 2-Octyne in the Gas Phase – Evidence for Direct Functionalization of Remote C–H Bonds**

Christian Schulze and Helmut Schwarz*

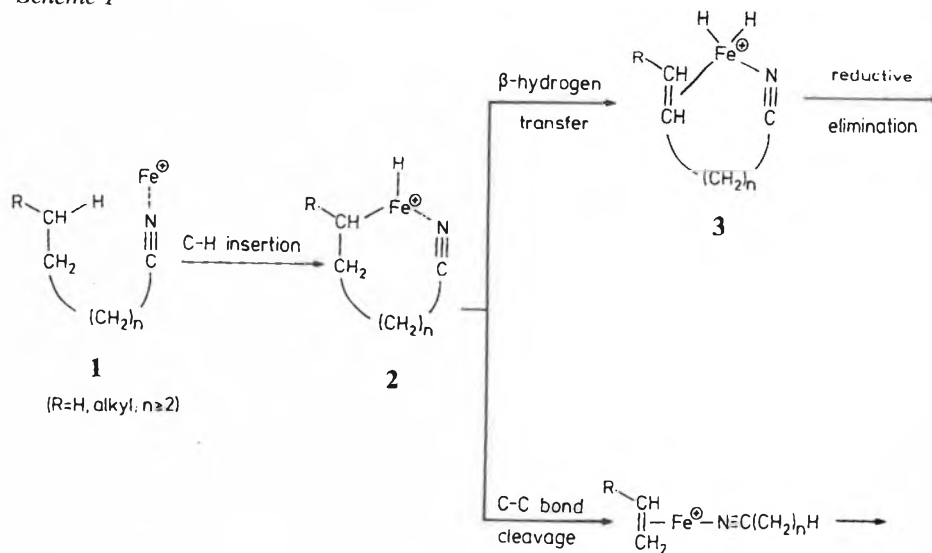
Dedicated to Professor Leopold Horner on the occasion of his 75th birthday

Abstract: Experimental evidence is presented that the Fe⁺-induced dehydrogenation of gaseous 2-octyne *cannot* be described in terms of the traditional reaction sequence, i.e. oxidative addition of Fe⁺ to a carbon-carbon bond followed by β -hydrogen transfers to the metal centre. Rather, the major reaction path commences with direct insertion of the complexed Fe⁺ into a remote C–H bond. The so-formed iron-metallacycle serves as central intermediate for the regiospecific losses of both hydrogen and ethylene.

The activation of C–H and C–C bonds of hydrocarbons by transition metal complexes is of fundamental importance in catalysis and has attracted considerable attention^[1,2]. Whereas the direct activation of C–H bonds by an intermolecular process has been observed in solution only recently^[3], the activation of C–C and C–H bonds of hydrocarbons and many functionalized organic compounds by *bare* transition metal ions, M⁺, in the gas phase has been demonstrated repeatedly during the last decade by using various techniques like ion cyclotron resonance (ICR) mass spectrometry, Fourier transform mass spectrometry (FTMS), ion beam experiments, and collisional activation (CA) mass spectrometry. From the numerous reports^[4] on the gas phase chemistry of transition metal ions with organic substrates, the sequence metal insertion/ β -hydrogen shift/competitive ligand loss, suggested for the first time by Allison and Ridge^[5] and by Beauchamp et al.^[6], has been regarded as a principal route to account for the majority of reductive elimination product ions, although there is also

increasing evidence that the first step in the interaction of the (complexed) transition metal ion with functionalized hydrocarbons involves oxidative addition of a C–H bond to the metal^[1,2,7-9]. Particularly noteworthy is in this respect the unprecedented gas phase chemistry of bare Fe⁺ with linear alkanenitriles^[8,9] (**1**) which commences with an «end-on» complexation of the nitrogen lone-pair with Fe⁺, followed by *specific, geometry-dictated* oxidative addition to a *remote* C–H bond; the so-formed intermediate (**2**) serves as a precursor for both reductive 1,2-elimination of a hydrogen molecule and for the loss of alkene (Scheme 1).

Scheme 1



In this communication we present unequivocal experimental evidence for a reaction mechanism in which the Fe⁺-induced dehydrogenation of gaseous 2-octyne, that amounts to 50% of the total fragment ion current formed^[1,10,11], commences with the insertion of the π -complexed Fe⁺ into a remote C–H bond. The so-formed iron-metallacycle serves as intermediate for two processes, i.e. H₂ elimination and the loss of C₂H₄ involving specifically C-7 and C-8 of the hydrocarbon.

The analysis of the data (Table 1) for X₂ losses (X = H, D) from deuterated [Fe(2-octyne)]⁺ complexes clearly reveals that an unusual mechanism is operative. Before discussing this it is worth recalling that dehydrogenation of [Fe(butene)]⁺ is associated with a nearly complete disappearance of positional identity of all eight hydrogen atoms, irrespective whether the complex is generated directly from Fe⁺ and butene^[12] or from 2-octyne via loss of C₄H₆^[13]. Inspection of the data in Table 1 demonstrates the deviating behaviour of [Fe(2-octyne)]⁺ in the dehydrogenation reaction, in that H/D scrambling contributes to only a minor extent. Deuteration of the methylene positions C-5 and C-6 does *not* yield significant losses of HD or D₂; the major process still being elimination of H₂. On the other hand, labeling of C-7 brings about loss of HD as the major contribution in the dehydrogenation, which, as inferred from the relative intensities of the X₂ loss versus C–C cleavage reactions, seems to be associated with a kinetic isotope effect close to 1.7^[1,13]. The results given in Table 1 suggest that dehydrogenation follows to a major extent a formal 1,2-hydrogen elimination, involving C-7 and C-8 (the participation of the latter position is indirectly inferred from the labeling data of the isotopomers of **5**). Our labeling experiments further imply that, if dehydrogenation proceeds via the traditional mechanism (i.e. oxidative addition to a C–C bond/ β -hydrogen transfers

* Correspondence: Prof. Dr. H. Schwarz
Institut für Organische Chemie
der Technischen Universität Berlin
Strasse des 17. Juni 135, D-1000 Berlin 12

** Financial support of our work by the Deutsche Forschungsgemeinschaft, the Fonds der Chemischen Industrie, and the Gesellschaft von Freunden der Technischen Universität Berlin is gratefully acknowledged. We are particularly indebted to Prof. M. L. Gross, Nebraska-Lincoln, and Dr. C. B. Lebrilla, TU Berlin, for helpful discussions, and Dr. T. Weiske, TU Berlin, for

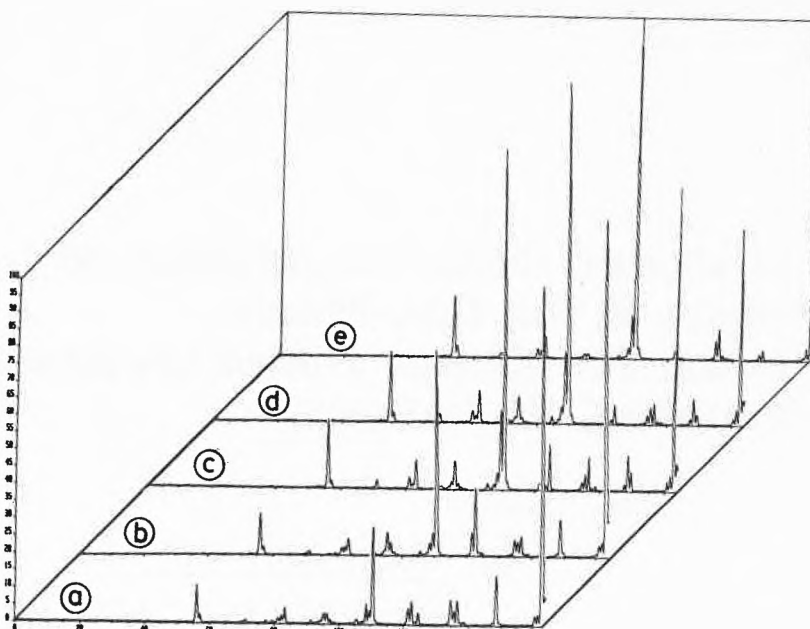
Table 1. Collision-induced H₂/HD/D₂ losses from [Fe(2-octyne)][⊕] complexes^{a)}.

Isotopomer	Neutral	Lost (in %)		
		H ₂	HD	D ₂
CH ₃ C≡C(CH ₂) ₄ CH ₃	5	100	—	—
CD ₃ C≡C(CH ₂) ₄ CH ₃	5a	76.7	10.0	13.3
CH ₃ C≡CCD ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃	5b	85.7	10.4	3.9
CH ₃ C≡CCH ₂ CD ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃	5c	86.2	8.9	4.9
CH ₃ C≡C(CH ₂) ₂ CD ₂ CH ₂ CH ₃	5d	80.8	10.2	9.0
CH ₃ C≡C(CH ₂) ₃ CD ₂ CH ₃	5e	27.0	63.5	9.5

^{a)} Collision experiments were performed using a Vacuum Generator ZAB-HF-3F triple sector mass spectrometer of B(1)EB(2) configurations (B denotes magnetic and E electric sector) at the following conditions: ionization energy 100 eV; emission current 0.5 mA; repeller voltage 0 V; acceleration voltage 8 kV; ion-source temperatures 200 °C; ion-source pressures 10⁻⁵ mbar. The [Fe(hydrocarbon)][⊕] ions were formed by reactions of [Fe(CO)][⊕] (x = 1,2)^[14], produced by decomposition of [Fe(CO)₅][⊕]^[15], and the appropriate hydrocarbon using experimental conditions as described in ref. [1,11]. The labeled 2-octynes were synthesized by standard laboratory procedures^[13] and purified by preparative gas chromatography. Both deuterium positions and labeling content (> 98%) were determined by H-NMR and mass spectrometry. Organometallic ions formed in the CI source were mass selected at a resolution of 2000-5000 (10% valley definition) by using B(1)E. High kinetic energy [Fe(2-octyne)][⊕] ions (8 keV) were then activated by collision with helium target gas in a collision cell located in the third field-free region, and the CA mass spectra were recorded by scanning B(2). The data given in Tables 1-3 correspond to the average of 10-100 spectra, which were accumulated using the VG 250/11 data system. Errors are ± 2% of reported data.

reductive elimination; Scheme 2: 5-Fe[⊕] → 6 → 7 → 8 → 9), the presence of the C₄H₆ ligand effectively suppresses the hydrogen scrambling within the C₄H₈ (butene) ligand.

However, there is an alternative to be considered (Scheme 2: 5-Fe[⊕] → 10 (11) → 12 → 13), in which we suggest that dehydrogenation is *not* preceded by C-C activation but rather involves a cyclic species 10 (11) as an intermediate. From 10 (or 11) via β-hydrogen transfer, H₂ can be eliminated in a formal 1,2-elimination in-

Fig. 1. Collisional activation (CA) mass spectra of [FeC₈H₁₂][⊕] ions (m/z 164). Details are discussed in the text.Table 2. Selected ion intensity ratios for collision-induced fragment ions generated from [FeC₈H₁₂][⊕] precursors.

m/z	Precursor					
	2-octyne/ Fe [⊕]	1-octene- 6-yne/Fe [⊕]	2-butyne/ Fe [⊕]	2-butyne/1,3- butadiene/Fe [⊕]	1,3-buta- diene/Fe [⊕]	
[FeC ₇ H ₈] [⊕] /[FeC ₆ H ₆] [⊕]	(148/134)	2.0	2.2	4.3	3.1	0.5
[FeC ₆ H ₆] [⊕] /[FeC ₆ H ₆] [⊕]	(136/134)	1.0	1.1	3.3	2.5	0.2
[FeC ₅ H ₃] [⊕] /[FeC ₄ H ₃] [⊕]	(121/109)	1.1	1.0	0.1	0.1	0.2
[FeC ₄ H ₆] [⊕] /[FeC ₃ H ₃] [⊕]	(110/95)	8.8	8.9	12.1	12.6	66.4
[FeC ₄ H ₃] [⊕] /Fe [⊕]	(106/56)	0.13	0.12	0.08	0.09	0.05
[FeC ₂ H ₃] [⊕] /[FeC ₂ H] [⊕]	(83/81)	2.5	2.4	2.6	2.8	4.1
[FeC ₂ H ₃] [⊕] /Fe [⊕]	(83/56)	0.4	0.4	0.4	0.5	0.5

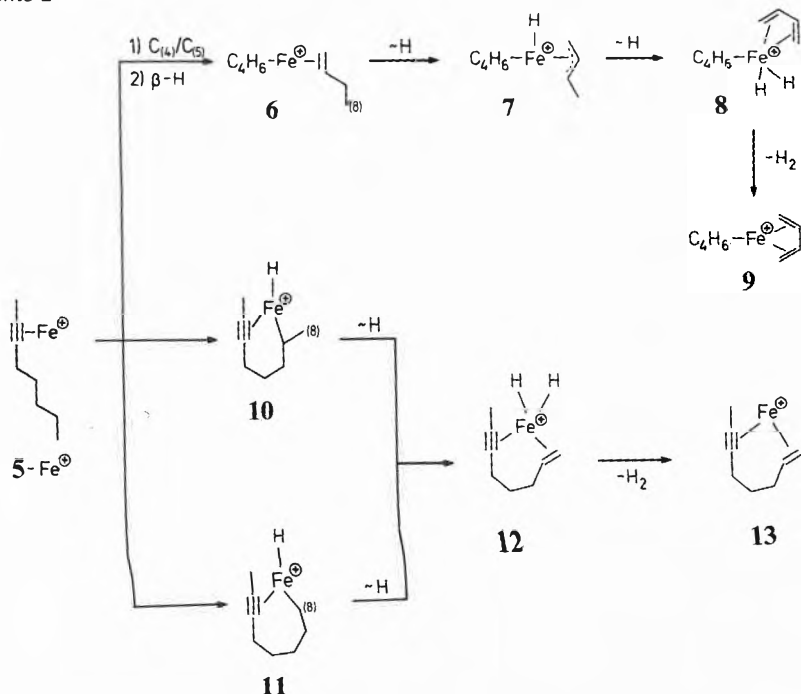
volving C-7 and C-8 of 2-octyne to generate the bidentate Fe[⊕]-complex 13.

Although the labeling results do not permit a distinction between the two fundamentally different mechanisms, this can be

provided by probing the structures of the dehydrogenation products, i.e. 9 versus 13, using CA mass spectrometry. In fact, this approach had already successfully been used to elucidate the structures of the products formed via loss of alkenes from isomeric [Fe(2-octyne)][⊕] complexes^[1,10,11]. To this end, we have subjected [FeC₈H₁₂][⊕] generated from [Fe(2-octyne)][⊕] via loss of H₂ to collisional activation and have compared the resulting CA mass spectrum (Fig. 1a) with the CA mass spectra of [FeC₈H₁₂][⊕] ions generated by reacting Fe[⊕] with 1-octene-6-yne (Fig. 1b), 2-butyne (Fig. 1c), a 1:1 mixture of 2-butyne and 1,3-butadiene (Fig. 1d), and 1,3-butadiene (Fig. 1e).

At first sight the CA spectra may be regarded as quite similar, thus not permit-

Scheme 2

Table 3. Collision-induced ethylene loss from labeled [Fe(2-octyne)][⊕] complexes.

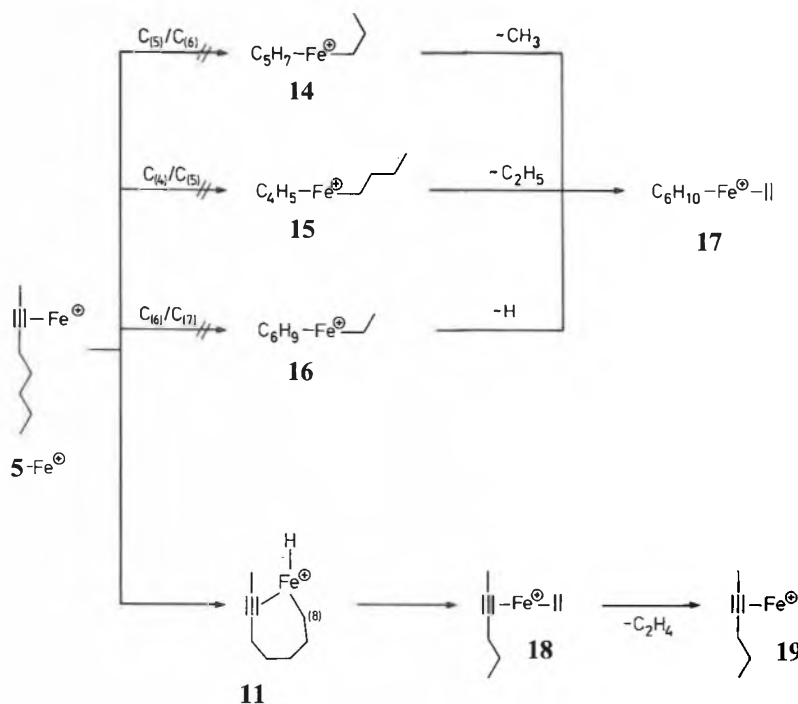
Pre-cursor	Neutral Lost ^{a)}			
	C ₂ H ₄	C ₂ H ₃ D	C ₂ H ₂ D ₂	C ₂ HD ₂
5	100	—	—	—
5a	76	—	16	8
5b	77	14	9	—
5c	74	9	17	—
5d	63	17	20	—
5e	21	13	66	—

^{a)} Data are given in %. Σ C-H = D = 100%

ting to unravel the mechanism of Fe^\oplus -induced dehydrogenation of $\text{FeC}_8\text{H}_{14}$. However, a closer inspection (Table 2) clearly demonstrates that such a conclusion is unjustified. The various intensity ratios leave no doubt that H_2 loss from $[\text{FeC}_8\text{H}_{14}]^\oplus$ generates a product $[\text{FeC}_8\text{H}_{12}]^\oplus$ whose CA mass spectral properties are very close to that of an ion generated by direct reaction of $[\text{Fe}(\text{CO})_x]^\oplus$ with 1-octyne-6-yne (i.e. **13**) but is distinct from that of the remaining $[\text{FeC}_8\text{H}_{12}]^\oplus$ isomers. We also note from Fig. 1, that in the CA mass spectra of both **13** and the dehydrogenation product of $[\text{Fe}(\text{2-octyne})]^\oplus$ the base peak is due to loss of H_2 , while $[\text{FeC}_4\text{H}_6]^\oplus$ (m/z 110) forms the second most intensive signal. In contrast, the $[\text{Fe}(\text{C}_4\text{H}_6)_2]^\oplus$ complexes formed by reaction of $[\text{Fe}(\text{CO})_x]^\oplus$ with either 2-butyne, 1,3-butadiene, or 1:1 mixtures thereof are, not surprisingly, dominated by the expulsion of one C_4H_6 ligand to generate $[\text{FeC}_4\text{H}_6]^\oplus$ (m/z 110) as base peak. Thus, we conclude that the major pathway of Fe^\oplus -induced dehydrogenation involves insertion of the π -complexed Fe^\oplus into a remote C-H bond, to generate via hydrogen transfer and reductive elimination a bidentate Fe^\oplus -complex **13**. The traditional mechanism (C-C activation preceding C-H insertion) seems to play at best a minor role.

There is a further point worth mentioning. $[\text{Fe}(\text{2-octyne})]^\oplus$ upon collisional activation splits off (15% total fragment ion current) C_2H_4 (presumably ethylene)^(1,10,11). The data given in Table 3 point to a highly specific process involving largely positions C-7 and C-8 of the original 2-octyne. The analysis of the data reveals that practically no β -alkyl transfer, following insertion of Fe^\oplus in the bond between either C-5 and C-6 or C-4 and C-5 is operative (Scheme 3: $5\text{-Fe}^\oplus \rightarrow 14 \rightarrow 17$; $5\text{-Fe}^\oplus \rightarrow 15 \rightarrow 17$) in contrast to the chemistry of saturated alkanes⁽⁷⁾. It might be tempting to suggest insertion of Fe^\oplus into the non-activated bond between C-6 and C-7 followed by hydrogen migration ($5\text{-Fe}^\oplus \rightarrow 16 \rightarrow 17$) in order to account for the elimination of C-7 and C-8 as ethylene. Why should nature favour such a route? We cannot think of

Scheme 3



any reasonable argument to support such a mechanistic proposal, but rather suggest that loss of C-7 and C-8 as C_2H_4 could easily be accounted for by postulating that the metallacycle **11** (Scheme 2) does not only rearrange to **12** but also to **18**; the latter may then serve as actual intermediate for the collision-induced elimination of C_2H_4 .

Received: January 12, 1987 [FC 93]

- [1] For many leading references see: C. Schulze, H. Schwarz, D. A. Peake, M. L. Gross, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987), in press.
 [2] C. Schulze, T. Weiske, H. Schwarz, *Chimia* 40 (1986) 362.
 [3] J. Haggin, *Chem. Eng. News* 60 (1982) No. 6, 13; R. A. Periana, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.*

- 108 (1986) 7322, and references therein.
 [4] Extensive references, including more than 100 quotations, may be found in ref.^[1].
 [5] J. Allison, D. P. Ridge, *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1976) 7445.
 [6] P. B. Armentrout, L. F. Halle, J. L. Beauchamp, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 6623.
 [7] R. Houriet, L. F. Halle, J. L. Beauchamp, *Organometallics* 2 (1983) 1818.
 [8] C. B. Lebrilla, C. Schulze, H. Schwarz, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 98.
 [9] C. B. Lebrilla, T. Drewello, H. Schwarz, *J. Am. Chem. Soc.*, submitted for publication.
 [10] D. A. Peake, M. L. Gross, *Anal. Chem.* 57 (1985) 115.
 [11] D. A. Peake, M. L. Gross, *Organometallics* 5 (1986) 1236.
 [12] D. B. Johnson, B. S. Freiser, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 7484.
 [13] C. Schulze, Diploma Thesis, TU Berlin (1985).
 [14] Double-resonance experiments (ref.^[1,10,11]) by using FTMS indicate that $[\text{FeCO}]^\oplus$ and $[\text{Fe}(\text{CO})_2]^\oplus$ are the major precursors to $[\text{Fe}(\text{alkyne})]^\oplus$ complexes.
 [15] J. Müller, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 11 (1972) 653.

Photochemistry of Tetracyclo[7.2.1.0^{4,11}.0^{6,10}]dodeca-2,7-diene Based Systems**

Bulusu A. R. C. Murty, Paul R. Spurr, Rolf Pinkos, Clemens Grund, Wolf-Dieter Fessner, Dieter Hunkler, Hans Fritz, Wolfgang R. Roth*, and Horst Prinzbach*

Abstract: The feasibility of intramolecular [2+2]- and [6+2]- or [6+6]-photocycloaddition reactions in tetracyclo[7.2.1.0^{4,11}.0^{6,10}]dodecadienes and mono- or bis-benzoannellated systems as well as the stability of the respective photoisomers are discussed on the basis of structural and calculated thermochemical data. Sensitized excitation of conformationally modified dienes of type **B-1** (see Scheme 1) yields, uniformly, the stable [2+2]-adducts. [6+2]-additions in benzo-enes **B-2** are observed upon direct excitation and on account of their thermal lability, the photoproducts were only characterized indirectly. At temperatures down to -75°C , no [6+6]-adduct formation has been observed in **B-3** face-to-face dibenzo substrates.

In the 1,6-dichromophoric series «A» (Scheme 1), transannular ene/ene (**A-1**)^[2], benzo/ene (**A-2**)^[3], and benzo/benzo interactions (**A-3**)^[1,3] as well as transannular bond formations have been intensively studied. Variation of the geometrical/stereoelectronic situations has been introduced by altering the nature of the bridges X. A prominent example is the benzo/benzo [6+6]-photocycloaddition **1**→**2** (Scheme 2) which has allowed the construction of pagodanes **3** ([2.2.1.1]-pagodadiene) and **4** ([1.1.1.1]-pagodane)^[4] and of bissecododecahedradienes **5**^[5]. Such undeca-/nonacyclic, conformationally very rigid and highly strained hydrocarbons serve as intermediates on the way to dodecahedrane-type structures and, because of their tendency for one-/two-electron oxidations, as precursors for unusually stable radical cations **6**^[6] and novel 2π -aromatic cyclobutanoid dication **7**^[7], respectively (Scheme 3).

It was i. a. the interest in the structure/stability relationship of these (radical) cat-

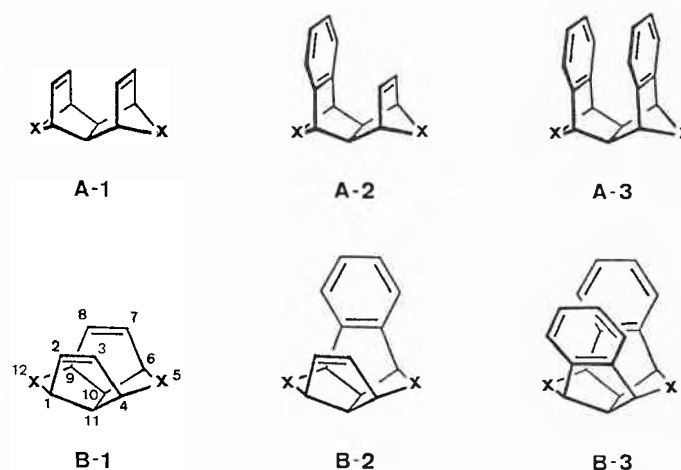
ions with those (**13** and **14**, Scheme 3) derived from the D_{2d} «isopagodane» **11** and its unique diene-derivative **12** which stimulated the synthesis of **11** and **12** via the sequence **8**→**9**→**10**→**11**→**12** (Scheme 2). This approach was patterned on the one worked out for **4** and **5** and features the benzo/benzo-photocycloaddition **8**→**9** as a key step.

In this context, we started a systematic photochemical study with dienes of type **B-1** (**18a-d**; **20a, b**; **34**; **44**), with benzenes of type **B-2** (**29a, b**), and with (hetero) dibenzo-substrates of type **B-3** (**8a-d**; **42**) or **A-3** (**40**). The main photochemical results as well as their correlation with MM2-derived thermochemical data for the isomeric series **A/B** are presented in this communication^[8].

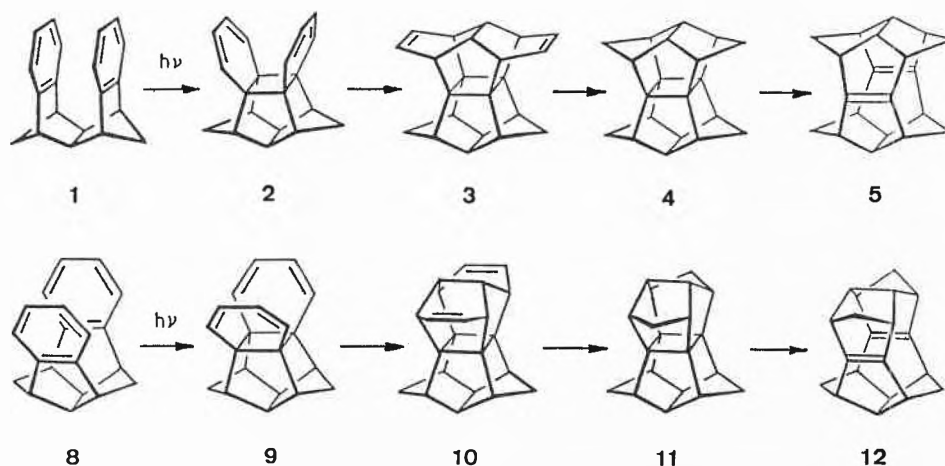
1. Ene/Ene-Cycloadditions (**B-1**)

In contrast to the rigid frameworks of the dienes **A-1**, the **B-1** isomers are conformationally more mobile with the «closed»/«open» geometries **18'**/**18''**, according to the MM2 force-field calculations^[9], representing energy minima (Scheme 4). In the higher-energy minima **18''**, photo-[2+2]-additions are obviously not possible.

Scheme 1



Scheme 2

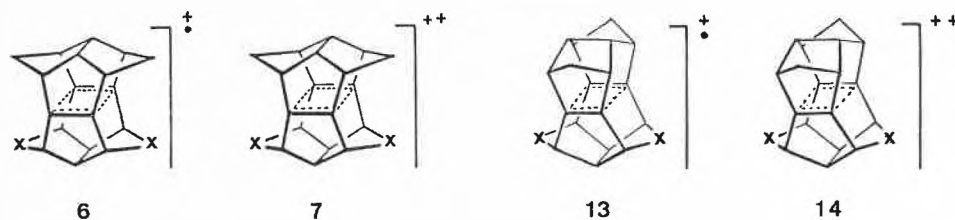


* Correspondence: Prof. Dr. Prinzbach
Institut für Organische Chemie und Biochemie
Universität Freiburg
Albertstrasse 21, D-7800 Freiburg i. Br.
(Bundesrepublik Deutschland)

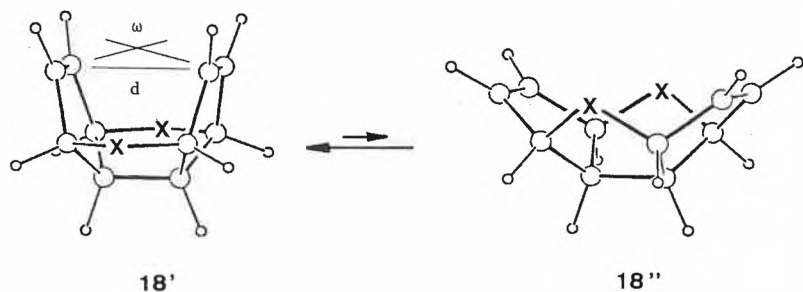
Prof. Dr. W. R. Roth
Institut für Organische Chemie I
Ruhr-Universität Bochum

** Photochemical Transformations, Part 69. This work was supported by the Deutsche Forschungsgemeinschaft, the Fonds der Chemischen Industrie, and the BASF AG. Dr. Bulusu A. R. C. Murty and Dr. P. R. Spurr thank the Alexander von Humboldt Foundation for fellowships. – Part 68: ref. [1].

Scheme 3



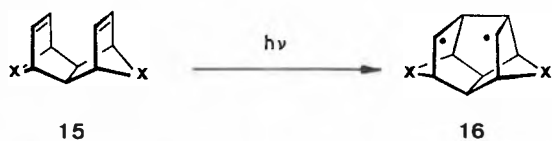
Scheme 4



ΔH_F° :	31.1	(X=CH ₂)	34.3
d (Å) :	3.10		4.68
ω (°) :	153.3		74.0

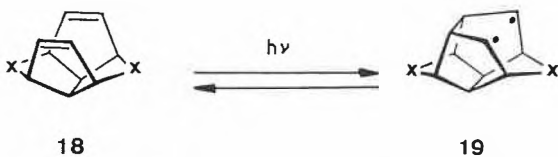
	a	b	c	d
X	CH ₂	C(OCH ₂) ₂	C=O	C=C(CN) ₂

Scheme 5



	ΔH_F°	d	ω
a	56.0	2.78	176.5
e	35.1	2.72	180.0
f	106.3	2.83	174.1

	ΔH_F°
a	100.9
e	77.1
f	148.7



	ΔH_F°	d	ω
a	31.1	3.10	153.3
e	3.8	3.17	150.0
f	76.2	3.42	142.2

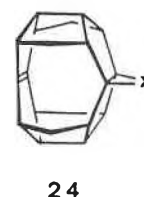
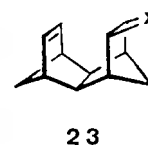
	ΔH_F°
a	86.4
e	59.9
f	133.8



	ΔH_F°
a	27.2
e	1.1
f	77.9

In the bissecododecahedradienes **20a**, **b**^[15] (Scheme 6; see page 34), the «closed» diene (dione)-units of **18a**, **c** are part of a very rigid molecular framework, with the consequence that the π/π -distance becomes even shorter than in **18'** and the interorbital angle ω reaches the optimal 180°. According to calculations, the [2+2]-cycloaddition in **20a** to give the pagodane **22a** is, in contrast to **18**→**17**, slightly endothermic. Under the sensitized conditions used for **18a-d**, the photocycloadditions **20a**, **b**→**22a**, **b** were again uniform. In view of the ideal orbital alignment in the homoenes **24** (X = CHR, O, NR), photo-[2 π +2 σ]-additions (Scheme 7), which occur only sluggishly in substrates of type **23**^[13,16], should be achievable.

Scheme 7

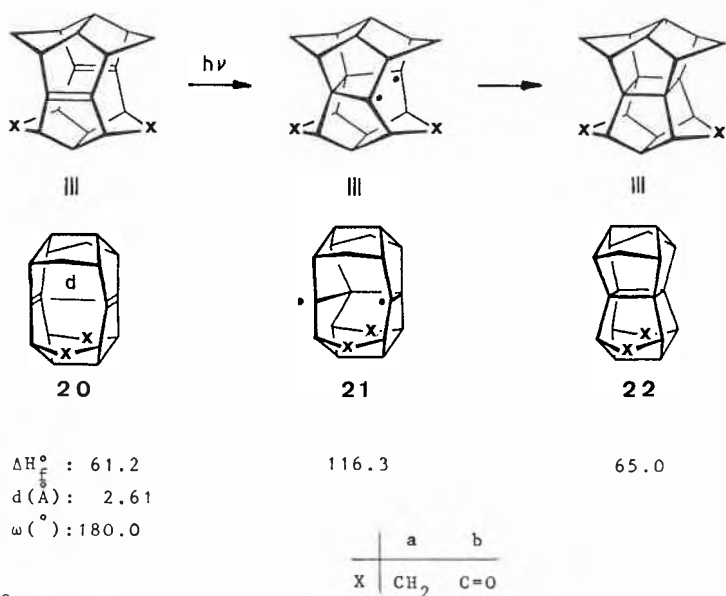


2. Benzo/Ene-Cycloadditions (B-2)

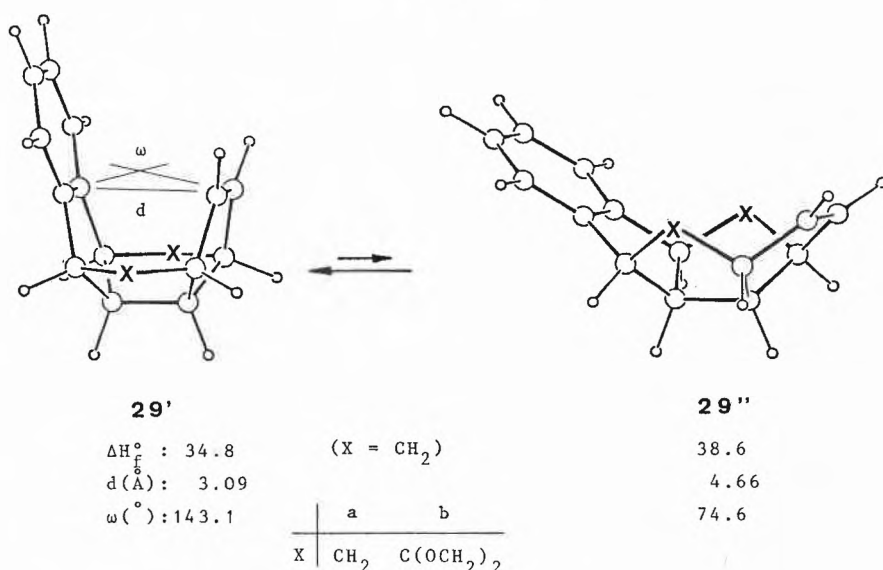
For the benzo-enes **29**, with d and ω values comparable to the ones in the dienes **18**, preference for the «closed» conforma-

	a	b	c	d	e	f
X	CH ₂	C(OCH ₂) ₂	C=O	C=C(CN) ₂	C(CH ₃) ₂	C=CH ₂

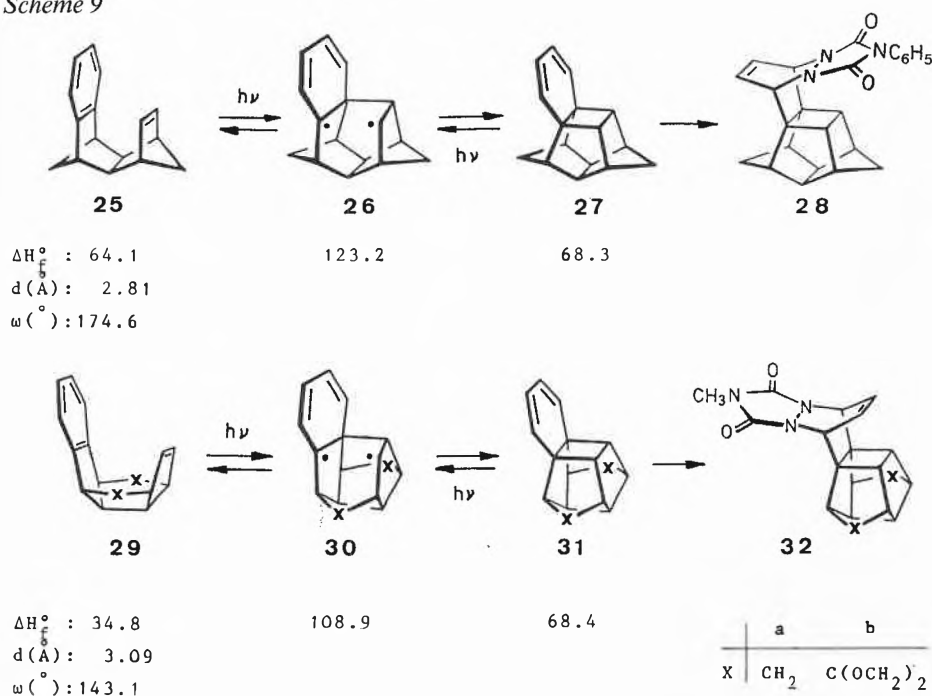
Scheme 6



Scheme 8



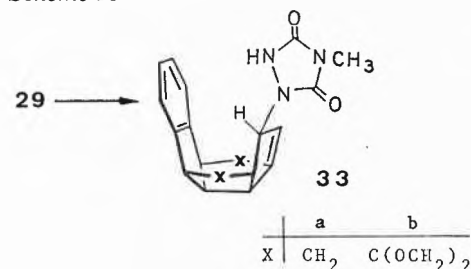
Scheme 9



tion **29'** (Scheme 8) is again predicted. Qualitative experimental indications (for **29a**) in this direction are the vicinal coupling constants of the methylene protons (ca. 8/0 Hz) for **29a** and the diamagnetic shift (CDCl₃) of the olefinic H-signal at $\delta = 4.86$ vs. $\delta = 5.29$ for **18a**.

Intramolecular photo-benzo/ene-cycloadditions ([6+2]) are rarely observed^[3]. It remains unclear whether the failure is due to photochemical or thermal product instability^[17]. One of the few successful intramolecular [6+2]-additions has been achieved in the A-2 system **25** (Scheme 9), where 254 nm monochromatic or acetone (xanthone) sensitized excitation causes 2:1 and 4:1 (1:3) photoequilibria^[22], respectively, with **27**. Cycloadduct **27** was additionally characterized as the *N*-phenyltriazolinedione adduct **28** (at room temperature ca. 98% **28** and 2% of the *endo*-isomer; NOE). Thermally, **27** was stable up to at least 250°C in benzene solution. The E_a value (ca. 57 kcal/mol) for the back reaction to **25** in the vapor phase compares well with the $\Delta\Delta H_f^0$ value of 54.9 kcal/mol for **27/26**. Comparison of the MM2 data for the structures **25–27** with those of the B-2 series (**29a–31a**) revealed i. a. practically equal ΔH_f^0 values for the isomeric photoadducts **27/31a**. As judged by the $\Delta\Delta H_f^0$ values of **27/31a** and the diradicals **26/30a** (54.9/40.5 kcal/mol), **31a** was expected to be thermally less stable than **27**. This prognosis has been confirmed: sensitized excitation of hydrocarbon **29a** (ca. 10⁻⁴ M solution, benzene, acetone, xanthone; 0°C) causes very slow conversion and exclusive polymer formation (via **30a**?). Direct irradiation with monochromatic 254 nm light (ca. 10⁻⁴ M isooctane solution; 0°C) caused no change at all and with polychromatic light of the high pressure Hg lamp (vycor vessel), again only polymerization was observed. Addition of excess *N*-methyltriazolinedione (NMTD) to such photolysis solutions furnished only the ene-adduct^[22] **33a** (Scheme 10) of unreacted **29a**^[23]. However, on irradiation at -75°C and addition of

Scheme 10

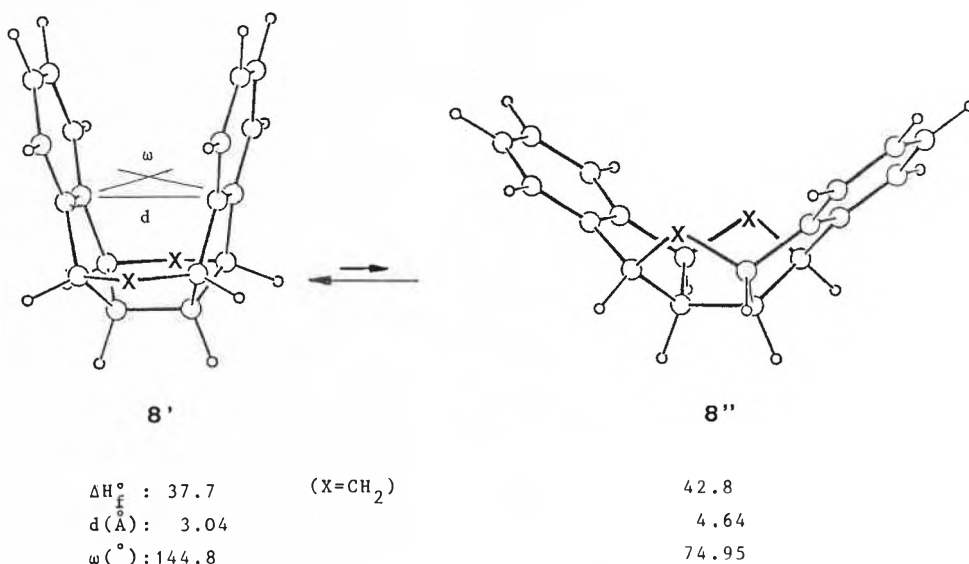


NMTD at this temperature after various irradiation times, up to 5% of the [4+2]-adduct **32a** was identified in addition to **33a**. In the same set of sensitized irradiations, the bisacetal **29b** also furnished only polymers and again proved to be stable towards 254 nm light. Upon polychromatic irradiation and addition of NMTD depending on the temperature (0°C/

-75°C), 6%/25% of the crystalline adduct **32b** (NOE) were formed besides 94%/75% of unreacted **29b** and its ene-adduct **33b**. Since the above given material balance for **29b/33b**: **32b** was practically constant after a minimum of 4 h irradiation, the existence of a photoequilibrium $29b \rightleftharpoons 31b$ is highly probable. The formation of **31b** is further evidenced by the isolation of a 1:1 adduct of the type **32b** when excess dimethyl acetylenedicarboxylate was added to a low temperature photolysis solution. The direct, low temperature identification of photoisomers **31a, b** and a more detailed knowledge of their thermal stability will be needed in order to address the obvious discrepancy with the ΔH_f° difference of 40.5 kcal/mol calculated for **31a/30a**.

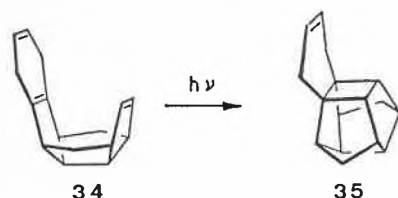
The photochemistry of **34** (Scheme 11), obtained by Birch reduction of **29a**, was of special interest in connection with the photobehavior of **44**. Not surprisingly, upon sensitized excitation (acetone), [2+2]-addition had to compete with dehydrogenation and resulted in a mixture of 70% **35** and 30% **29a**.

Scheme 12

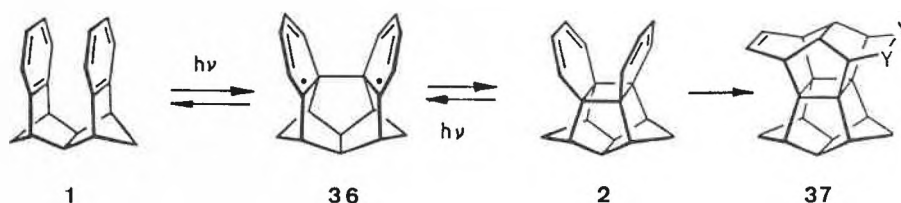


	a	b	c	d
X	CH ₂	C(OCH ₂) ₂	C=O	C=C(CN) ₂

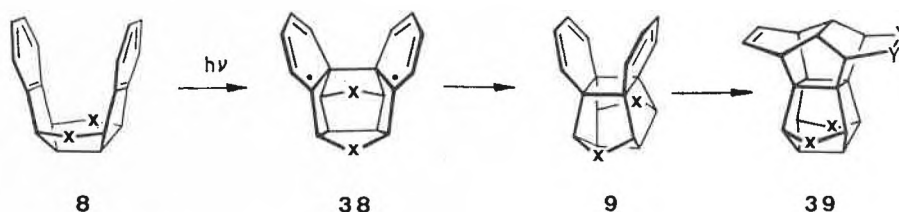
Scheme 11



Scheme 13



ΔH_f° :	65.1	exp.	142.0	112.3
d (Å) :	2.86	3.04		
ω (°) :	172.5	161.4		



ΔH_f° :	37.7	exp	133.0	112.5
d (Å) :	3.04	3.23		
ω (°) :	144.8	147.4		

	a	b	c	d
X	CH ₂	C(OCH ₂) ₂	C=O	C=C(CN) ₂

3. Benzo/Benzo-Cycloadditions (B-3)

The MM2 derived results and $^1\text{H-NMR}$ data (i. a. $J_{1,12\alpha} = 7$, $J_{1,12\beta} = 1.5$ Hz) for the **B-3** compound **8a** revealed an increasing energetic advantage of the «closed» conformation **8a'** with d and ω values very similar to that calculated for **29a'** (Scheme 12). According to the X-ray analysis of both **29a** and **1** the MM2 calculations underestimate the transannular interactions. The experimental d value of **8a** is 0.19 Å larger than that of **1** (Scheme 13). As a consequence of the weaker transannular π/π -compression, the pyramidalization found in **1** is missing and the diamagnetic shift of the benzene protons caused by the opposite benzene ring is weaker. The influence of the C-5 and C-12 substitution (bisacetal **8b**, diketone **8c**, bis(dicyanomethylene) compound **8d**) upon potential equilibration $8' \rightleftharpoons 8''$ as well as stability of the products **9** was expected to be comparable to that in the non- and mono-annelated analogs **18a-d** and **29a, b**.

All intramolecular benzo/benzo [6+6]-photoadducts which could be isolated up to date, were derived from **A-3** skeletons^[1]. As exemplified with **1** (Scheme 13), the nature of the light is crucial. With polychromatic light (high pressure Hg lamp, pyrex or quartz filter), no **2** was observed and irradiation of **2** under these conditions led back to **1**. With monochromatic light of $\lambda = 254$ nm (low pressure Hg lamp), a 7:3 equilibrium **1:2** was established, in qualita-

tive agreement with the relative extinction coefficients. The unexpectedly high thermal stability of the «syn-*o,o*-dibenzene» **2**^[24] allowed the addition of numerous dienophiles to give the domino Diels-Alder adducts **37**^[4]. The experimental $E_a = 37$ kcal/mol for the highly selective b-cleavage to give **1** is ca. 8 kcal/mol greater than the calculated ΔH_f° difference for **2/36** and is

interpreted in terms of a «forbidden» $[\sigma_2 + \sigma_2]$ -cycloreversion.

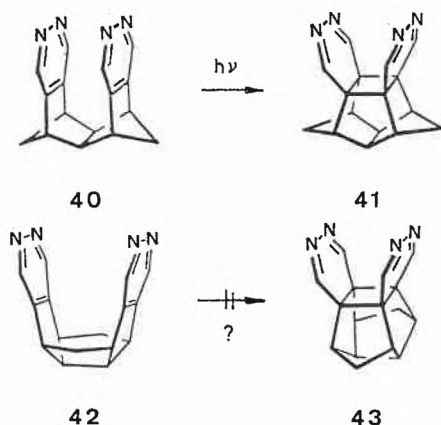
In close analogy to the situation with the isomeric benzo-ene derived cage compounds **27/31**, practically identical ΔH_f° values were calculated for the benzo-benzo photoisomers **2/9a**. Once more, with ΔH_f° differences of 29.7 and 20.5 for **2/36** and **9a/38a**, respectively, the stability of the **B**

isomers **9** should be significantly lower than that of the **A** isomers and substantially lower than that of the monobenzo-derived analogs **31**.

In view of the findings with **29a, b**, it came as no surprise that with **8a-d**, under direct or sensitized excitation conditions as low as -75°C , no indication for the formation of **9a-d** or, after addition of NMTD (at -75°C), of the adducts **39a-d** was found. Matrix irradiation experiments with **8a-d** may furnish more insight.

Irradiation experiments with the isomeric bispyridazines **40** and **42** (Scheme 14) manifested the same structure-dependency. When **40** was exposed to 300 nm light (ca. 10^{-2} M methanol solution; room temperature), only [6+6]-adduct **41** is observed at up to ca. 50% conversion. Prolonged irradiation caused polymerization. Under the same conditions, as well as with 254 nm light, **42** proved to be stable over 24 h.

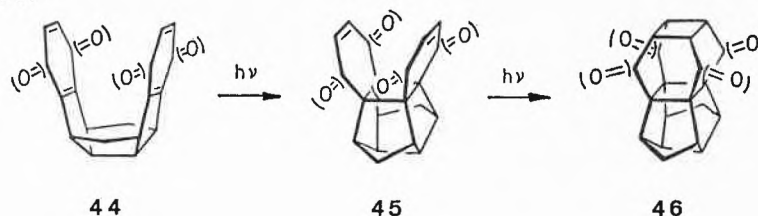
Scheme 14



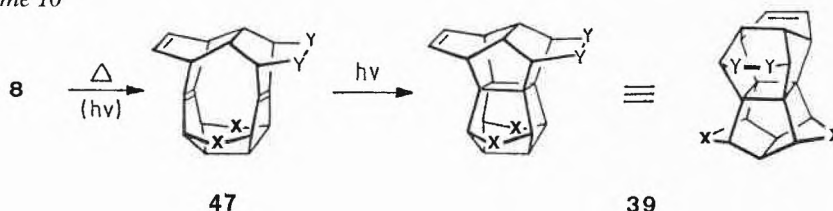
Before the thermal lability of skeleton **9** was recognized as the probable cause for not observing [6+6]-addition in **8**, an alternative way to **9** was seen in the [2+2]-addition of the tetraene **44** (Scheme 15). The latter is easily available from **8a** by twofold Birch reduction. However, under the conditions successfully applied to the [2+2]-addition **34**→**35**, only dehydrogenation to give **8a** occurred. The hypothesis that steric interference between the inner pairs of methylene hydrogens of the two cyclohexene units in **45** might be responsible, is to be tested with the mono- and bis-*p*-quinones^[25]. Clearly, the [2+2]-cycloadduct(s) **46** derived from the enedione(s) **45** would also feature structural rigidity of the type that is required for long-lived radical cations and dications exemplified by **6/13** and **17/14**.

Independent of the reasons for not observing the [6+6]-adducts of type **9**, it is obvious that the original preparative goal (Scheme 2) has become highly improbable. Alternative approaches are therefore planned: an attractive one leading to [2.2.1]isopagodanes **39** involves the high-pressure domino Diels-Alder addition of an acetylene equivalent to dibenzo-substrates **8** followed by photo-[2+2]-cyclization in **47** (cf. e.g. **20**→**22**) (Scheme 16).

Scheme 15



Scheme 16

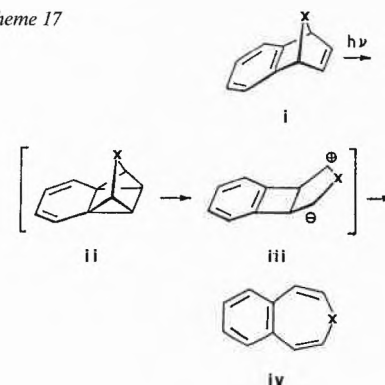


Received: November 25, 1986 [FC 91]

- [1] G. Sedelmeier, W.-D. Fessner, C. Grund, P. R. Spurr, H. Fritz, H. Prinzbach, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 1277.
- [2] R. C. Cookson, E. Crundwell, R. R. Hill, J. Hudec, *J. Chem. Soc.* (1964) 3062; D. C. Dong, J. T. Edward, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 2395; G. Jones II, W. G. Becker, S.-H. Chiang, *J. Photochem.* 19 (1982) 245; *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 1269.
- [3] H. Prinzbach, G. Sedelmeier, C. Krüger, R. Goddard, H.-D. Martin, R. Gleiter, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 17 (1978) 271; cf. benzo(azo)azoxy: G. Fischer, E. Beckmann, H. Prinzbach, G. Rihs, J. Wirz, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 1273; K. Beck, S. Hünig, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 187.
- [4] W.-D. Fessner, H. Prinzbach, G. Rihs, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 5857; W.-D. Fessner, Dissertation, Universität Freiburg i. Br. (1986); W.-D. Fessner, P. R. Spurr, H. Prinzbach, *J. Am. Chem. Soc.*, in press.
- [5] H. Prinzbach, W.-D. Fessner, *Pure Appl. Chem.*, in press.
- [6] H. Prinzbach, Bulusu A. R. C. Murty, W.-D. Fessner, J. Mortensen, J. Heinze, G. Gescheidt, F. Gerson, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, in press.
- [7] G. K. S. Prakash, V. V. Krishnamurthy, R. Herges, R. Bau, H. Yuan, G. A. Olah, W.-D. Fessner, H. Prinzbach, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 836.
- [8] Synthesis and structural details of the substrates have been published separately: G. Sedelmeier, W.-D. Fessner, R. Pinkos, C. Grund, Bulusu A. R. C. Murty, D. Hunkler, G. Rihs, H. Fritz, C. Krüger, H. Prinzbach, *Chem. Ber.* 119 (1986) 3442.
- [9] The modified MM2 force field, parametrized for radical species and conjugated systems will be described elsewhere by: W.-R. Roth, F.-G. Klärner, G. Siepert, U. Fleischer, H. W. Lennartz. For consistency, in the present paper the ΔH_f^\ddagger values calculated with this modified program are given exclusively, they differ to a certain extent from the published ones^[8].
- [10] G. Sedelmeier, Dissertation, Universität Freiburg i. Br. (1979). X-ray data: C. H. L. Kennard, G. Smith, S. Hovmöller, *Acta Crystallogr.* B35 (1979) 493; O. Ermer, C.-D. Bödecker, H. Preut, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 55.
- [11] L. A. Paquette, K. Nakamura, J. W. Fischer, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 4051; L. A. Paquette, K. Nakamura, P. Engel, *Chem. Ber.* 119 (1986) 3782.
- [12] G. Mehta, M. S. Nair, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 7519; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1985) 629.
- [13] E. Osawa, K. Aigami, Y. Inamoto, *J. Org. Chem.* 42 (1977) 2621.
- [14] All new compounds are fully characterized by elemental analysis and spectral data.
- [15] P. R. Spurr, Bulusu A. R. C. Murty, W.-D. Fessner, H. Fritz, H. Prinzbach, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, in press.

- [16] Cf. H. Prinzbach, G. Sedelmeier, H.-D. Martin, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 16 (1977) 103.
- [17] Reviews: D. Bryce-Smith, A. Gilbert, *Tetrahedron* 33 (1979) 2459; G. Kaupp, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 243; cf. e.g. the photochemistry of the benzonorbomadienes **i** (Scheme 17; X = CH₂^[18], O^[19], NR^[20]): that the failure to observe the carbocyclic quadricyclane **ii** (X = CH₂) might be retrieved to its thermal lability seems to be indicated by the fact, that direct excitation of the oxa(aza)-analogs (down to -70°C) led to the benzo(x)epines **iv**, most probably via the intermediates **ii/iii**^[21].

Scheme 17



- [18] J. R. Edman, *J. Am. Chem. Soc.* 91 (1969) 7103.
- [19] G. R. Ziegler, G. S. Hammond, *J. Am. Chem. Soc.* 90 (1968) 513.
- [20] G. Kaupp, J. Perreten, R. Leute, H. Prinzbach, *Chem. Ber.* 103 (1970) 2288.
- [21] H. Prinzbach, H. Bingmann, H. Fritz, J. Markert, L. Knothe, W. Eberbach, J. Brokatzky-Geiger, J. C. Sekutowski, C. Krüger, *Chem. Ber.* 119 (1986) 616, and cit. lit.
- [22] C. Grund, R. Pinkas, Dissertation, Universität Freiburg i. Br.
- [23] In control experiments **29a** and **29b** reacted with NMTD (CHCl₃) at room temperature to give the ene adducts **33a** and **33b**, respectively. **18a** and **18b** likewise added NMTD. Cf. W. H. Pirkle, J. C. Stickler, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1967) 760; C. C. Cheng, C. A. Seymour, M. A. Petti, F. D. Greene, *J. Org. Chem.* 49 (1984) 2910.
- [24] W. von E. Doering, W. R. Roth, R. Breuckmann, R. J. Figge, H.-W. Lennartz, W.-D. Fessner, H. Prinzbach, unpublished.
- [25] It has been shown recently, that the bis-*p*-quinone **44** upon prolonged irradiation with a 150 W high-pressure Hg lamp (ca. 10^{-3} M CHCl₃ solution, room temperature, durane filter (316 nm)) quantitatively yields the *p*-quinone dimer **46**. The intermediate [2+2]-adduct **45** can be isolated from a ca. 4:1 mixture with **46** obtained after ca. 50% conversion.

COLUMNA ANALYTICA



In dieser Kolumne schreibt Prof. Dr. H. M. Widmer Analytische Forschung und Koordination Ciba-Geigy AG, FO 3.2 CH-4002 Basel regelmässig eigene Meinungsartikel oder lädt Gäste ein, allgemein interessierende Angelegenheiten der modernen Analytik zu kommentieren. Einwendungen aus dem Leserpublikum sind nicht unerwünscht (Adresse: siehe oben) und werden in angemessener Weise berücksichtigt.

Aspekte der Chromatographie (1)

daher zur Lösung eines Problems mehrere Wege offenstehen, führt dies immer wieder zu Optimierungsmöglichkeiten, die auch wirtschaftlich genutzt werden können. Bisher haben neue Arbeitsgebiete auch neue Varianten der Stofftrennung hervorgebracht, und es ist deshalb schwer zu beurteilen, wie weit die chromatographischen Möglichkeiten heute schon ausgeschöpft sind. Immerhin erscheint es reizvoll, die Entwicklung sowie auch die Grenzen der modernen Chromatographie zu erkunden.

Die Chromatographie ist ein eindrückliches Beispiel für die riesigen Fortschritte der Analytik nach dem Zweiten Weltkrieg. In den fünfziger Jahren wuchs die Chromatographie von einer analytisch unterentwickelten Technologie zu einem Glanzstück der Instrumentalanalytik empor und erfuhr eine bis dahin nie gekannte Anwendungsbreite. In der Praxis wurde die Chromatographie innerhalb eines Jahrzehnts zur wichtigsten (auch anteilmässig) analytischen Technologie. Sie wurde im analytischen Speziallaboratorium in den späten sechziger Jahren zur Methode der Wahl und ist es bis heute geblieben. Sie wird sogar immer mehr peripher eingesetzt, also ausserhalb des analytischen Laboratoriums, so zum Beispiel in der industriellen Prozessmesstechnik. Dabei werden aber allmählich auch ihre inhärenten Schwächen offenbar, und zur Zeit sucht man bereits nach Alternativen.

Will man der Chromatographie und ihrer Bedeutung gerecht werden, so ist es ratsam, genauer zurückzublicken. Ein historischer Exkurs mag zeigen, wie hier technische Fortschritte einerseits durch die systemorientierte, integrale Verhaltensweise der Analytiker und andererseits durch die ständig wachsenden Ansprüche zustandekamen, und es sich dabei weniger um einzelne Innovationsschübe handelte als vielmehr um unzählige kleine Einzelschritte. Im Grunde genommen reagierten die Chromatographiker immer auf die aktuellen Schwachpunkte eines bestimmten technologischen Standes ihrer Wissenschaft, und sie trieben durch die entsprechenden Verbesserungen – ein typisches «trial and error»-Verhalten – die Technologie auf ein noch höheres Niveau. Wie ein roter Faden zieht sich ein fortwährendes Hin und Her der Entwicklungsschwerpunkte durch die Geschichte der jüngeren Chromatographie, indem jeweils nach den momentanen praktischen Bedürfnissen einmal an der chromatographischen Säule, dann an Detektions- oder Injektionseinrichtungen ge-

tüfelt wurde, wobei es galt, die Nachweisempfindlichkeit, Reproduzierbarkeit, Trenneffizienz und Selektivität der chromatographischen Methoden in den Griff zu kriegen.

In dieser heute noch andauernden Evolution wird die Chromatographie einmal einen technologischen Stand erreichen, bei dem sie sich selbst überwindet. Das könnte dann der Fall sein, wenn die Detektoren derart spezifisch geworden sind, dass es zur analytischen Aussage der chromatographischen Trennung gar nicht mehr bedarf. Solchen Zustand haben wir teilweise schon jetzt erreicht, und dies drängt uns zur Frage: *quo vadis chromatographia?*

Die Ursprünge der Chromatographie sind eher in der Färberei zu suchen als in der Analytik. So beschrieb 1834 *Friedrich F. Runge* (1794–1867) zur Identifizierung von Farbstoffgemischen etwelche Verfahren, die als Vorläufer der Circularchromatographie betrachtet werden können, und 1858 regte zur Charakterisierung von Farbstoffen der Basler Chemieprofessor *Christian Schönbein* (1799–1868) seinen Schüler *Friedrich Goppelsröder* (1836–1919) zu Arbeiten an, die wir heute als chromatographische bezeichnen würden.

Als Vater der Chromatographie gilt aber der russische Botaniker *Mikhail S. Tswett* (1872–1919), der 1896 an der Universität de Genève seinen ersten Dokortitel erwarb. Auf ihn geht auch die Benennung Chromatographie (*chromatos* = Farbe, *graphein* = schreiben) zurück. Erstmals im Jahre 1903 trennte er Pflanzenpigmente, indem er den Petroletherextrakt von Blättern über eine Säule, gefüllt mit Calciumcarbonat, goss und dabei in der Kolonne gefärbte Zonen beobachtete, die er zerlegte und einzeln extrahierte, so dass er das ursprüngliche Substanzgemisch in chemisch verschiedene Fraktionen teilen konnte. Das Verfahren schlummerte alsdann während mehr als 25 Jahren, nicht zuletzt deshalb, weil *Tswett*, der seine Experimente vor allem in Warschau ausführte, die Ergebnisse entweder in deutschen Botanik-Journalen veröffentlichte, welche von den Chemikern nicht beachtet wurden, oder in russischer Sprache publizierte, weshalb seine Erkenntnisse im Westen lange unbekannt blieben.

1931 benutzte *Richard Kuhn* (1900–1967) die Tswettschen Methoden, die als *Adsorptionschromatographie* bezeichnet wurden, wiederentdeckt zur Erforschung von Carotinoiden und Vitaminen. Für seine Pionierarbeiten auf diesem Gebiet er-

Die Chromatographie gehört zusammen mit der Destillation und Extraktion zu den wichtigsten Trennverfahren der Analytik. Ihre Trennwirkung wird durch die unterschiedliche Migration von chemischen Spezies in einem *dynamischen Zweiphasensystem* verursacht. Eine Verwandtschaft mit den erwähnten älteren Trennverfahren kommt unter anderem im Begriff der Bodenzahl als Mass für die Trenneffizienz zum Ausdruck. Die chromatographische Trennung findet aber in einem fliessenden System statt, wobei sich die zu trennenden Komponenten zwischen einer *stationären* (zurückhaltenden) und einer *mobilen* (vorwärtstragenden) Phase verteilen und entsprechend dem durch die Thermodynamik bestimmten individuell verschiedenen *Verteilungsverhalten* unterschiedliche Wanderungsgeschwindigkeiten (*Retention*) aufweisen.

Unter moderner Chromatographie versteht man allerdings nicht nur eine Stofftrennungsmethode, sondern ein ganzes analytisches System, das neben anderen Teilschritten auch einen Detektionsschritt (Stoffnachweis) umfasst. Damit geht ein Hauch von Universalität einher, was sie von andern Technologien abhebt. In ihrer kurzen Entwicklungsgeschichte zeichnete sich die Chromatographie durch eine erstaunliche Fähigkeit zur Anpassung an die stets wachsenden und diversifizierten Bedürfnisse der Anwender aus. Weil die moderne Chromatographie flexibel ist und

hielt er 1938 den Nobel-Preis für Chemie. Mit seinen Arbeiten hatte die Chromatographie präparative, aber noch nicht analytische Bedeutung erlangt. Während Jahrzehnten wurde sodann in den Laboratorien der Organochemiker die Säulenchromatographie bei Synthesen zur Reinigung von Vor-, Zwischen- und Endprodukten verwendet.

Eine wichtige Modifikation, genannt *Verteilungschromatographie*, führten die britischen Biochemiker *Archer J. P. Martin* (geb. 1910) und *Richard L. M. Synge* (geb. 1914) Ende der dreissiger Jahre zur Trennung von Aminosäuren aus Schafswolle ein, nachdem es ihnen nicht gelungen war, durch reine Extraktionsmethoden zum Ziel zu gelangen. Ihre Idee war es, die wässrige Extraktionsphase an einem stationären Festkörper zu fixieren und Chloroform als zweite, mobile Phase zu verwenden. Bei ihren ersten Versuchen gebrauchten sie mit Silicagel gefüllte Säulen, in denen eine Verteilung der Aminosäuren zwischen der fließenden organischen Lösung und dem von der stationären Phase festgehaltenen Wasser erfolgte; später entwickelten sie aufgrund der gleichen Idee die *Papierchromatographie* (1941), bei der die aus der nicht reproduzierbaren Qualität des damals erhältlichen Silicagels herrührenden Schwierigkeiten umgangen und daher die Trennungen verbessert werden konnten. Für diese chromatographischen Arbeiten erhielten sie 1952 den Nobel-Preis für Chemie. Das erfolgreiche Beispiel stimulierte die rasche Weiterentwicklung der Chromatographie für analytische Zwecke.

Die Erfindung der *Dünnschichtchromatographie* wird den Russen *Nicolai A. Izmailov* (1907–1961) und *Maria S. Shraiber* (geb. 1904) zugeschrieben, die – ebenfalls motiviert durch die Nachteile der damaligen Säulenchromatographie – 1938 nach neuen Möglichkeiten suchten. Die weltweite Einführung der Dünnschichtchromatographie vollzog sich aber erst nach 1958, als *Egon Stahl* dieser Technologie mit berühmt gewordenen Publikationen zum Durchbruch verhalf. Noch heute findet die Dünnschichtchromatographie wegen ihrer Einfachheit und Wirtschaftlichkeit breite Anwendung. Sie profitierte natürlich besonders von den vielfältigen Verbesserungen der Adsorptionsmaterialien, wie sie für die *Flüssigchromatographie* um 1960 angestrebt wurden.

Bereits 1952 erörterten *Anthony T. James* und *A. J. P. Martin* die Möglichkeiten der *Gaschromatographie*. Diese wurde wenige Jahre später durch die von der Geräteindustrie verfügbar gemachten Instrumente auf breiter Basis in die Praxis umgesetzt und erreichte rasch einen hohen Popularitätsgrad. Es kann nicht genug betont werden, wie diese Instrumentalisierung zum entscheidenden Impuls für die moderne Analytik schlechthin wurde.

In seinen Veröffentlichungen stellte *Martin* auch theoretische Überlegungen zur Chromatographie an. Seine Beiträge und diejenigen von *Eugen Glückauf* (1947),

J. Calvin Giddings und *Henry Eyring* (1955) sowie *Jan J. van Deemter* (1956) hatten insofern nachhaltige Auswirkungen, als aufgrund dieser Erkenntnisse die «High Performance Chromatography» geschaffen wurde.

Für die Gaschromatographie (GC), die im wesentlichen auf dem Verteilungsverhalten im Zweiphasensystem Gas-Flüssigkeit basiert, wurden zunächst Trennflüssigkeiten an einer festen, porösen Matrix fixiert. Mit unpolaren Flüssigkeiten, die sich gut auf Silicagel aufziehen liessen, wurden Trenneffekte erreicht, die nur von den unterschiedlichen Dampfdrücken der zu trennenden Substanzen abhängen. Zur Stoffcharakterisierung wurden die relativen Retentionen oder die 1956 von *Ervin sz. Kováts* vorgeschlagenen Retentionsindizes (Kováts-Index) herangezogen. Um Substanzen mit sehr verschiedenen Dampfdrücken in einem Arbeitsgang zu erfassen, konstruierte man Chromatographen, die sich mit einem reproduzierbaren *Temperaturprogramm* betreiben lassen. Bald wurden Trennflüssigkeiten gefunden und Verfahren entwickelt, mit denen auch polare flüchtige Substanzen getrennt werden konnten, und wobei die Retentionszeiten nicht mehr ausschliesslich durch die Dampfdrücke bestimmt waren. Im Laufe der Zeit sammelte man Erfahrungen mit mehr als 300 Trennflüssigkeiten, und es lag nahe, diese zu klassifizieren. Pionierarbeiten leisteten zuerst 1959 *Lutz Rohrschneider*, danach 1966 *W. O. McReynolds*. Das Ziel solcher Bemühungen war eine sorgfältige Auswahl vorteilhafter Trennphasen, wodurch die Chromatographie vereinfacht und so weit wie möglich standardisiert werden sollte. In der Tat gelang es, bei gepackten Säulen mit 4 bis 6, bei Kapillarsäulen sogar mit 2 bis 3 Trennphasen nahezu 90% der alltäglichen Aufgaben im analytischen Laboratorium zu bewältigen. Auch schwerflüchtige Stoffe konnten schon in manchen Fällen bei erhöhten Temperaturen chromatographisch getrennt werden, limitiert durch thermische Zersetzung und auch dadurch, dass die Qualität der gepackten Säulen bei längerem Gebrauch in Mitleidenschaft gezogen wurde.

Noch höhere Trennleistungen ermöglichte die *Kapillarchromatographie*. Als erster benutzte *Marcel J. E. Golay* 1957 Kapillarkolonnen zur chromatographischen Trennung, und 1958 entwarf er hierzu auch eine Theorie. Ein anderer Pionier der Kapillar-GC ist *Denis H. Desty*, der die erste Glasziehmaschine baute.

Durch *Desaktivierung* der Glasoberfläche an der Innenseite der Kapillaren wurden unerwünschte Adsorptionen und Zersetzungen verhindert sowie die Oberflächenspannung und Benetzbarkeit den Eigenschaften der als dünner Film aufzuziehenden Trennphasen angepasst. Hierbei tat sich auch der Schweizer *Kurt Grob* hervor. *Thomas Welsch* entwickelte 1977 die Hochtemperatur-Silylierung. Reinere oder modifizierte Trennphasen sowie *Immobil-*

sierungstechniken führten im letzten Jahrzehnt zu Säulen mit besseren Anwendungs- und Manipulationseigenschaften.

Die Handhabung der zerbrechlichen Glaskapillaren erforderte besondere Geschicklichkeit. Erleichterungen brachten dann die weniger diffizilen Quarzkapillaren, deren kommerzielle Verfügbarkeit *Raymond D. Dandeneau* bei Hewlett-Packard (1979) zu verdanken ist. Da wegen der geringeren Peakkapazität auch die Aufgabe entsprechend kleiner Substanzmengen problematisch war, blieb die Einführung der Kapillartechnik vorerst hinter ihren wahren Anwendungsmöglichkeiten zurück, insbesondere für quantitative Untersuchungen. Die Experten stritten sich um Vor- und Nachteile der «split»-, «splitless»- oder «on-column»-Injektion. Andere glaubten, das Problem der quantitativen Bestimmung durch den Kompromiss mit sogenannten *Megabore-Säulen*, d. h. Säulen mit einem Innendurchmesser von ca. 0.5 mm, lösen zu können.

Der Nutzen der Kapillar-GC ist unbestritten. Bei qualitativer Überlegenheit kann mit Kapillaren ein Chromatogramm schonender als mit gepackten Säulen gefahren werden, d. h. bei um mindestens 80°C tieferer Temperatur und in einer um mindestens 30% kürzeren Analysenzeit. Daher erweist sich im Vergleich mit der konventionellen Gaschromatographie die Kapillar-GC als viel wirtschaftlicher zumal die Standardisierung um sich greift.

Je mehr die Kapillar-GC Anwendungen im Umweltschutz fand, desto stärker wurde das Bedürfnis zum Einsatz bei der Ultrapurenuntersuchung, was dazu führte, dass man *Spurenanreicherungstechnologien* mit der Kapillartechnologie verknüpfte. Zu den populärsten Methoden gehören die Adsorption und thermische Desorption mittels *Röhrchentechnik*, das «cold trap» (Kryotechnik) und das «retention gap», wie es *Kurt Grob Jr.* beschrieben hat. Damit wurde ein Schritt unternommen, die Probeaufbereitung direkt mit der chromatographischen Analyse zu verbinden. Wo man durch elektronische Steuerung zugleich die Automation vorantrieb, entstanden auf der Gaschromatographie basierende *Überwachungsgeräte*, die in der Industrie und Sicherheitstechnik zunehmend gebraucht werden. Ein weiterer Trend führt zur *Miniaturisierung* der gaschromatographischen Monitoren. 1971 wurden an der Stanford University von *James B. Angell* Versuche dazu unter Verwendung von Siliciumwafern begonnen.

Weil aber bei der Spurenanalyse eine viel grössere Zahl (exponentielle Zunahme) von Komponenten in einer Stoffmatrix erfasst wird als bei einer Analyse mit weniger hohen Ansprüchen an die Nachweisgrenze, gelingt es auch mit der Kapillartechnik nicht immer, die für Ultrapurenuntersuchungen im ppb-Bereich und darunter erforderliche Trennleistung zu erreichen. Diese Schwierigkeit lässt sich durch *mehrdimensionale Chromatographie* umgehen, bei der entweder mehrere, verschie-

denartige Säulen aneinandergeschaltet oder mehrere, parallel oder in Serie betriebene Detektoren verwendet werden. Zu den Errungenschaften der Chromatographie gehören natürlich auch zunehmend empfindlichere und selektivere Detektoren. Wichtige Vorarbeiten in der Entwicklung von chromatographischen Detektoren leisteten 1956 John Harley und Victor Pretorius. Mit den Kapillarsäulen kam der empfindliche, gleichzeitig von James E. Lovelock sowie Ian G. McWilliam und Robert A. Dewar erfundene Flammionisationsdetektor zum Zuge. Bald entstand eine ganze Reihe von neuartigen Detektoren, so der halogen-spezifische «electron capture detector». Durch technische Verfeinerungen wandelten sich die Detektoren immer mehr in eigentliche Gassensoren um, die zum Teil heute schon unabhängig von der Chromatographie eingesetzt werden können.

Zur Evolution der Chromatographie hat wesentlich die moderne Datenverarbeitung beigetragen und die auf Elektronik beruhende Steuerung, wie etwa die Temperaturprogrammierung. Der letzte Schrei in der Kapillar-GC sind wohl die Hochtemperatursäulen, die eine permanente Hitzebelastung von über 300°C ertragen und vorübergehende Maxima > 400°C ohne Schaden überstehen. Dieser Hochtemperatur-Kapillar-GC erwächst aber schon eine Konkurrenz in der Chromatographie mit überkritischen Phasen.

Gewaltige Fortschritte machte die Kopplungstechnik, begünstigt dadurch, dass durch die vielen Innovationen in der Gaschromatographie diese auch koppelungsfreundlicher wurde. Heute steht neben der erstmals 1956 von Charles M. Drew beschriebenen GC/MS-Kopplung, die inzwischen längst Routine geworden ist, die Kopplung mit der Fourier-Transform-Infrarot-Spektroskopie (GC/FT-IR) im Vordergrund. Bereits gibt es nicht nur den GC/MS-Detektor, sondern auch den vor dem kommerziellen Durchbruch stehenden GC/FT-IR-Detektor, und schon

wünscht man sich an der Anwendungsfrente die GC/FT-IR/MS-Kombination im Kompaktgerät.

Schritt für Schritt nähern wir uns so dem totalen, integrierten Analysensystem, in dem die chromatographische Trennung nur noch eine partielle Rolle spielt. Die Grenzen der Gaschromatographie zeichnen sich immer deutlicher ab: Sie liegen in der für die Spurenuntersuchung beschränkten chromatographischen Auflösung und dem für den peripheren Einsatz hinderlichen grossen Zeitaufwand. Einem weiteren Vordringen stehen die physikalischen Gesetze im Wege. Die für die chromatographische Trennung massgebenden Parameter sind die relative Peakverschiebung und die Peakbreite. Beide sind durch Massentransporte bestimmt mit nicht beliebig kleinen Zeitkonstanten, so dass die chromatographische Auflösung sowie auch die zur Trennung benötigte Zeit Limite haben, die für die heutigen Bedürfnisse bereits als kritische Grössen anzusehen sind.

Einerseits glauben wir, dass heute die Bedeutung der noch möglichen Verbesserungen der chromatographischen Trenneffizienz sehr oft überschätzt wird. Ist es nicht so, dass die Chromatographie wohl kaum über eine Auflösung von zwei- bis dreihundert Substanzen pro Chromatogramm hinauskommen wird, während die Spektroskopie beträchtlich grössere Chancen bietet, eine Vielzahl verschiedener Substanzen aufgrund ihrer spezifischen Absorption zu identifizieren? Gemessen an der Schärfe der Absorptionslinien von unterkühlten Gasmolekülen, wie sie beispielsweise in einem Überschall-Molekülstrahl vorkommen, stehen im nutzbaren Spektralbereich (UV, VIS und IR) rund 10⁶mal mehr Plätze für individuelle Besetzung zur Verfügung als dies in einem chromatographischen Fenster der Fall ist. Es empfiehlt sich daher, der technischen Erschliessung dieser spektroskopischen Möglichkeiten vermehrte Aufmerksamkeit zuzuwenden und sich bei der Chromato-

graphie auf deren wahre Stärken zu konzentrieren.

Andererseits ist es erstaunlich, dass die analytischen Möglichkeiten eines fliessenden Systems, und bei der Chromatographie handelt es sich ja darum, bis heute nicht besser und systematischer ausgenutzt worden sind. In der Dynamik solcher Systeme liegt zweifellos ein immer noch unausgeschöpftes Potential der Instrumentalanalytik vor. Wir glauben, dass zum Beispiel in der chemischen Modulation eines Transientensignals, wie dies der chromatographische Peak ist, bedeutende messtechnische Chancen liegen. Aber auch unkonventionelle Arten der Chromatographie, erwähnt sei die Korrelationschromatographie, sind bisher kaum weiterentwickelt worden.

Während vieler Jahre erfuhr die Gaschromatographie dank der zahlreichen Erneuerungsschübe einen grossartigen Aufschwung, und die Geräte durchliefen seit der instrumentellen Einführung der Gaschromatographie in der Mitte der fünfziger Jahre etwa 10 bis 15 Instrumentengenerationen. Nun aber sind Anzeichen einer Stagnation erkennbar. Die Gaschromatographie ist als Verkaufsschlager der Geräteindustrie bereits Ende der siebziger Jahre von der Flüssigchromatographie überflügelt worden. Der Weltmarkt für Gaschromatographie setzt gegenwärtig ca. 380 Mio \$ pro Jahr um und macht etwa 25% des Weltmarktes für analytische und klinische Geräte aus. Dieser prozentuale Anteil dürfte in den nächsten 5-10 Jahren abnehmen, weil einerseits der Gesamtmarkt durch den vermehrten technischen Bedarf an Instrumentalanalytik kräftig wachsen wird, und andererseits die nur noch schwach wachsende Gaschromatographie von neueren Analysetechniken mehr Konkurrenz bekommen wird. So dürfte der Weltmarkt für Gaschromatographie im Jahre 1990 ein Handelsvolumen von 400 Mio \$ kaum übertreffen.

H. Michael Widmer

Reports from Conferences:

HTL-Chemiedozententreffen in Winterthur

Am 21. Januar 1987 trafen sich 30 Chemiedozenten, die alle an der Chemieabteilung einer Höheren Technischen Lehranstalt (HTL) unterrichten, zu einer eintägigen Konferenz am Technikum Winterthur Ingenieurschule. Praktisch vollzählig vertreten waren dabei die HTL Burgdorf, Chur, Fribourg, Genève, Muttenz und Winterthur. Der Vormittag war einigen Kurzreferaten der Winterthurer Dozenten

mit Diskussion, der Nachmittag der Besichtigung, dem Gespräch in Fachgruppen und einer abschliessenden Diskussion im Plenum gewidmet. Über die Referate und Ergebnisse der Diskussionen soll im folgenden berichtet werden.

Nach der Begrüssung durch den Direktor des Technikums, B. Widmer, stellte der Abteilungsvorstand H. Bühner (Industrielle Chemie) die Chemieabteilung des

TWI vor. Die Abteilung wurde 1875, also schon ein Jahr nach der Technikumsgründung, eröffnet. Sie erfreut sich besonders seit dem Zweiten Weltkrieg eines lebhaften Zulaufs. So wurden ab 1946 zwei Parallelklassen geführt und in den letzten zehn Jahren durchschnittlich 36 Diplome pro Jahr erteilt. 9 Chemiker als Hauptlehrer und einige Lehrbeauftragte unterrichten in den chemischen Fächern. Während die bauliche Infrastruktur und die Situation bei den Krediten für die Anschaffung von neuen Apparaten als gut bezeichnet werden, bringen Personalstopp bei den Angestellten und hohe Stundenbelastung der Dozenten Probleme. Ein Blick auf den neuen Lehrplan zeigte auch die hohe Belastung der Studenten mit 38 Wochenstunden

den und die Schwierigkeiten einer raschen Anpassung an neue Technologien. Die Stellensituation für HTL-Chemiker ist als erfreulich gut zu bezeichnen.

Der Vortrag von *U. Michel* (Organische Chemie) zum Thema «Laboranten, Chemikanten, Maturanden: unser Studienanfängerpotential» erhellte zuerst die quantitative Seite. Danach werden im Einflussbereich des TWI jährlich etwa 140–170 Chemielaboranten, 40–65 Biologielaboranten (überwiegend Frauen), 5–15 Textillaboranten sowie einige wenige Laboranten anderer Fachrichtungen und Chemikanten ausgebildet. Demgegenüber stehen allein im Kanton Zürich jährlich 1500–1800 Maturitätsabschlüsse. Möglichkeiten zur Verbreiterung des Studienanfängerpotentials sind vor allem gegeben bei Biologielaboranten, bei den Frauen (diese sind an der Chemieabteilung nur mit 5–10% vertreten) sowie bei Maturanden, die sich für eine nichtakademische Berufswahl entscheiden (Tendenz zunehmend) und ihre Fähigkeiten mehr auf praktischem Gebiet sehen.

G. Marx (Allgemeine und Anorganische Chemie und Instrumentalanalytisches Praktikum) sprach zum Thema «Rahmenbedingungen und Schwerpunkte eines zeitgemässen HTL-Chemiestudiums». Zwei Punkte standen dabei im Zentrum seiner Betrachtung des Ist-Zustandes: die Beschränkung auf 6 Semester und das Eintrittsniveau «Ende Sekundarschule». Ein Ausweg aus diesem Dilemma besteht darin, das Eintrittsniveau neu zu definieren. Insbesondere sind Sprachen und Grundlagenfächer (Physik, Mathematik, Allgemeine Chemie) in einem Umfang, der etwa dem 1. Semester entspricht, aus der HTL-Ausbildung herauszulösen und in einer Aufnahmeprüfung zusammen mit praktischen und fachspezifischen Fähig-



keiten zu prüfen. Das entsprechende Wissen sowie eine Grundhaltung, die zu einem selbständigeren Studium befähigt, könnten beispielsweise in einem Vorkurs erworben werden. Schwerpunkte des Studiums sollten nicht Stoffvermittlung, sondern Förderung der Abstraktion sowie der Arbeits- und Lerntechnik sein.

In seinem Referat «Informatik und Biotechnologie als neue Fächer» zeigte *H. Winzler* (Chemische Verfahrenstechnik), wie solche neuen Themen in den Lehrplan einfließen können. Die Informatikausbildung am TWI erfolgt durch Mathematikdozenten in einem Programmierkurs im 2. Semester, gefolgt von chemischen Anwendungen in den Praktika der höheren Semester (Versuchsauswertung, Gerätesteuerung, Messwertübertragung, Datenerfassung und Simulationen). Die dazugehörige Infrastruktur ist zur Zeit im Aufbau begriffen. Der Themenkreis «Biotechnologie» wird mit den Fakultativkursen in Zellbiologie und Biotechnologie sowie im Fach «Ökologie und Biotechnologie» im 5. und 6. Semester erfasst, wobei eine Beschränkung auf einfache Grundlagen notwendig ist.

Im Schlussreferat «Genetic Engineering: Ein neues Fach für den HTL-Chemiker?» stellte *G. Wolf* (Organische Chemie) sein Konzept für einen auf das Wintersemester 1987/88 geplanten einsemestrigen Nachdiplomkurs (jeweils ein Tag pro Woche) auf diesem Gebiet vor. Der Kurs ist das Resultat eines einsemestrigen Bildungsurlaubs des Referenten an einer amerikanischen Hochschule. Er richtet sich an ehemalige Absolventen, die sich in dieses Spezialgebiet einarbeiten möchten, um nachher in ihrer Firma entsprechende Arbeiten und nebenbei die Funktion eines «Biopromotors» zu übernehmen. Der Kurs will auch Impulse auf den jetzigen Lehrplan in Richtung Biochemie vermitteln.

Stichwortartig und ohne Anspruch auf Vollständigkeit seien einige Punkte aus

den sehr angeregten Diskussionen herausgegriffen:

- Eine Verbreiterung der Studienanfängerbasis durch Maturanden hat ein tieferes Niveau bei der praktischen Vorbildung zur Folge und erschwert den Laboratoriumsunterricht.
- Das Angebot an Chemie-HTL-Studiengängen ist gesamtschweizerisch genügend gross; Erweiterungen sind fehl am Platz.
- Die Weiterbildung der Chemiedozenten, insbesondere die berufsbegleitende mit Stundenentlastung, und die Möglichkeiten für Semesterurlaub müssen verbessert werden. Eine Arbeitsgruppe «Weiterbildung» (Obmann *G. Marx*, Winterthur) mit Vertretern der verschiedenen HTL wird gegründet.
- Die Notwendigkeit einer vertieften Ausbildung des Chemikers HTL in «Biofächern» (Biochemie, Biologie, Mikrobiologie) wird teilweise angezweifelt, nicht aber die Bedeutung der Biologie als allgemeinbildendes Fach. Einen möglichen Ausbildungsschwerpunkt erkennt man bei der Bioverfahrenstechnik.
- Eine Arbeitsgruppe «Biochemie» (Obmann *R. Bijlenga*, Genève) wird gegründet und soll die Frage prüfen, ob ein entsprechendes Studium mit Schwerpunkt Biotechnologie auf HTL-Stufe Zukunft hat.
- Es herrscht Einigkeit darüber, dass die Schulen eine breite Grundlagenausbildung ohne Spezialisierung, aber mit lokalen Schwerpunkten, vermitteln sollen.
- Bei der Informatikausbildung zeigen sich grössere Unterschiede zwischen den Schulen, aber auch Möglichkeiten zur Zusammenarbeit auf. Auch hier wird eine Arbeitsgruppe «Informatik» (Obmann *C. Züst*, Burgdorf) eingesetzt.
- Ein weiteres Treffen ähnlicher Art wird in etwa 2–3 Jahren gewünscht. *O. Pitton* wird dazu in Genève sondieren.

Heinrich Bührer



Neue Nomenklaturempfehlungen der IUPAC

Kommissionen der International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) haben in englischer Sprache die im folgenden beschriebenen Nomenklaturempfehlungen ausgearbeitet.

1. System for Symbolization of Reaction Mechanisms

Dieses 59 maschinengeschriebene Seiten umfassende Dokument stellt ein neues, für die mündliche und schriftliche Kommunikation geeignetes System zur Bezeichnung von Reaktionsmechanismen vor. Es soll die von Ingold eingeführte und durch zahlreiche unsystematische Modifikationen im Lauf der Zeit immer unhandlicher gewordene Nomenklatur ersetzen. Reaktionsmechanismen werden hier aus bindungsbildenden (Symbol A) und bindungsspaltenden (Symbol D) Schritten zusammengesetzt. Indices und zusätzliche Symbole bezeichnen die Art der Elektronenverschiebung. Ausserdem wird eine Notation vorgeschlagen, mit der sich der geschwindigkeitsbestimmende Schritt, eine Kettenreaktion, die Art der Umwandlung, die Art des Substrates und eine Säure- oder Base-Katalyse kennzeichnen lassen.

2. The Detailed Linear Representation of Reaction Mechanisms

Die hier vorgestellten Regeln bilden ein System, das die detaillierte Wiedergabe aller Teilschritte eines Reaktionsmechanismus gestattet, dabei aber mit dem normalen Zeichensatz eines Computers und ohne hoch- oder tiefgestellte Indices auskommt. Die sich ergebenden Notationen sind nicht zur gesprochenen Wiedergabe gedacht, sollten sich aber beispielsweise eignen, um ein gedrucktes Register zu erzeugen. Grundlage auch dieses Systems sind bindungsbildende und bindungsspaltende Reaktionschritte. Anwendbar sind die Regeln in erster Linie (aber nicht ausschliesslich) auf thermische organische Reaktionen.

3. Recommendations for EPR/ESR Nomenclature and Conventions for Presenting Experimental Data in Publications

Diese Empfehlungen enthalten Definitionen von Grundbegriffen und schlagen Regeln für die Wiedergabe von Daten vor, die mit der EPR-Spektroskopie gewonnen wurden. Sie beschränken sich auf die Spektren von Systemen mit $S = \frac{1}{2}$. Der Bezeichnung EPR (in dieser Schreibweise) wird der Vorzug vor der Bezeichnung ESR gegeben. Auch die Wahl der Einheiten für Messgrössen wird behandelt.

Interessierte Fachkollegen haben die Möglichkeit, zu den Empfehlungen 1. und 2. bis August 1987 und zu der an dritter Stelle genannten Arbeit bis September 1987 Stellung zu nehmen. Zu diesem Zweck sind Kopien der Texte erhältlich von:

- Prof. Dr. H. Grünwald
VCH Verlagsgesellschaft
Postfach 1260/1280
D-6940 Weinheim
(Bundesrepublik Deutschland)

Springer schliesst Vertrag über Beilstein Online

Auf dem Internationalen Online Meeting in London (2. bis 4. Dezember 1986) hat der wissenschaftliche Springer-Verlag mit der amerikanischen Firma DIA-

LOG Information Retrieval Service, Palo Alto CA, einen Vertrag über den öffentlichen Vertrieb von *Beilstein Online*, den Datenbanken zu *Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie*, geschlossen. DIALOG wird die maschinenlesbare Form des Beilstein, bestehend aus einer Fakten- und einer Struktur-Datenbank, ab 1988 weltweit anbieten.

Zum gleichen Zeitpunkt wurde mit STN International, einem Vertragspartner von FIZ Karlsruhe, die Implementierung der Beilstein-Datenbanken bei STN Karlsruhe vereinbart. STN International unterhält einen weltweiten Online-Service mit Zugriffsmöglichkeiten über seine Zentren in Karlsruhe, Columbus (Ohio) und Tokyo.

Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie erscheint seit 1918 im Springer-Verlag. Es umfasst zur Zeit 330 Bände und wird seit Beginn der Publikation des 5. Ergänzungswerkes, in dem seit 1984 organische Verbindungen aus der Literatur der Jahre 1960-1979 dokumentiert werden, in englischer Sprache veröffentlicht. Auch in Zukunft wird das Beilstein-Handbuch, das der Springer-Verlag im Auftrag des Beilstein-Instituts in Frankfurt (Main) herausbringt, in Buchform angeboten. Daneben bereitet der Verlag mit *Beilstein Online* seinen ersten grossen Schritt in das Gebiet des Elektronischen Publizierens vor.

Nationalfonds-Stipendien

Der Forschungsrat des Schweizerischen Nationalfonds schreibt *Forschungsstipendien in Biotechnologie*, Stipendien für *Forschungsaufenthalte in Verbindung mit der Industrie* sowie Stipendien für *fortgeschrittene Forscher u. a. der Mathematik, Natur- und Ingenieurwissenschaften und der Biologie* aus.

Die genauen Ausschreibungen sind erhältlich bei:

- Schweizerischer Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung
Fachstelle für Stipendien
Postfach 2338, CH-3001 Bern
Tel.: (031) 24 54 24

Europäische Zusammenarbeit auf dem Gebiet der Lebensmitteltechnologie – COST

Auf Antrag der Schweiz wurde im Oktober 1986 die Schaffung eines neuen «Technischen Ausschusses Lebensmitteltechnologie» beschlossen. Dessen Aufgabe ist es, auf dem Gebiet der Lebensmitteltechnologie, auf welchem die EG nicht mit eigenen Programmen tätig ist, eine kontinuierliche europäische Zusammenarbeit zu planen und sicherzustellen.

Wie in den bisherigen COST-Projekten (*Coopération européenne dans le domaine de la recherche scientifique et technique*) sollen-Nichtmitgliedstaaten vollwertig teilnehmen können. Der befristet eingesetzte «Technische Ausschuss Lebensmitteltechnologie» soll insbesondere COST-Aktionen mit aktuellen Forschungsthemen initiieren. Kontaktpersonen für weitere Auskünfte sind:

- PD Dr. F. Escher
Institut für Lebensmittelwissenschaft der ETH Zürich
ETH-Zentrum, CH-8092 Zürich

Dr. M. Rüegg
Eidgenössische Forschungsanstalt für Milchwirtschaft
CH-3097 Liebefeld

Preis-Ausschreibungen

Ruzicka-Preis 1987

Every year, a prize from the Ruzicka-Prize Fund is awarded to a young research worker for an outstanding work in the field of general chemistry that has already been published and achieved in Switzerland or by a Swiss national abroad.

Proposals for candidates may be submitted before March 31st, 1987 at the latest to the President of the Board of the Swiss Federal Institutes of Technology, ETH-Zentrum, CH-8092 Zürich.

Werder-Medaille 1987

Im Jahre 1943 wurde zur Erinnerung an den langjährigen Chef der Sektion für Lebensmittelkontrolle im Eidgenössischen Gesundheitsamt die Prof.-J.-Werder-Stiftung mit Sitz in Bern errichtet. Die letzte Verleihung des von der Werder-Stiftung ausgesetzten Preises, bestehend aus einer Medaille und einem Geldbetrag, geht auf den Herbst 1985 zurück. Es ist beabsichtigt, im Jahr 1987 wiederum eine solche Verleihung vorzunehmen. Die Auszeichnung der Werder-Stiftung ist für Personen oder Personengruppen bestimmt, die sich auf dem Gebiet der Lebensmittelchemie hervorgetan oder in anderer Weise grosse Verdienste um die Kontrolle, Gesetzgebung oder Technologie der Lebensmittel erworben haben. In erster Linie kommen Schweizerbürger in Frage; ausnahmsweise kann die Medaille aber auch ausländischen Forschern zuerkannt werden.

Vorschläge für die Verleihung oder Bewerbungen um die Werder-Medaille sind mit schriftlicher Begründung bis spätestens 15. März 1987 einzureichen an den Stiftungsrat der Prof.-Werder-Stiftung, Elfenstrasse 19, CH-3006 Bern.

Roussel Prize 1988

In view of the ever growing importance of steroids in therapeutic medicine, the Roussel Uclaf Group created in 1968 an international Prize intended to encourage research in this particular area. The Prize is awarded every two years to a chemist, biochemist or physiologist whose work has been selected as the most outstanding by an international committee of distinguished scientists.

The next Prize (\$ 20 000), which is scheduled in April 1988, is intended to reward one or more researchers for outstanding work on Steroids and other Squalenoids published before September 30th, 1987.

The composition of the Jury for the year 1988 is as follows: Sir Derek Barton (president), E. J. Corey, N. Ikekawa, J. Mathieu, Yu. A. Ovchinnikov, G. Quinkert, and C. J. Sih. Candidates for the Prize may be of any nationality and from any laboratory. Nominations should be put forward by a person of high scientific standing, by means of the appropriate form bearing the names of two referees and addressed to the President of the Jury or to the Secretariat of the Roussel Prize, before October 1st, 1987. Forms and further particulars may be obtained from the Secretariat on request.

- Secretariat of the Roussel Prize
Institut Scientifique Roussel
35, Boulevard des Invalides
F-75007 Paris

Personalia

Ehrungen

Duilio Arigoni, Dr., Prof. für Spezielle Organische Chemie an der ETH Zürich, hielt 1986 die «August-Wilhelm-von-Hoffmann-Vorlesung», eine Ehrung, die von der Gesellschaft Deutscher Chemiker alle 2 Jahre einem hervorragenden ausländischen Chemiker zuerkannt wird.

E. Rudolf Froesch, Dr., a.o. Prof. für Biochemische Pathophysiologie an der Universität Zürich, wurde mit der «European Medal 1986» der British Society for Endocrinology ausgezeichnet.

Walter J. Gehring, Dr., Prof. für Entwicklungsphysiologie und Genetik am Biozentrum der Universität Basel, erhielt im November 1986 den Preis der Dr. Albert-Wander-Stiftung in Bern und im Dezember den Prix Charles-Léopold Mayer (zusammen mit A. Antonio García-Bellido) von der Académie des Sciences des Institut de France in Paris.

Vladimir Prelog, Dr., em. Prof. für Organische Chemie an der ETH Zürich, Träger zahlreicher Auszeichnungen, so auch des Nobel-Preises für Chemie 1975, ist von der Gesellschaft Österreichischer Chemiker zum Ehrenmitglied ernannt worden.

David W. T. Rippin, Dr., Prof. für Chemie-Ingenieurwesen an der ETH Zürich, ist mit der «Médaille de la Ville de Paris» ausgezeichnet worden.

Walter Schaffner, Dr., a.o. Prof. für Molekularbiologie an der Universität Zürich, erhielt den Preis der Dr. Max-Cloetta-Stiftung.

Gottfried Schatz, Dr. phil., Prof. für Biochemie am Biozentrum der Universität Basel, erhielt den Dunham Award der Harvard Medical School in Boston für das Jahr 1986.

Dieter Seebach, Dr., Prof. für Chemie an der ETH Zürich, wurde der Karl-Ziegler-Preis 1987 der Gesellschaft Deutscher Chemiker zugesprochen.

Peter G. Waser, Dr., em. Prof. der Universität und der ETH Zürich für Pharmakologie, ist vom Schweizerischen Apothekerverein zum Ehrenmitglied ernannt worden.

Ernennungen

Martin Engi, Dr., ist seit Anfang 1987 ausserordentlicher Professor für Mineralogie und Petrologie und Leiter der Abteilung 2 (Petrologie, Mikrosonde) am Mineralogisch-petrographischen Institut der Universität Bern.

Ingo Potrykus, Dr., zur Zeit Forschungsgruppenleiter am Friedrich-Miescher-Institut in Basel, wurde vom Bundesrat zum ordentlichen Professor für Pflanzenwissenschaften an der ETH Zürich gewählt.

Ulrich Werner Suter, Dr., zur Zeit Dozent am Massachusetts Institute of Technology, Boston (USA), wurde vom Bundesrat zum ordentlichen Professor für Makromolekulare Chemie an der ETH Zürich gewählt.

Habilitationen

Peter Ott, Dr., habilitierte sich an der Universität Basel für das Lehrgebiet «Biochemie».

Beförderungen in der Industrie

«Wissenschaftlicher Experte» und «Experte» sind als firmeninterne Titel (Ciba-Geigy, Hoffmann-La Roche) Auszeichnungen für wissenschaftliche bzw. andere Leistungen, deren Bedeutung einer Beförderung in den Direktorenrang entspricht.

Vom Verwaltungsrat und der Konzernleitung der Ciba-Geigy AG, Basel, wurden auf den 1. Januar 1987 ernannt:

- zu Wissenschaftlichen Experten
 - Dr. *Adolf Hubele*
 - Dr. *Antal Kabay*
 - Dr. *Georg Krinke*
 - Dr. *Dieter Mäusezahl*
 - Dr. *Hans-Peter Schnebli*
 - Dr. *Rolf Schumacher*
 - Dr. *Tammo Winkler*
- zu Technischen Experten
 - Werner Krockner*
 - Dr. *Hans R. Schweizer*

Vom Verwaltungsrat und der Konzernleitung der Sandoz AG, Basel, wurden auf den 1. Januar 1987 ernannt:

- zum Mitglied des Direktionskomitees:
 - Dr. *Ulrich Oppikofer* (KON)
- zu Abteilungsdirektoren:
 - Dr. *Victor Bischoff* (FIN)
 - Yusuf Curmally* (AGR)
 - Jacques F. Réjeange* (PH)
 - Dr. *Jacques Roure* (FIN)
- zu stellvertretenden Direktoren:
 - Dr. *Urs Bärlocher* (FIN)
 - Norbert Butz* (TEC)
 - Felix Hohl* (CHEM)
 - Prof. Dr. *Manfred Karobath* (PH)
 - Dr. *Martin Lutz* (CHEM)
 - Dr. *Horst Sauer* (AGR)
 - Charles Studer* (PH)

Rücktritte

Heinrich Zollinger, Dr. Ing.-Chem., Prof. für Farbstoff- und Textilchemie am Technisch-chemischen Laboratorium der ETH Zürich, ehemaliger Rektor der ETH Zürich (1973-1977) und Präsident der IUPAC (1979-1981), wird auf den 31. März 1987 in den Ruhestand treten. Zu seinen Ehren findet am 27. 03. 1987 ein *Festcolloquium* statt.

Programm

- 14.00 *P. Rys*, ETH Zürich
Eröffnung
- 14.30 *H. Zahn*, Aachen (BRD)
«Wolfforschung und Zellbiologie am Beispiel der Intermediatfilamente»
- 15.30 Pause
- 16.00 *P. B. Weisz*, University of Pennsylvania, Philadelphia (USA)
«Aluminosilicates in molecular processes»
- 17.00 *P. Rys*, ETH Zürich
Schlusswort
Apéritif

Ort: ETH-Zentrum, Technisch-chemisches Laboratorium
Universitätstrasse 6, CAB D 1
CH-8092 Zürich

Geburtstage

Hans Ackermann, Dr. phil., Direktor Ciba-Geigy AG, Basel, Mitglied des SchV, feiert am 04.03.87 den 65. Geburtstag.

Hanns Arend, Dr., Titularprofessor für Kristallzüchtung an der ETH Zürich, feiert am 26.03.87 den 65. Geburtstag.

Hansjörg Baumann, Chemiker HTL, Mühlau, Mitglied des SchV, feiert am 04.04.87 den 60. Geburtstag.
Paul Douady, Ing. Chim., Neuhausen am Rheinfall, Mitglied des SchV, feiert am 13.03.87 den 65. Geburtstag.

Peter Furrer, Chemiker HTL, Ittingen, Mitglied des SchV, feiert am 18.02.87 den 60. Geburtstag.

Cyril A. Grob, Dr., Prof. für Organische Chemie an der Universität Basel, Mitglied des SchV, feiert am 12.03.87 den 70. Geburtstag.

Robert J. Haeflerli, Dr. chem., Zürich, Mitglied des SchV, feiert am 31.03.87 den 75. Geburtstag.

Hans Jucker, Dr. sc. nat., Delegierter des VR Aluisse, Riehen, Mitglied des SchV, feiert am 11.03.87 den 60. Geburtstag.

Walter Keller, Dr., Titularprofessor für Organische Naturstoffe an der ETH Zürich, feiert am 13.04.87 den 65. Geburtstag.

Guido Küng, Dr. phil., Rheinfelden, Mitglied des SchV, feiert am 15.03.87 den 65. Geburtstag.

Kurt Leupin, Dr., em. Prof. für Pharmakognosie und Pharmazeutische Analyse an der Universität Basel, feiert am 17.03.87 den 80. Geburtstag.

Karl Maget, Dr. phil. II, Chur, Mitglied des SchV, feiert am 08.04.87 den 70. Geburtstag.

Alfred Pletscher, Dr. med. et phil., a.o. Prof. für Pathophysiologie an der Universität Basel, Präsident des SNF-Forschungsrats, feiert am 05.03.87 den 70. Geburtstag.

Paul Schneider, Chemiker HTL, Zürich, Mitglied des SchV, feiert am 30.03.87 den 70. Geburtstag.

August Schweizer, Chemiker HTL, Muttenz, Mitglied des SchV, feiert am 14.02.87 den 70. Geburtstag.

Louis v. Planta, Dr., Verwaltungsratspräsident der Ciba-Geigy AG, Basel, feiert am 15.03.87 den 70. Geburtstag.

Kurt Waldmeier, Dr. sc. tech., Sins, Mitglied des SchV, feiert am 24.03.87 den 60. Geburtstag.

Mitteilungen der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft (SCG)

Leopold Ruzicka Centennial Symposium

Am Freitag, den 20. März dieses Jahres, wird im Rahmen der SCG-Frühjahrsversammlung in Zürich, Auditorium Maximum der ETH, Hauptgebäude, Rämistrasse 101, ein festliches Symposium stattfinden, das an den 100. Geburtstag von *Leopold Ruzicka* erinnern soll.

Programm

- 10.00 Einführung
- 10.30 *E. J. Corey*, Harvard University, Cambridge (USA)
«Recent Research in the Terpenoid Field»
- 11.30 *D. Arigoni*, ETH Zürich
«Studies on Biological Alkylation Reactions»
- 12.30 Überreichung der Urkunde zur Ehrenmitgliedschaft der SCG an Prof. *E. Lederer*, CNRS, Gif-sur-Yvette (France)
Verleihung der Werner-Preise 1987
- 12.45 Mittagessen
- 14.15 *R. U. Lemieux*, University of Alberta, Edmonton (Canada)
«The Binding of the Lewis b Blood Group Determinant by the Lectin 4 of *Griffonia simplicifolia*»
- 15.15 *G. Ourisson*, CNRS, Strasbourg & Gif-sur-Yvette (France)
«Evolution of Terpenes: A Hypothetical Phylogeny from Clays to Cholesterol!»
- 16.15 *M. Eigen*, Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie, Göttingen (BDR)
«The Physical Basis of Evolution»
- 17.15 Schluss der Versammlung

Information/Kontakte:

- Dr. E. Sundt, Sekretär der SCG
Firmenich S.A.
Case postale 239
CH-1211 Genève 8

Mitteilungen des Schweizerischen Chemiker-Verbandes (SchV)

Jahresbericht 1986 des Schweizerischen Chemiker-Verbandes

Der Start ins Jahr 1986 wurde für den Verband durch ein unerwartetes und trauriges Ereignis überschattet: den plötzlichen Tod unseres verdienten Präsidenten Dr. Paul Rhyner. Er verstarb am 15. Februar 1986 im 62. Altersjahr. Wir werden ihn als Persönlichkeit, Freund und Kollegen stets in guter und dankbarer Erinnerung behalten.

In seinen ordentlichen und einer ausserordentlichen Sitzung, sowie in zahlreichen Ressort- und Kommissionsberatungen hat der Vorstand die laufenden Aufgaben behandelt, nicht ohne dabei auch einen Blick in die Zukunft des Verbandsgeschehens zu tun. So wurde der Vorstand leicht umorganisiert, um die verschiedenen Ressorts möglichst selbständig operieren zu lassen und allgemeine Aufgaben, die den Verband als Ganzes angehen, zentral durch die Geschäftsleitung, bestehend aus Präsident, Vizepräsidenten, Finanzchef und Akteur, wahrzunehmen.

Zudem wurde bewusst der Öffentlichkeitsarbeit mehr Gewicht beigemessen.

Wintertagung

Wiederum wurde für die Wintertagung ein attraktives Thema gewählt, welches viele Teilnehmer anzuziehen vermochte. Der Anlass wurde in der Eidgenössischen Forschungsanstalt für Obst-, Wein- und Gartenbau in Wädenswil durchgeführt. Der Direktor der Forschungsanstalt, Dr. W. Müller stellte zuerst die einzelnen Arbeitsgebiete und laufenden Projekte vor. In Kurzvorträgen gaben fünf Dozenten Einblick in folgende Gebiete: Prüfung und Bewilligung der Pflanzenschutzmittel (Dr. H. P. Bosshardt), Pheromone zur Irreführung von Schädlingen (Dr. H. Arn), Massenspektrometrie in der Umweltanalytik (Dr. H. R. Buser), Weinchemie und Weinfälschung (H. Tanner), Alkoholfreier Wein – ein neues Getränk (Dr. H. Schobinger).

Die Generalversammlung wurde im gleichen Auditorium noch vor dem Mittagessen durchgeführt.

Am Nachmittag konnten die Teilnehmer bei einem Rundgang die Anlagen und Gewächshäuser besichtigen und wurden zu guter Letzt noch zu einer Weindegustation eingeladen.

Verantwortlich für die gelungene Tagung zeichnete Hanspeter Pfander. Ihm sei für den interessanten Anlass herzlich gedankt.

Generalversammlung

Das Protokoll der 67. Generalversammlung wurde in der CHIMIA 40 (1986) 225 publiziert.

CHIMIA

Das Jahr 1986 brachte endlich eine gewisse Erlösung von den mannigfaltigen Problemen mit unserer Zeitschrift. Noch ist nicht jeder Buckel geschliffen, doch sehen wir mittelfristig einer Stabilisierung und Konsolidierung entgegen. Redaktionskommission (Vorsitz Walter Graf) und Redaktor (Otto Smrekar) haben grosse Arbeit geleistet, um die inhaltliche Qualität der Zeitschrift zu steigern.

Eine Zeitschrift wie die CHIMIA ist bezüglich Gestaltung und Präsentation nie «fertig». Sie hat sich mit Bedacht, doch stetig der Leserschaft und den Inserenten anzupassen. Nur so kann von einem Optimierungsprozess gesprochen werden. Man möge bedenken, dass es einfach ist zu kritisieren, weit schwieriger aber zu realisieren. Wir werden nun alles daransetzen, auch das rechtzeitige Erscheinen der einzelnen Ausgaben zu ermöglichen.

1986 wurden 11 Hefte mit einem Gesamtumfang von 445 Seiten herausgegeben, aufgeteilt in 234 Seiten der Rubrik Forschung, 90 Seiten der Rubrik Technologie, 57 Seiten der Rubrik Allgemeine Information und 55 Seiten für den CHIMIA-Report; auf die neugeschaffene Kolumne Analytik entfielen 9 Seiten.

Symposien

Das 4. Symposium «Modern Synthetic Methods» wurde am 17./18. April 1986 in Interlaken veranstaltet und erntete viel Beifall. Die hochaktuellen Vorträge wurden wiederum in einem Sammelband publiziert.

Auf die Durchführung eines technischen Weiterbildungsseminars wurde im Berichtsjahr verzichtet. Es ist geplant, diese Seminar-Reihe zukünftig auch dem deutschsprachigen Ausland (insbesondere Deutschland und Österreich) zu öffnen. Dazu kommt, dass ein internationaler Verlag daran interessiert ist, diese Seminarerien in Buchform zu verbreiten. Mit Rücksicht darauf haben wir unsere Vorhaben kurzfristig etwas gedrosselt, sind doch hierfür sehr viel intensivere Vorarbeiten notwendig geworden.

ILMAC

Die Vorbereitungsarbeiten für die 10. Internationale Fachmesse für Laboratoriums- und Verfahrenstechnik, Messtechnik und Automatik in der Chemie (ILMAC) sind in vollem Gange. Es ist wiederum mit einer Vergrößerung der Ausstellungsfläche zu rechnen.

Ein Grobprogramm für das «Basler Treffen für chemische Technik» liegt vor, das definitive Programm wird im Februar 1987 erwartet. Das vor ca. 18 Monaten gewählte Dachthema «Moderne Lebensmitteltechnologie» wurde verschiedentlich als «Alibi-Programm» gegenüber den zahlreichen Chemiepannen vom Herbst 1986 bezeichnet. Manche Chemiker und Nichtchemiker vertreten die Meinung, dass sich unser Verband den Tatsachen nicht stellen und in Richtung «sanfte Chemie» ausweichen wolle. Dass dies nicht so ist, wäre beweisbar, nicht jeder aber glaubt uns. Massnahme: siehe «Ausblick».

Mitglieder

Die Mitgliederzahl des SchV ist bei ca. 1200 nahezu konstant geblieben, immerhin mit einer geringen steigenden Tendenz. 1986 konnten 60 Mitglieder dazugewonnen werden, 24 Mitglieder gaben den Austritt.

Leider sind auch dieses Jahr einige Kollegen aus unseren Reihen abgerufen worden. Wir erhielten Nachricht vom Hinschied von:

Paul Rhyner, Dr. sc. nat., Präsident des SchV, 4102 Binningen

Günther Gut, Prof. Dr., Dipl. Ing. Chem., 6340 Baar

Fritz Haechler, Chemiker HTL, 5103 Wildegg

Mitgliederbeiträge

Der Vorstand ist gezwungen, den zunehmenden Kosten der CHIMIA mit einer Erhöhung des Mitgliederbeitrages zu begegnen. Ein entsprechender Vorschlag wird der Generalversammlung im Frühjahr 1987 präsentiert.

Diese Massnahme wurde aufgrund der Finanzprognosen bereits im Jahresbericht 1985 und an der GV 1986 in Aussicht gestellt. Die letzte Beitragserhöhung erfolgte 1981.

Auszeichnungen

Der Preis des Schweizerischen Chemiker-Verbandes wurde an Herrn Paul Seiler verliehen, in Anerkennung seiner ausgezeichneten Arbeit «Problems in the measurement of accurate Bragg intensities from crystals».

Den Dr. Max-Lüthi-Preis erhielten die beiden Chemiker Dominique Folly und Juan-Carlos Mani für ihre ausgezeichneten Diplomarbeiten «La chromatographie ionique» bzw. «Methoden zur Synthese neuer, am Benzolkern substituierter 4-Hydroxy-1-phenyl-1-butane».

Öffentlichkeitsarbeit

Ausgehend von der Idee, dass der SchV sich nicht nur in den eigenen Reihen darstellen soll, sondern dass eine gewisse Öffnung nach «ausen» heute mehr und mehr notwendig und angezeigt ist, wurde ein Verbandsprofil ausgearbeitet, das auch Nichtchemikern unser Tätigkeitsgebiet beschreiben soll. Beabsichtigt sind Publikationen in SWISS CHEM, Chemische

Rundschaue, aber auch in Tageszeitungen wie NZZ oder Wochenzeitungen wie WELTWOCHEN. An die weltliche Presse haben wir gedacht, doch braucht es eine Übersetzung – freiwillige Helfer sind willkommen!

Ausblick

Die erste Veranstaltung 1987 wird die Wintertagung mit der Generalversammlung sein. Sie findet am 27. März 1987 bei RADIO SCHWEIZ in Bern statt. Das Programm ist ganz der Computertelekkommunikation gewidmet und soll insbesondere auch Anwendungen in der Chemie vorstellen. Dazu sind alle herzlich eingeladen.

Im Zusammenhang mit der ILMAC und dem «Basler Treffen für chemische Technik» wird wahrscheinlich eine eintägige Parallel-Veranstaltung, organisiert vom SchV und der chemischen Industrie, durchgeführt. Dies soll uns den Vorwurf der «sanften Chemie» etwas wegnehmen. Der Titel dieser Veranstaltung steht noch nicht fest, im wesentlichen aber geht es um Risiken, Sicherheit, Ökologie, eventuell verbunden mit einem Podiumsgespräch.

Leo Scheck

Neue Mitglieder

Ordentliche Mitglieder

Müller-Herold Ulrich, Prof., Dr. med. (Universität Köln), Dipl. Chem. (ETH Zürich), Büchnerstrasse 8, 8006 Zürich

Schudel Peter, Dr. sc. nat. (ETH Zürich), Neugutstrasse 16, 8624 Grüt-Wetzikon.

Firmenmitglieder

Bachem Feinchemikalien AG, Hauptstrasse 144, 4416 Bubendorf; Tätigkeit: Herstellung und Vertrieb von Biochemikalien, speziell Aminosäurederivate und Peptide; Kontaktpersonen: Peter Grogg und Dr. Jacques Gostelli.

Bayer (Schweiz) AG, Grubenstrasse 6, Postfach, 8045 Zürich; Tätigkeit: Schweizerische Vertretung der Bayer AG, Leverkusen; Kontaktperson: Walter Plüss.

Dolder AG, Immeneggasse 9, 4004 Basel; Tätigkeit: Chemikalienhandel; Kontaktperson: Dr. Fred Dolder.

Eswa AG, Rotzbergstrasse 1, 6362 Stansstad; Tätigkeit: Herstellung und Vertrieb chemisch-technischer Produkte im Bereich Wasch- und Waschhilfsmittel; Kontaktperson: Werner Siegrist.

Knoll AG, Oristalstrasse 65, Postfach 631, 4410 Liesl; Tätigkeit: Produktion und Vertrieb pharmazeutischer Wirkstoffe und pharmazeutischer Spezialitäten; Kontaktpersonen: Dr. Peter Fries und Dr. H. U. Gally.

Meyhall Chemical AG, Sonnenwiesenstrasse 18, 8280 Kreuzlingen; Tätigkeit: Herstellung und Verkauf von natürlichen Additiven (Guar-, Endospren- und Johannisbrotkernmehle, natürliche Stabilisatoren, Bindemittel und Verdickungsmittel für die Lebensmittel-, Textil- und Papierindustrie sowie für weitere industrielle Applikationen); Kontaktperson: W. Zuberbühler.

Werthenstein Chemie AG, Mittel-Langnau, 6105 Schachen; Tätigkeit: Forschung und Entwicklung, Verarbeitung, Herstellung auf dem Gebiet von chemischen und pharmazeutischen Produkten; Kontaktpersonen: Dr. Ernst Vogel und Dr. Urs Matter.

Begründete Einsprachen sind laut Artikel 10 der Statuten innert zwei Wochen an den Präsidenten des SchV zu richten.

Markt: Apparate, Chemikalien und Dienstleistungen

Zusammenarbeit zwischen AEG und Hitachi bei Flüssigkristallanzeigen

Hitachi Ltd., Tokio, und AEG Aktiengesellschaft, Frankfurt am Main, haben einen Vertrag unterzeichnet, mit dem AEG eine Patenlizenz und Fertigungs-Know-how für Flüssigkristallanzeigen des Drehzellenprinzips erwirbt. Diese Vereinbarungen sollen die Entwicklungen der AEG und die bereits seit einigen Jahren in Ulm laufende Fertigung von Flüssigkristallgrossanzeigen durch die bei Hitachi vorhandenen Erfahrungen bei der Grossserienfertigung ergänzen.

► AG Aktiengesellschaft, Theodor-Stern-Kai 1, D-60000 Frankfurt am Main 70. Tel.: (069) 600-54 54, Telex: 411 076.

Leserdienst 51

Kostenwirksamer Schutz von Schüttgut-Anlagen

Kosteneinsparungen bei der Auskleidung von Bunkern, Fülltrichtern, Vorratsbehältern, Silos etc. zur Förderung des Materialflusses und zum Schutz vor Abrieb können 50 bis 70% betragen, wenn das von Mebon Paints Ltd. entwickelte, hochwertige Utimax BS verwendet wird – statt alternativer Schutzvorrichtungen wie rostfreier Stahl, Glas, keramische Auskleidung oder UHM PE (Polyethylen mit extrem hohem Molekulargewicht).

Die neue Beschichtung wurde im Rahmen eines Auftrags des Central Electricity Generating Board (CEGB), Midlands Region entwickelt, in dem eine kontinuierliche, fugenfreie Auskleidung für Kohlenbunker spezifiziert wurde, die den Materialfluss von Schüttgut fördert und ein Festbacken verhindert. Im

Gegensatz zu den Werkstoffen Polyethylen und Glas, die mit zusätzlichen Klebern oder sonstigen Haftmassen am Bunker befestigt werden müssen, wird Utimax direkt auf die Bunkerwände aufgetragen. Bei den weit verbreiteten Auskleidungen mit Glasplatten bestehen die Probleme darin, dass zwischen den Auskleidungsplatten Fugen und somit Schwachstellen vorhanden sind, wo Platten losbrechen können. Geschieht dies, so entsteht ein Bereich, in dem es gewöhnlich zum Materialstau kommt, der erhöhte Wartungskosten bedingt. Ein weiterer Nachteil liegt darin, dass die Zeitspannen zwischen den erforderlichen Wartungsarbeiten nicht vorhersagbar sind, da Auskleidungsplatten ohne vorherige Warnung reissen oder sich lösen können.

Utimax erfüllt sämtliche Forderungen der Spezifikation seitens seines Auftraggebers (CEGB) und befindet sich bereits seit einigen Jahren als Bunkerauskleidung bei Elektrizitätswerken in der Region Midlands im Einsatz. In der Zwischenzeit hat sich die neue Auskleidung bestens bewährt und ist nunmehr auch auf dem Markt erhältlich. Es hat sich gezeigt, dass sich die Beschichtungsmethode in idealer Weise für ein breites Produktspektrum der verschiedensten Produktionsprozesse eignet: für Zement, Gips, Sand, Eisenerz, Schlamm usw., aber auch für den Schüttguttransport wie in Lastwagen, Containern und Schiffen.

Solche Beschichtungen lassen sich leicht auftragen und sind vollkommen fugenfrei und nahtlos. Die Dicke kann variiert werden, so dass in Bereichen höheren Verschleisses, wie z. B. am Bunkeraustritt für erhöhten Schutz gesorgt werden kann. Zusätzlich aufgetragene Beschichtungen können unterschiedliche Farben haben, so dass der Instandhaltungsingenieur auf Anhieb das Ausmass des Verschleisses erkennen und damit die nächsten Instandhaltungsarbeiten vorkalkulieren kann. Die Instandhaltungsarbeiten können dann mittels Pinsel oder Airless-Sprühgeräten zügig vorangehen, und Stillstandszeiten sind minimal. Bei sachgemässer Auftrag und sollte Utimax BS eine Mindestlebensdauer von 5 Jahren besitzen (dies gilt für Kohlenbunker sowohl aus Beton als auch aus Stahl).

Utimax hat sich bereits als Lösung der altbekannten Probleme beim Nachrutschen von Schüttgut (Brücken- und Taschenbildung, Anbacken, Gefrieren) bewährt. Es wird erwartet, dass seine Anwendungsmöglichkeiten schnell wachsen. Die Beschichtung hat ein hervorragendes Haftvermögen auf Stahl und Beton und ihre günstige Oberflächenbeschaffenheit, die jegliches Anbacken verhindert, ist selbstglättend, korrosionsfest und widerstandsfähig gegen chemische Einflüsse.

Mebon Paints ist eine Tochterfirma von BP Chemicals, die zahlreiche hochwertige Spezialbeschichtungen für ein breitgefächertes Anwendungsspektrum entwickelt und liefert.

► Lesley Mullins
Mebon Paints Limited
Blackwell Road
Huthwaite
Sutton-In-Ashfield
Nottingham, NG17 2RL
Tel. International: +(44 623) 51 10 00, Telex: 37448.

Leserdienst 52

BIS AUF DEN LETZTEN TROPFEN.



Bei uns finden Sie nicht nur ein aussergewöhnlich breites Sortiment an bewährten Merck-Reagenzien. Sie können sich auch auf unsere beispielhafte Lagerhaltung und den schnellen ABS-Lieferservice verlassen. Und darum ruhig auf den letzten Tropfen warten.

Das ABS-Verkaufsprogramm orientiert sich an den Grundsätzen von Qualität und Wirtschaftlichkeit. Es wird ergänzt durch grosszügige Serviceleistungen, prompte Lieferbereitschaft und anwendungsbezogene Kundenberatung.

4002 Basel Postfach, Münchensteinerstr. 87, Telefon 061 50 50 80, Telex 963 073.
8953 Dietikon Postfach, Rüchligstrasse 20, Telefon 01 741 14 44, Telex 825 254.
1227 Carouge-Genève, 16 rue des Moraines, Téléphone 022 42 32 00, Telex 429 863.

ABS AUER BITTMANN SOULIÉ AG

ABS
Bringt Qualität ins Labor





HPLC-Autosampler

Der neue LKB 2157 Autosampler offeriert eine uneingeschränkte Bedienung für jedes HPLC System. Der Injektor wird pneumatisch aktiviert und enthält wenige bewegliche Teile, was hohe Zuverlässigkeit und einen störungsfreien Betrieb garantiert. Die Injektionsvolumina sind in 1 µL-Schritten zwischen 1–1000 µL wählbar. Beim kleinsten Einspritzvolumen von 1 µL werden nur 3 µL Probe benötigt. Die Konstruktion des Autosamplers erlaubt dabei einen verschleppungsfreien Betrieb («carry over» kleiner als 0.1%). Die Präzision und die Linearität sind Stand der Technik. Zudem ist das Gerät frei programmierbar und kann «stand-alone» oder in einem HPLC-System betrieben werden.

► LKB-Instrument AG, Luzernerstrasse 147, CH-6014 Littau, Tel.: (041) 57 44 57, Telex: 862 441.

Leserdienst 54



Wasseraktivitäts-Messgerät für die Lebensmittelindustrie

Der Wassergehalt in Lebensmitteln ist für die mikrobiologische Stabilität des Produktes *nicht* von Bedeutung, da nur ein kleiner Teil des totalen Wassers für das Wachstum der Mikroorganismen zur Verfügung steht.

Die Entwicklung von Mikroorganismen in Lebensmitteln ist in erster Linie von der Wasseraktivität des Produktes (aw-Wert) abhängig.

Bei der Formulierung neuer Lebensmittel versucht man, einen möglichst tiefen aw-Wert zu erzielen, um ein Produkt mit hoher mikrobiologischer Stabilität auf den Markt zu bringen.

Traditionelle Verfahren zur Reduktion der Wasseraktivität sind: Sonnentrocknen, Salzen, Zuckern, Verdampfen, Räuchern etc. Moderne Verfahren wie Gefriertrocknen, Spraytrocknen oder die Membrantechnologie haben den selben Effekt.

Die Wachstumsgrenzen der verschiedenen Mikroorganismen in Abhängigkeit von der Wasseraktivität sind bekannt. Beispiele: Schimmelpilze aw 0.85, Hefen aw 0.9, Bakterien aw 0.96–0.94.

Bei zu tiefer Wasseraktivität können andere unerwünschte Erscheinungen wie Geschmacksveränderung (z. B. durch Versalzen) oder Bräunung auftreten.

Die Wasseraktivität ist eine messbare Grösse und wird immer häufiger bei der Entwicklung neuer Lebensmittel für die Formulierung der Produkte in Betracht gezogen. Mischprodukte weisen infolge der unterschiedlichen Sorptionskraft der einzelnen Stoffe eine völlig andere Wasseraktivität auf als das Mittel der einzelnen Komponenten. Somit kann auch durch unterschiedliches Mischen die Wasseraktivität erniedrigt oder erhöht werden.

In der Lebensmittel-Produktion wird die Wasseraktivitäts-Messung vermehrt für die Qualitätskontrolle beigezogen, um den Einfluss der unterschiedlichen Rohmaterialien-Anlieferungen auf die mikrobiologische Stabilität des Endproduktes festzustellen. Hier nur einige der bekannten Sollwerte für Produzenten:

- Bündnerfleisch aw 0.92 (Vorschrift für Export z. B. nach Japan aw 0.86)
- Schokolade aw 0.65–0.5
- Milchpulver aw 0.2–0.25
- Lagerung von Korn aw 0.65

Der Wasseraktivitäts-Wert ist interessant für sämtliche Verarbeiter von Lebensmitteln und wird z. B. bei der Herstellung folgender Produkte bereits erfolgreich gemessen: Kondensmilch, Tomaten-Ketchup, Öl, Käse, Rauchlachs, Kartoffel-Chips, Parmaschinken, Konfekt, Suppenkonzentrate, Hopfen, Fleischextrakte, Saucen, Honig, Teigwaren, Gewürze, Kartoffelflocken, Nüsse, Sirup, Konfitüre u. a. m.

Die Bestimmung des Wasseraktivitäts-Wertes erfolgt mit dem Wasseraktivitäts-Messgerät TH-2 von Novasina. Die Messung, welche von jeder Hilfskraft durchgeführt werden kann, ist einfach, schnell und präzise. Die Firma stellt mit der Lieferung auch ihr umfangreiches Know-how zur Verfügung.

► Novasina AG, CH-8808 Pfäffikon, Tel.: (055) 47 65 65.

Leserdienst 55

Sequentielles ICP-Spektrometer als Tischgerät

Durch Einführung des PU 7450, eines sequentiellen Emissionsspektrometers mit ICP-Anregung (ICP = induktiv gekoppeltes Plasma), schliesst Philips eine Lücke in seinem Programm für Emissionsspektrometer, das somit Geräte für alle Anwendungsgebiete umfasst.

Das ICP-Spektrometer PU 7450 ist das Ergebnis einer Zusammenarbeit zwischen Philips und Leeman Labs Inc. od. Massachusetts, die das Gerät nach den Spezifikationen von Philips herstellen.

PU 7450 kann für die Analyse sehr verschiedenartiger Materialien – wie zum Beispiel Metalle, Legierungen, feuerfeste Stoffe, Mineralien, Gesteine, Böden, Erdöl derivative sowie biologische und umweltrelevante Matrices – eingesetzt werden. Wegen des günstigen Preises können die Vorteile der ICP-Spektrometrie jetzt auch dort ausgenutzt werden, wo aus Kostengründen ein Einsatz bisher nicht möglich war. Hinzu kommt, dass es sich um ein Tischgerät handelt. Für Routineuntersuchungen können drei Programme gespeichert werden, wobei jedes Programm die Parameter für die Analyse von maximal 20 Elementen enthalten kann. Weitere Programme können in einem externen

Computer, z. B. der Philips Datenstation, gespeichert werden. Die Programmspeicher sind batteriegepuffert.

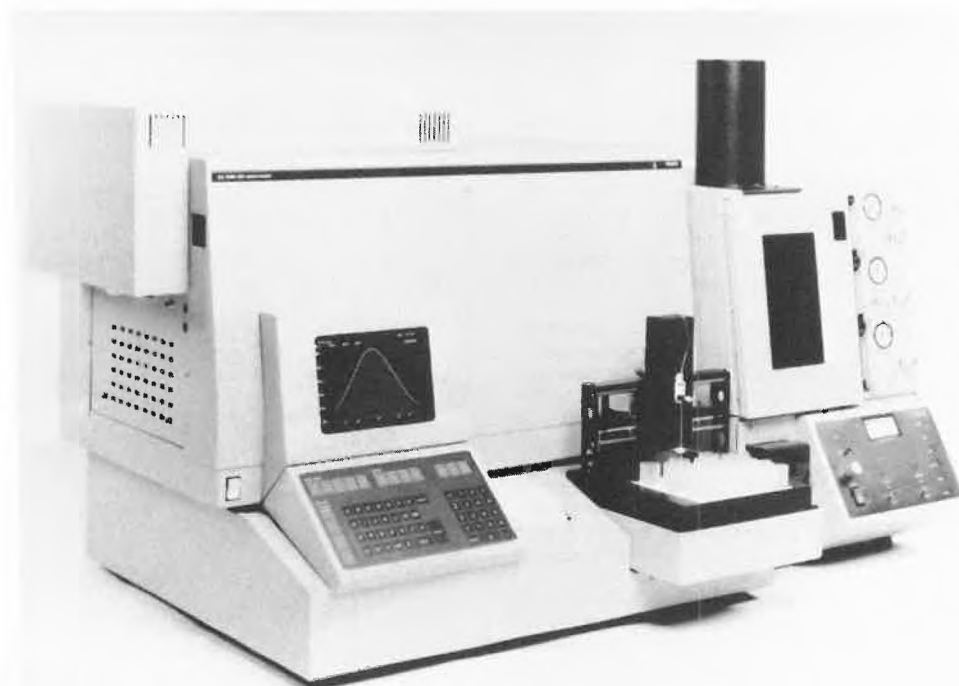
Die Optik des PU 7450 weist aufgrund des Echellegitters in Auflösung und Stabilität exzellente Werte auf. Die hohe Leistungsfähigkeit der Echelle-Anordnung basiert auf der Ausnutzung von 90 Beugungsordnungen (ca. 30.–120.). Ferner werden beim Echellegitter kleinen Spaltbreiten verwendet, so dass Intensitätsprobleme nicht auftreten.

Die Messgenauigkeit wird durch einige Innovationen gewährleistet, die den Betrieb des Spektrometers einfach und zuverlässig machen. Dazu gehört die Verwendung einer fest installierten Optik und eines beweglichen, computergesteuerten Detektors für die eindeutige Wellenlängenselektion.

Das Plasma wird mit einem 27.12 MHz-Generator von 2.5 kW Ausgangsleistung erzeugt. Der grosse Raum für die Plasmafackel erleichtert die Probenzuführung. Verschiedene Zerstäuber- und Torchsysteme erlauben eine optimale Anpassung an die jeweilige Aufgabe. So lassen sich z. B. viele organische Lösungen wie wässrige Proben analysieren.

► Philips AG, Postfach, CH-8027 Zürich, Tel.: (01) 488 22 11, Telex: 815 780 11.

Leserdienst 53





ENVIRONMENTAL ANALYSIS
WITH ANALYTICAL INSTRUMENTATION
FROM RADIOMETER

Analysenanleitungen zur Umweltkontrolle

Die Applikationschemiker von Radiometer haben ein weites Spektrum an elektro-chemischen Analysemethoden dokumentiert und für den Bereich Umweltkontrolle zusammengetragen. Auf jeweils einer bis zwei Seiten werden Geräte, Geräteeinstellungen, Reagentien, Probenvorbereitung und typische Ergebnisse, einschliesslich statistischer Daten, aufgeführt, zum Beispiel Chlorid in Kesselwasser, Leitungswasser und Abwasser, Nitrat in Wasser, Fluorid in Wasser, Blei, Cadmium und Zink in Meerwasser, p- und m-Wert, CSB-Bestimmungen, Wasserhärte, Nitrat in Böden und Gemüseprodukten usw. Eingesetzt werden potentiometrische Analysen, Titrations- und potentiometrische Stripping-Analysen. Dazu werden als Messgeräte pH-Meter, Ionenmeter, Titriersysteme oder potentiometrische Spuren-Analysatoren verwendet. Diese Applikationssammlung mit 26 Analysenvorschriften kann gratis bezogen werden von

► IG Instrumenten-Gesellschaft AG, Räfelstrasse 32, CH-8045 Zürich, Tel.: (01) 461 33 11.

Leserdienst 56

Automatisches Analysengerät zur Erweiterung der Anwendungsbereiche von ionenselektiven Elektroden

Das neue System ist eine Weiterentwicklung des bewährten pH/Ionenmeters, Modell EA940 von Orion. Es heisst «ORION 960 Autochemistry System» und besteht aus dem EA 940 als Basisgerät plus einem Zusatzgerät, dem Analysenmodul 960, das auch nachträglich an Geräte des Typs EA940 angeschlossen werden kann.

Das neue Analysenmodul 960 besteht aus vorprogrammiertem Rechner, Dispenser, Rührer, Elektrodenhalter und Reagentiengestell. Es sind insgesamt 11 potentiometrische Analysetechniken gespeichert, einschliesslich Programme, die spezifisch zur Verbesserung der Konzentrationsmessung mit Elektroden dienen. Sie erlauben einfachere, schnellere und genauere Messungen, als dies bei bisher bekannten, manuellen Techniken der Fall war.

Typische Beispiele sind Mehrfachadditionen und Gran's Plot-Technik, wie sie z. B. in der Nahrungsmittel- und Wasseranalytik angewendet werden. Andere Programme erweitern den Einsatzbereich von ionenselektiven Elektroden mittels potentiometrischer Titra-

Joint Venture für Hochleistungsverbundwerkstoffe

Die BASF Aktiengesellschaft und die Toho Rayon haben in Tokio die Toho Badische Structural Materials (TBS) gegründet. Das Joint Venture, an dem die beiden Muttergesellschaften zu je 50 Prozent beteiligt sind, wird auf dem Gebiet der Hochleistungsverbundwerkstoffe aus Verstärkungsfasern und speziellen Kunststoffen tätig sein. Diese Werkstoffgruppe, die auch in Japan und darüber hinaus im gesamten fernöstlichen Raum zunehmend an Bedeutung gewinnt, wird derzeit vorwiegend in der Luft- und Raumfahrt sowie im Freizeitsektor eingesetzt, künftig werden diese Materialien aber auch in anderen Industriesektoren Verwendung finden.

Toho Badische Structural Materials (TBS) wird zunächst als Vertriebsgesellschaft fungieren und den japanischen wie den fernöstlichen Raum mit Prepregs und Hochleistungsklebefilmen beliefern. Die Prepregs – flächige Halbzeuge aus Harzen und Kohlenstofffasern – sowie die Hochleistungsklebefilme werden bei Toho Rayon in Mishima, Japan, und bei Narmco, einer Geschäftseinheit der BASF Structural Materials (BSM), im US-Staat Kalifornien hergestellt.

Zwischen Toho Rayon und BSM bestehen seit langem hervorragende geschäftliche Verbindungen auf dem Gebiet der Kohlenstofffasern. Toho Rayon, die im vergangenen Jahr mit 1800 Mitarbeitern einen Umsatz von rund einer Milliarde DM erwirtschaftete, gehört weltweit zu den grössten Herstellern von Kohlenstofffasern; auch bei der nächsten Verarbeitungsstufe, den Prepregs, zählt das Unternehmen zu den bedeutendsten Anbietern.

Für die BASF ist das in den letzten Jahren enorm verstärkte Engagement auf dem Gebiet der Hochleistungsverbundwerkstoffe die folgerichtige Weiterentwicklung der jahrzehntelangen Beschäftigung mit technischen Kunststoffen. Im Rahmen des kontinuierlichen Ausbaus dieses Arbeitsgebietes wurden 1985 die Aktivitäten der Celanese Corporation bei Hochleistungsverbundwerkstoffen erworben. Diese Aktivitäten wurden zwischenzeitlich in der BASF Structural Materials (BSM) zusammengefasst, die BSM mit ca. 600 Mitarbeitern an den US-Standorten Charlotte (North Carolina), Rock Hill (South-Carolina), Anaheim (California) und Wallingford (Connecticut) wird als Gesellschaft der BASF Corporation geführt.

Auch in Europa wird die BASF ihre Position bei Hochleistungsverbundwerkstoffen verstärken. Hierzu wird in Ludwigshafen mit erheblichen Mitteln die Prepreg-Produktion ausgeweitet und ein Technologiezentrum für Hochleistungsverbundwerkstoffe errichtet.

► BASF (Schweiz) AG, Appital, Postfach 99, CH-8820 Wädenswil/Au, Tel.: (01) 783 91 11, Telex: 875 275.

Leserdienst 57

Einfache Überhebung von Schüttgütern

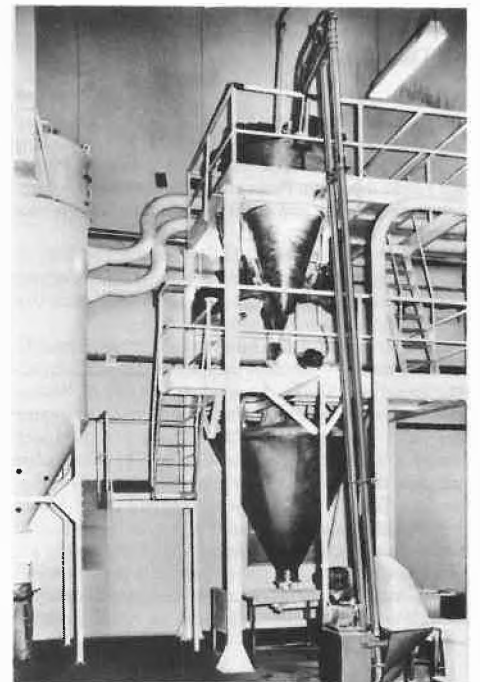
Beim innerbetrieblichen Transport müssen Schüttgüter (Pulver, Granulate etc.) zur Beschickung eines Vorratsbehälters über Abfüllmaschinen, von Mischern, kleinen Silos oder anderen Verarbeitungsmaschinen oft 3–10 m und mehr überhoben werden. Hierfür hat sich der Scheibenförderer «Floveyor» bestens bewährt.

Das Gerät kann direkt ab Säcken, Fässern, Containern oder durch andere Fördermittel beschickt werden. Der Transport erfolgt staubfrei, das Fördergut wird geschont, und daher ist das Gerät auch für abriebempfindliche Güter geeignet. Auch kohäsive und haftende Pulver sind förderbar, ohne dass sie sich in den Bauteilen des Förderorgans festsetzen. Sehr willkommen ist auch die praktisch vollständige Restentleerung.

Der Scheibenförderer «Floveyor» wird bis zu 12 m Höhe und mehr gebaut und erreicht Förderleistungen bis zu 20 m³/h. Es stehen auch Versuchsgeräte für probeweise Einsatz zur Verfügung.

► Gericke AG, CH-8105 Regensdorf-Zürich, Tel.: (01) 840 27 11, Telex: 825 803.

Leserdienst 58



des pH/Ionenmeter für andere Aufgaben eingesetzt werden.

► Orion Research AG, Föhnlibrunnenstrasse 3, CH-8700 Küsnacht, Tel. (01) 910 78 58.

Leserdienst 59



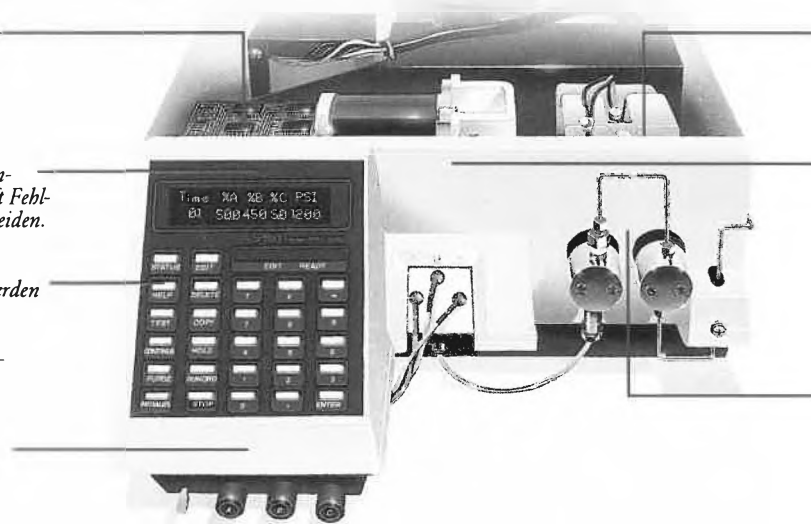
5 Jahre Garantie. Weil Sie und wir dieser Pumpe vertrauen können.

Dies ist die erste Pumpe, die GLP (Gute Labor Praxis) berücksichtigt. Sie überprüft und dokumentiert kontinuierlich ihre Kenndaten.

Ein neues Frühwarn-Diagnosesystem hilft Fehlfunktionen zu vermeiden.

Mit der HELP-Taste werden alle wichtigen Pumpen-Instruktionen erklärt – ein eingebautes Bedienerhandbuch.

Ein unabhängiges Kontrollsystem registriert kontinuierlich alle Betriebsparameter und weist rechtzeitig auf anstehende Wartungen hin.



Eine neue selbstjustierende Kolbenaufhängung und ein verbessertes Kolbenspülssystem minimieren den Dichtungsverschleiß.

Ein automatischer Spülvorgang nach der Analyse schützt Pumpe und System vor korrosiven mobilen Phasen.

Der Bajonettverschluss an den Pumpenköpfen erlaubt schnellen und einfachen Wechsel.

Jedem Modul eines HPLC-Systems muß man vertrauen können. Der SP 8800 Gradienten-Pumpe können Sie vertrauen. Wir untermauern das mit fünf Jahren Garantie.

Die SP 8800 bearbeitet selbst komplexe Gradientenapplikationen so zuverlässig, wie man es sonst nur von isokratischen Anwendungen kennt.

Die Selbstdiagnoseroutinen haben wir um ein Frühwarn- und ein unabhängiges Wartungskontrollsystem erweitert. Ein Pluspunkt für Qualität und Lebensdauer.

Die SP 8800 Gradienten-Pumpe – eine Pumpe, bei der das Preis/Leistungsverhältnis stimmt.

Spectra-Physics AG, Schweizergasse 39,
4054 Basel, Tel.: 061-541154,
Telex: 64335 spect ch.

 **Spectra-Physics**

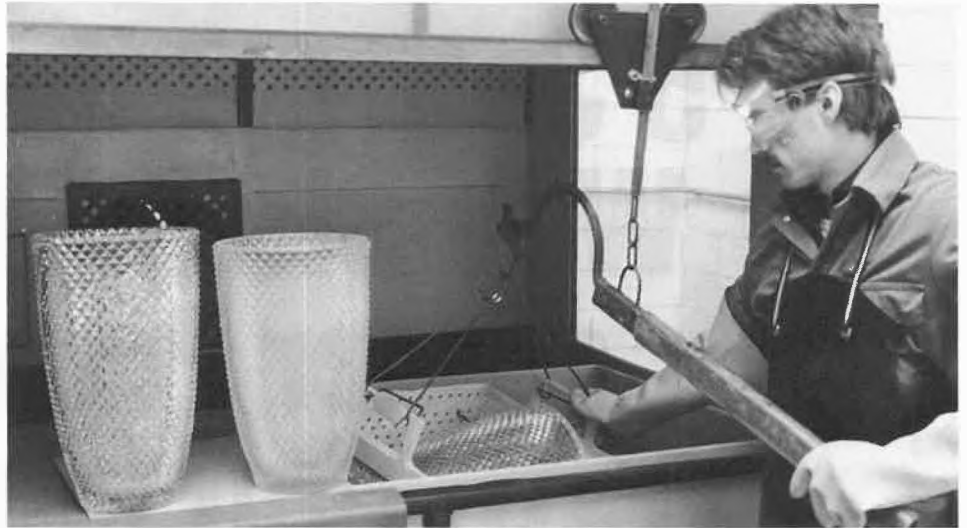
DISCOVER THE QUALITY

Eine Million Tonnen Flusssäure

Vor wenigen Wochen wurde im Bayer-Werk Leverkusen die einmillionste Tonne Flusssäure hergestellt. Bayer begann 1922 mit der Produktion und ist heute der grösste europäische Hersteller dieser Basis-Chemikalie, die für viele Bereiche der Technik unentbehrlich geworden ist, so z. B. für die Glasindustrie zum Mattieren oder Polieren von Gläsern. Weitere wichtige Anwendungsgebiete sind die Herstellung von Fluorchlorkohlenwasserstoffen sowie von Fluorkunststoffen, die eine Reihe interessanter Eigenschaften haben, wie z. B. eine extrem hohe Chemikalienbeständigkeit. In über 60 Jahren hat Bayer ein umfangreiches Know-how über die Eigenschaften und die Verarbeitung von Flusssäure erworben, das Bayer den Abnehmern als anwendungstechnischen Service oder Beratung zur Verfügung stellt.

► Bayer (Schweiz) AG, Grubenstrasse 6, Postfach, CH-8045 Zürich.

Leserdienst 60



Chlordioxid vielseitig im Einsatz

Was für die Brauwasseraufbereitung gut ist, kann für andere Verfahrensbereiche der Wasseraufbereitung nicht schlecht sein. Trink-, Brau- und Brauchwasserentkeimung mit Chlordioxid in Verfahrensbereichen der Getränkeindustrie sind bevorzugte Einsatzgebiete, um eine zuverlässige Entkeimung des Wassers zu bewirken. Die Desinfektion erfolgt im Direktverfahren ohne Vorratsbehälter, bei dem der aktuelle ClO_2 -Bedarf aus Natriumchloritlösung (7.5%) und Salzsäure (9%) mittels zweier Dosierpumpen simultan produziert und dosiert wird: Reaktorablaufkonzentration ca. 20 g ClO_2/L .

Die chemischen und physikalischen Reaktionen sind hinreichend bekannt, und man weiss, dass die Aufbereitung von Wasser mit Chlordioxid eine der wirkungsvollsten Methoden ist. Chlordioxid hat die mehrfache Oxidationskraft des Chlors und kann somit auch auf

solche Substanzen einwirken, die von Chlor nicht mehr angegriffen werden. Unangenehme Geruchs- und Geschmacksstoffe werden neutralisiert. Am Beispiel einer Chlordioxid-Desinfektionsanlage im Bereich der Frischwasserspritzung einer Flaschen-Reinigungsmaschine (Bild) wird die Effektivität dieses Verfahrens deutlich: Die Dosierung von ClO_2 geschieht meist direkt in die Hauptleitung von der Wasserreserve (falls vorhanden). Steht diese nicht zur Verfügung, ist eine ausreichende Reaktionsstrecke erforderlich. Die Dosierung kann direkt in Kunststoffleitungen oder besser indirekt in einen Bypass aus PVC erfolgen. Der Platzbedarf der Chlordioxid-Erzeugungsanlage ist gering, je nach Bedarf zwischen 2 und 4 m². Der Einbau dieser Anlage in Produktionsräume ist dann erlaubt, wenn die Anlage für die Produktion erforderlich ist.

Um nun eine optimale Vermischung sowie eine ausreichende Verweilzeit des Chlordioxids bei der Frischwasserspritzung zu erreichen, muss ein Tank vorge-

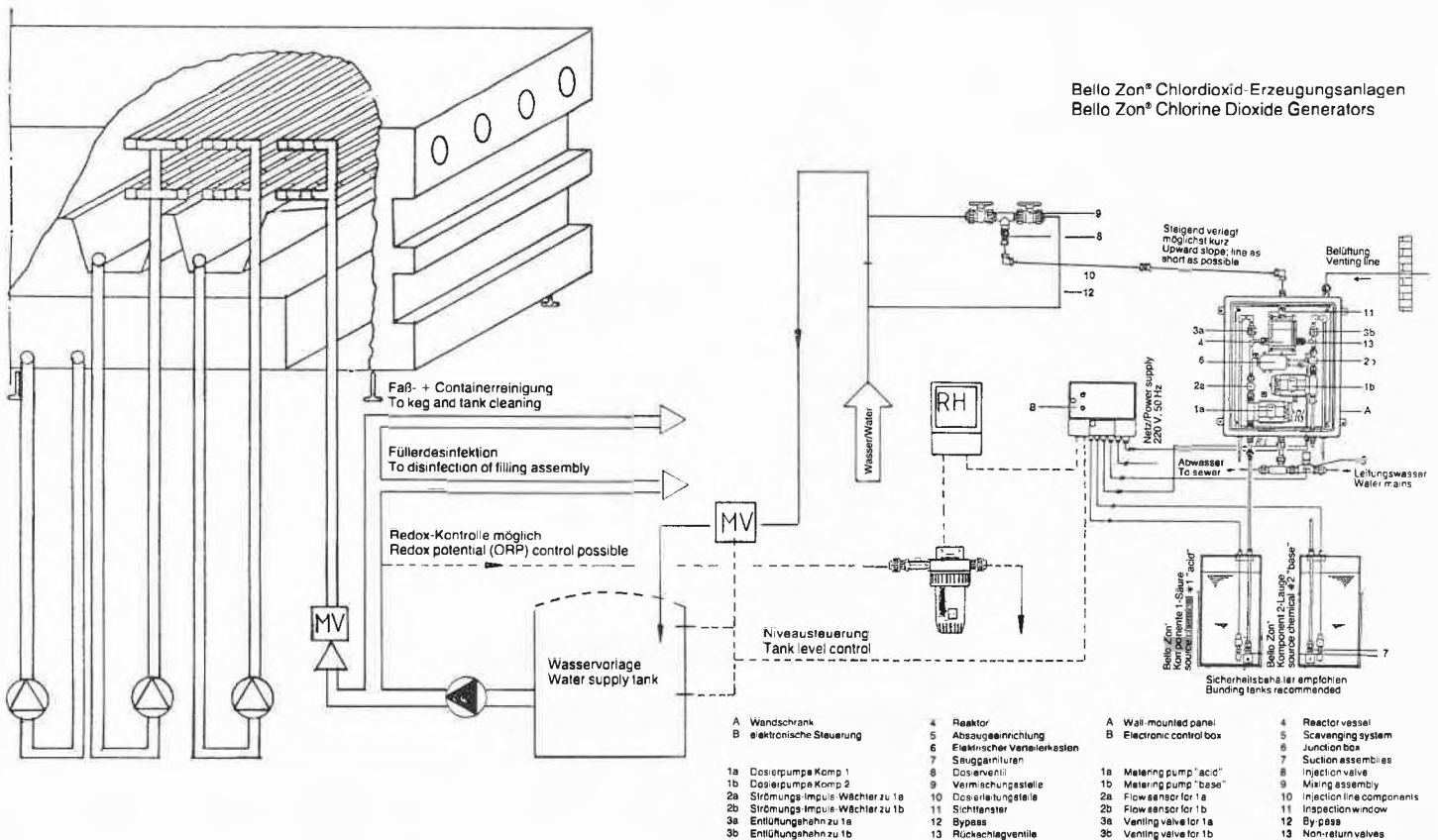
schaltet werden. Dieser kann als Drucktank oder offener Behälter ausgelegt werden. Im zweiten Fall ist eine zusätzliche Pumpe erforderlich. Bei geschlossenem System mit Drucktank genügt ein Kontaktwassermesser in der Zulaufleitung.

Wird bei offenem System das Volumen im Behälter über Elektroden in Verbindung mit einem Magnetventil im Wasserzulauf gesteuert und weist der Wasserzulauf keine Schwankungen auf, kann hier sehr genau über eine Ein/Aus-Steuerung die Chlordioxidkonzentration, entsprechend der Trinkwasserverordnung, konstant eingehalten werden.

Ausführliche Informationen über «Desinfektion mit Chlordioxid» gibt auf Anfrage kostenlos

► ProMinent Dosiertechnik GmbH, Postfach 101760, D-6900 Heidelberg 1, Tel.: (06 221)842-0.

Leserdienst 61





Fluchthaube «Survivor» mit integrierter Atemluftaufbereitung

Bei Bränden, Chemieunfällen, Auftreten von gefährlichen Gasen (Gift) usw. kann in Arbeits-, Wohn- und öffentlichen Räumen rasch eine giftige Umgebungsluft entstehen oder auch ein Sauerstoffmangel entstehen. Dies führt in vielen Fällen zu Bewusstlosigkeit oder sogar Ersticken der Betroffenen. Masken mit Absorptionsfiltern sind hier problematisch, da nichts den fehlenden Sauerstoff ersetzt. Zudem ist es im Notfall praktisch unmöglich zu wissen, ob bereits eine gefährlich tiefe Sauerstoffkonzentration vorliegt bzw. wie hoch die Konzentration giftiger Gase ist.

Die Idee, eine leichte und handliche Fluchthaube zu schaffen, die unabhängig von der Umgebungsluft arbeitet, führte zur Entwicklung der «Survivor»-Fluchthaube mit Sauerstoffspeisung. Die integrierte Atemluft-Aufbereitung sorgt während der gesamten Benutzungsdauer für ein richtiges Atemluftgemisch im Haubeninnern, und zwar unabhängig von der Umgebungsluft. Das kontinuierliche Einströmen von Sauerstoff in die Haube erzeugt einen Überdruck und verhindert das Eindringen von Schadgasen. Dadurch wird ein Überleben selbst in Räumen ohne Sauerstoff oder in Giftgasen ermöglicht.

Selbstverständlich ist die «Survivor»-Fluchthaube sowohl im Laboratorium als auch in der Praxis vielfach und gründlich getestet worden. Sie wird entweder mit einer Sauerstoffpatrone für eine Fluchtzeit von 8 Minuten oder mit zwei Patronen für 15 Minuten gefertigt. Das Gewicht beträgt lediglich zwischen 1.2 und 2 kg je nach Ausführung.

► Maag Technic AG, Sonnenthalstrasse 8, CH-8600 Dübendorf 1, Tel.: (01) 821 31 31, Telex: 825 343.

Leserdienst 62

Technisches Bulletin über Flüssig-Chromatographie-Säulen

In einem 16-seitigen technischen Bulletin werden Konstruktion, Leistungsfähigkeit und Eigenschaften der Kartuschen-Säulen von Perkin-Elmer behandelt sowie Mittel und Methoden beschrieben, die dem Analytiker die Möglichkeit geben, eine maximale Verwendbarkeit und Lebensdauer der Flüssig-Chromatographiesäulen zu erzielen.

In dieser Broschüre werden die Kartuschen-Säulen bezüglich ihrer Verwendung, Kosten und Leistungsfähigkeit behandelt, wobei ein Kostenvergleich zeigt, dass Kartuschen-Säulen gegenüber der Standard-Hardware Kostenvorteile aufweisen. Mehrere mit Kartuschen-Säulen und Standard-Hardware ausgeführte Trennungen haben überdies ergeben, dass die Leistungsfähigkeit gleich gross ist. Auch ihre Behandlung und Wartung werden diskutiert, einschliesslich der Verwendung von Kontroll- und Vorsäulen zur Verlängerung der Lebensdauer. Eine einfache, kostengünstige Annäherung zu gekoppelten Säulen ergibt eine zusätzlich Effizienz.

Die Broschüre ist unter der Bestellnummer LCTB-3 kostenlos erhältlich bei:

► Perkin-Elmer AG, Kohlrainstrasse 10, CH-8700 Küsnacht, Tel.: (01) 913 31 11, Telex: 53970.

Leserdienst 63

Laborautomation '87 – ein Colloquium für den Praktiker Mainz, 18. bis 22. Mai 1987

Es gibt wenig Stellen, an denen so viele Daten pro Mitarbeiter anfallen, wie in einem analytischen Laboratorium. Es werden noch mehr Proben bearbeitet werden müssen, weil

- immer mehr Substanzen bestimmt werden müssen (z. B. Umwelt);
- Prozesse weiter zu erforschen sind (z. B. Chemie);
- Qualitätstests noch härtere Kriterien zu erfüllen haben (z. B. Pharmaindustrie).

Die Qualität und Zuverlässigkeit der Analyseergebnisse werden noch höheren Anforderungen in kurzen Antwortzeiten genügen müssen.

Dies sind drei Gründe, das Laboratorium so zu planen, dass neben der Routineanalytik auch noch Arbeit für die Zukunft möglich wird.

Das angekündigte Colloquium bietet Orientierungsbeiträge und eine Geräteausstellung für die instrumentelle Analytik zum Thema Laborautomation. Programme sind erhältlich von:

► Bodenseewerk Perkin-Elmer & Co GmbH, Wolfgang Meyer, Postfach 1120, D-7770 Überlingen, Tel.: (07551) 81-3525/81-3527, Telex: 733902.

Leserdienst 64

Die Eichung erfolgt vollautomatisch, wobei drei programmierte Standardpuffer dem Benutzer zur Auswahl stehen.

«Auto Read» erkennt schnell und sicher stabile Messwerte und garantiert dadurch höchste Messgenauigkeit und Reproduzierbarkeit. Bei fehlerhaften Elektroden oder Pufferlösungen wird die Messung gesperrt.

Ein weiterer Vorteil, den viele Anwender zu schätzen wissen: Das Gerät kann selbstverständlich auch mit Akku und Netztrafoestecker betrieben werden.

► K. Schneider & Co. AG, Ausstellungsstrasse 88, CH-8031 Zürich, Tel.: (01) 42 62 22.

Leserdienst 66

Gefrierfixation von Geweben bis 0.5 mm Dicke ohne Verwendung von Gefrierschutzmitteln

Im Gegensatz zur Behandlung von Organismen mit chemischen Fixierungsmitteln erlaubt die Gefrierfixation eine Immobilisierung von Proben in naturnahem Zustand.

Bei sämtlichen konventionellen Schnellgefrieremethoden limitiert die Wärmeleitfähigkeit der Objekte die Dicke der ohne sichtbare Eiskristalle einfrierbaren Schichten auf ca. 20 µm.

Das Gefrierverhalten der Objekte kann chemisch durch Frostschutzmittel oder physikalisch durch hohen hydrostatischen Druck beeinflusst werden.

Die Hochdruckgefriermaschine HPM 010 ermöglicht das Einfrieren von Suspensionen oder Geweben bei 2100 bar. Durch diesen hohen Druck wird der Schmelzpunkt des Wassers von 0°C auf -22°C erniedrigt, die Unterkühlbarkeit des Wassers in flüssigem Zustand von -40°C auf -90°C gesenkt.

Diese Beeinflussung, zusammen mit einer bis zu 1500mal grösseren Viskosität des Wassers, behindert das Eiskristallwachstum, so dass erstmals Proben bis zu einer Dicke von 500 µm einwandfrei eingefroren werden können.

Die von der Balzers Union hergestellte Hochdruckgefriermaschine HPM 010 erweitert somit die Gefrierfixationstechnik für den Einsatz z. B. in der Gefrierätzung oder für die Dünnschnitt-Transmissions-Elektronenmikroskopie.

► Balzers Union AG, FL-9496 Balzers, Tel.: (075) 419 22, Telex: 77983.

Leserdienst 65



Mikroprozessor-Taschen-pH-Meter mit Eichautomatik

Laborpräzision im Taschenformat – einfachste Handhabung durch automatische Eichung, das ist die Grundidee der neuen µP-Taschen-pH-Meter-Generations von WTW.

Das Modell pH 96 ist ein hochpräzises pH/mV-Messgerät mit zusätzlicher Temperaturmessung und automatischer Temperaturkompensation. Für die Aufzeichnung von Messdaten ist es serienmässig mit einem Schreiberanschluss ausgestattet. Es arbeitet mit einem maskenprogrammierten Einchip-Mikroprozessor und bietet damit sehr viel Präzision und Bedienkomfort – und das auf engstem Raum.



Parenthetische Anmerkung

An der Pressekonferenz am 20. Januar 1987 in Bern, welche der Erläuterung des Thesenpapiers diente, wies der Kommissionspräsident noch auf einige weitere Zusammenhänge hin.

Es gibt auf der Welt *acht forschungsin-tensive Länder*: Bundesrepublik Deutschland, Frankreich, Grossbritannien, Japan, Niederlande, Schweden, Schweiz, USA. Es sind jene Länder, die mehr als 2 Prozent ihres Bruttosozialprodukts für Forschung und Entwicklung ausgeben. Die Schweiz befindet sich also unter den Industriestaaten in einer engen Elite. Den hohen Aufwendungen stehen aber auch wertvolle Ergebnisse gegenüber: Seit 1975 sind vier Nobel-Preise in die Schweiz gegangen, was gemessen an der Bevölkerungszahl unser Land in die zwei oder drei vordersten Ränge hebt.

Zu unseren ausgeprägten Stärken gehört die biomedizinische Forschung; dazu rechnet man neue Heilmittel, neue Therapien, Biochemie, Molekularbiologie. Nach einer OECD-Statistik steht die Schweiz mit ihren Aufwendungen für die biomedizinische Forschung pro Kopf der Bevölkerung mit grossem Abstand an der Spitze aller Länder. Diese Aufwendungen werden einerseits an unseren Hochschulen, andererseits in der forschenden chemischen Industrie getätigt.

Ein Fragenkreis, der die Öffentlichkeit beschäftigt, ist die *Technikakzeptanz unter den jungen Menschen*. Während mindestens eines Jahrzehnts beobachtete man bei der jungen Generation eine Skepsis gegenüber den Errungenschaften der Technik, oft sogar eine Ablehnung jeden technischen Fortschritts. Eine der sichtbaren Auswirkungen dieser Haltung war die Wahl der Studienrichtungen: Während die Zahl der Studenten insgesamt stark zunahm, blieb die Zahl jener jungen Leute, die sich dem Ingenieurberuf und der Chemie zuwandten, konstant, das heisst ihr Anteil ging zurück. Hier stehen wir inmitten einer Wende. Die Schweizerische Akademie der Technischen Wissenschaften hat kürzlich einen Bericht mit dem Titel «Technikakzeptanz» vorgelegt, in dem überzeugend dargelegt ist, dass die Menschen im Schulalter heute für die Technik mehr Verständnis und dementsprechend mehr Interesse haben. Manches deutet darauf hin, dass sich dieser Trend fortsetzen wird. Diesem Vorgang kommt gesamtwirtschaftliche Bedeutung zu; denn gut ausgebildete junge Chemiker und Ingenieure in genügender Zahl sind eine unerlässliche Voraussetzung für die Verwirklichung von innovativen unternehmerischen Ideen.

A. P. Speiser

(A. P. Speiser,
Präsident der Kommission des
Vororts für Wissenschaft und Forschung)

Mehrfach ungesättigte Kohlenwasserstoff-Verbindungen als Synthesebausteine: Elektronenreiche Heptafulvene**

Jörg Daub*

Elektronenreiche Heptafulvene, das heisst Methylencycloheptatriene mit elektronenreichen Substituenten an der exocyclischen Doppelbindung, sind gut handhabbare Synthesebausteine für Siebenringverbindungen. Ihre Chemie führt in das mechanistische Grenzgebiet von Einелеktron-Transfer (SET)-Reaktionen und synchroner oder nicht-synchroner Reaktionsabläufe. Die präparative Bedeutung reicht vom gezielten Aufbau mehrfach substituierter Cycloheptatriene und Hydroazulene bis zur Synthese neuer Azulene. Durch spezielle Reaktionssteuerung sollte die Stereoselektivität der Umsetzungen noch verbessert werden können. – HMO-Betrachtungen der elektronenreichen Heptafulvene zeigen eine strukturspezifische Annäherung der Energien der Grenzorbitale, deren Konsequenzen in dieser Übersicht diskutiert werden.

1. Einleitung

Konjugierte Polyene als Synthesebausteine? Dieser Verwendungsmöglichkeit sind bei mehrfach ungesättigten Verbindungen durch die Stabilitätsminderung Grenzen gesetzt. Das Handicap betrifft sowohl lineare als auch cyclische Verbindungen und solche mit gekreuzt konjugiertem π -System^[2].

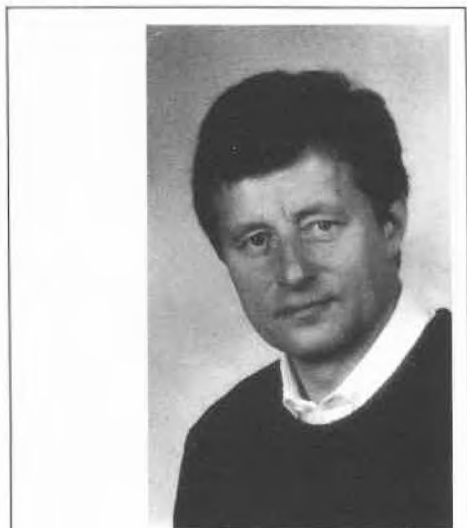
Aus der MO-Theorie folgt: Ein Mehr konjugierter Doppelbindungen bewirkt im allgemeinen ein Absenken der Energie des tiefsten unbesetzten und ein Anheben derjenigen des höchsten besetzten Molekülorbitals (LUMO bzw. HOMO). Die Energiedifferenz zwischen HOMO und LUMO wird

in allen Fällen kleiner. Als Konsequenz sollte sich nach dieser Näherungsbetrachtung der Angriff für Nucleophile und für Elektrophile beschleunigen. Mechanistische Alternativen, die wiederum jeweils die Chemo-, Regio- und Stereoselektivitäten unterschiedlich beeinflussen können, kommen hinzu. So kann eine Reaktion via Einелеktron-Transfer (SET), also über paramagnetische Zwischenstufen, ablaufen oder nicht^[3]. Auch dies sollte mit dem elektronischen Aufbau der Verbindungen korrelierbar sein.

Wir haben vor einigen Jahren mit einer systematischen Untersuchung begonnen, um mehr Informationen über den Zusammenhang: Elektronenstruktur – Molekülgeometrie – physikalische Eigenschaften und chemisches Verhalten bei mehrfach ungesättigten Verbindungen zu erhalten. Durch ausgewählte Substituenten sollte an dafür besonders geeigneten Molekülen die für die Erfassung der Effekte notwendige Störung der elektronischen Verhältnisse hervorgerufen werden. Es wurde angenommen, dass bei den kreuzkonjugierten Fulvenen mit besonders hohen Substituenteneffekten zu rechnen sei^[4a]. Dieser For-

* Korrespondenz: Prof. Dr. J. Daub
Institut für Organische Chemie
Universität Regensburg
Universitätsstrasse 31 – Postfach
D-8400 Regensburg
(Bundesrepublik Deutschland)

** Fulvene mit inverser Ringpolarisation, 22. Mitteilung. Die in diesem Fortschrittsbericht beschriebenen Untersuchungen wurden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Stiftung Volkswagenwerk gefördert. – 21. Mitteilung: siehe Ref.^[1].

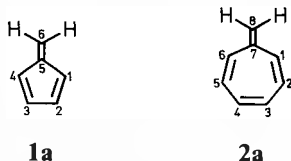


Jörg Daub: Geboren 1940 in Lauffen/Neckar. Chemiestudium an der Universität Stuttgart; Promotion 1966. Post-Doc-Aufenthalt an der Princeton University (USA) 1967/68; Habilitation an der Universität Stuttgart 1973, Thema: Valenzisomerisierungen. Seit 1973 Professor an der Universität Regensburg; Gastprofessor an der University of Utah, Salt Lake City (USA) 1981. Forschungsinteressen: Verbindungen und Molekülkomplexe mit Elektronentransfereigenschaften, Elektronentransfer-Reaktionen (Vorkommen, Mechanismen und Anwendung für Synthesen), Photochromie (Thermochromie), Organische Materialien.

schungsbericht gibt einen Überblick über den jetzigen Stand der Untersuchungen, unter besonderer Berücksichtigung der Heptafulvene^[4b].

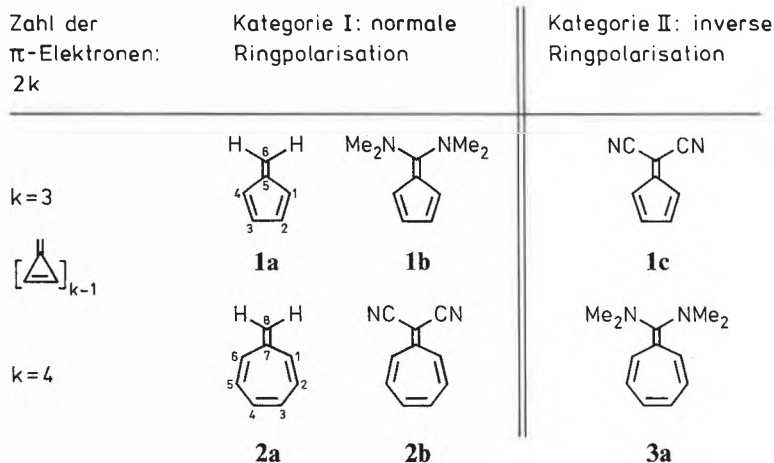
2. Elektronenstruktur – Substituenteneffekte – Klassifizierung

Obwohl die Theorie Fulvene als Nichtaromaten mit lokalisierten Einfach- und Doppelbindungen ausweist und auch spektroskopische Messungen sowie Strukturuntersuchungen zum gleichen Ergebnis kommen^[5], waren chemische Untersuchungen der Fulvene von anderen Bewertungen geleitet: Die Stabilität von an C-6 donorsubstituierten Pentafulvenen und von an C-8 acceptorsubstituierten Heptafulvenen im Vergleich zu den Stammkohlenwasserstoffen **1a** und **2a** wurde als Indiz



für «Aromatizität» aufgefasst^[6]. Die VB-Methode unterstützte diese Interpretation, beteiligen sich doch mesomere Grenzstrukturen mit Elektronensextett im Ring am Grundzustand. Chemische und auch physikalische Untersuchungen beschränkten sich daher ausschliesslich auf Verbindungen mit stabilitätsgerechtem Substitutionsmuster^[7]; diese gehören in der hier gewählten Einteilung zu den Fulvenen mit normaler Ringpolarisation (Kategorie I,

Schema 1. Fulvene mit normaler und inverser Ringpolarisation.



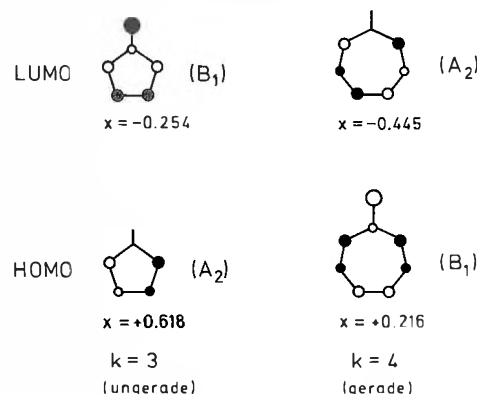
vgl. Schema 1): Beispiele sind Pentafulven (**1a**)^[8] und 6,6-Bis(dimethylamino)pentafulven (**1b**)^[9] sowie Heptafulven (**2a**)^[10] und 8,8-Dicyanheptafulven (**2b**)^[11].

Für eine Bewertung des Einflusses von Substituenten auf die Eigenschaften der Fulvene fehlten die Verbindungen mit vermeintlich destabilisierenden Substituenten am exocyclischen Kohlenstoffatom, beispielsweise 6,6-Dicyanpentafulven (**1c**)^[12] und 8,8-Bis(dimethylamino)heptafulven (**3a**)^[13,14].

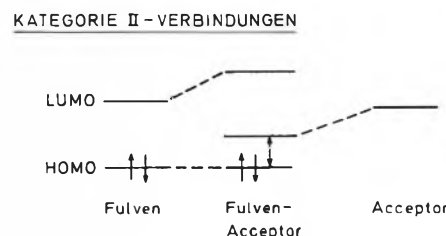
Die MO-Theorie unter Verwendung der Hückel-Näherung gibt für die in Schema 1 gezeigte Klassifizierung eine weitergehende Beschreibung. Fulvene haben, planare Struktur vorausgesetzt, C_{2v} -Symmetrie. Im Rahmen der Hückel-Näherung weisen die beiden Grenzorbitale der neutralen Moleküle entweder A_2 - oder B_1 -Symmetrie auf, wobei die Zuordnung von der Zahl der π -Zentren abhängt (Schema 2). Bei gerader Zahl von Doppelbindungen ($k = 2n$), wie beispielsweise in **2a**, gehört das HOMO zur Symmetriegruppe B_1 ; A_2 ist der Symmetrietyp für das HOMO bei Verbindungen mit $k = 2n + 1$. Dies hat Konsequenzen für die Hückel-Koeffizienten der Kohlenstoffatome der exocyclischen Doppelbindung. Diese sind gleich Null, sowohl im HOMO des Pentafulvens **1a** (und aller Verbindungen mit $k = 2, 4, 6 \dots$) als auch im LUMO des Heptafulvens **2a** (und aller Verbindungen mit $k = 1, 3, 5 \dots$). Hingegen haben die Hückel-Koeffizienten der entsprechenden Atomorbitale beim LUMO des Pentafulvens und beim HOMO des Heptafulvens Werte grösser Null, wobei der Koeffizient des exocyclischen Kohlenstoffatoms stets relativ grösser ist. Substituenten am exocyclischen Kohlenstoffatom müssen bei diesem Strukturtyp einen prägenden Einfluss auf die elektronischen Verhältnisse ausüben.

Mit der Störungstheorie 2. Ordnung ergeben sich demnach zwei von der Art der Substituenten abhängige Wechselwirkungsdiagramme: Für Verbindungen mit ungerader Laufzahl k ist dies in Schema 3 und für Verbindungen mit gerader Laufzahl in Schema 4 dargestellt.

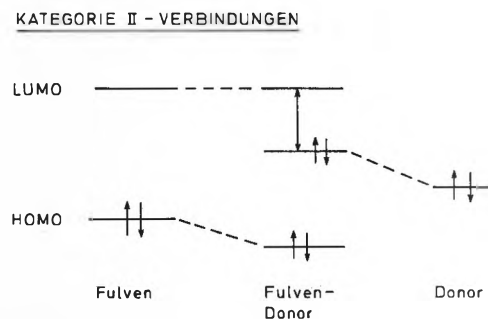
Schema 2. Grenzorbitale der Fulvene (x : Eigenwert-Koeffizient).



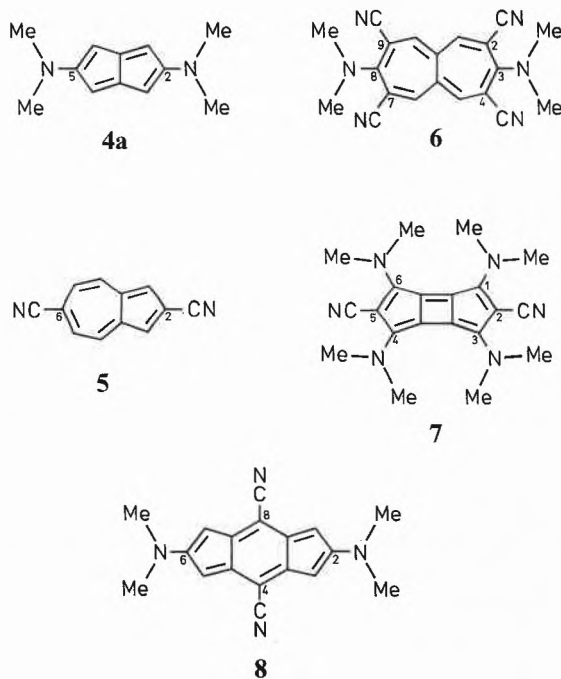
Schema 3. Absenkung der Orbitalenergie des LUMO bei Fulvenen mit $k = 2n + 1$.



Schema 4. Anhebung der Orbitalenergie des HOMO bei Fulvenen mit $k = 2n$.



Schema 5. Verringerung der Differenz der Grenzorbitalenergien durch gezieltes Substitutionsmuster (Verbindungen der Kategorie II).



Die Pentafulvene sollten also mit Acceptor-Substituenten an C-6 verstärkte Acceptor-eigenschaften aufweisen und die Heptafulvene mit Donor-Substituenten an C-8 entsprechend stärkeren Donorcharakter. Bei ausschliesslicher Berücksichtigung der Hückel-Näherung zeigt sich überdies, dass die Verminderung der Energielücke zwischen dem höchsten besetzten und dem tiefsten unbesetzten Molekülorbital ein gemeinsames Merkmal der Fulvene der Kategorie II (Fulvene mit inverser Ringpolarisation, vgl. Schema 1) ist.

Andere Verbindungen können in diese Klassifizierung einbezogen werden. So lassen sich die Betrachtungen über die Fulvene mit inverser Ringpolarisation auf das Pentalen **4a**, das Azulen **5**, das Heptalen **6** sowie auf die tricyclischen Verbindungen **7** und **8** mit dem jeweils angegebenen Substitutionsmuster übertragen (Schema 5): Die Zentren C-2 und C-5 in **4a**, C-3 und C-8 in **6**, C-1, C-3, C-4 und C-6 in **7**, sowie C-2 und C-6 in **8** haben Koeffizienten gleich Null im LUMO und mit einem Wert verschieden von Null im HOMO. Das Umgekehrte trifft zu für C-2 und C-6 in **5**, C-2, C-4, C-7 und C-9 in **6**, C-2 und C-5 in **7**, sowie C-4 und C-8 in **8**. Durch das in Schema 5 angegebene Substitutionsmuster ist bei **4a** mit einer deutlichen Erhöhung der Donorstärke und bei **5** mit einer Erhöhung der Acceptorstärke zu rechnen. Bei allen Verbindungen wird durch die Substituenten im Rahmen der Hückel-Näherung die Energielücke zwischen den Grenzorbitalen verringert.

Einige experimentelle Daten sollen im folgenden zeigen, wie sich die hier vorgenommene Klassifizierung in den chemischen und physikalischen Eigenschaften ausdrückt.

3. Physikalische und spektroskopische Eigenschaften im Vergleich

Die Änderungen der Ladungsdichteverteilung beim Übergang von +M- zu -M-Substituenten sind aus den chemischen Verschiebungen der Kohlenstoffatome der exocyclischen Doppelbindung ersichtlich. In der Dicyanverbindung **2b** ist wie auch bei der unsubstituierten Stammverbindung C-7 im Vergleich zu C-8 tiefelfvershoben, beim 8,8-Bis(dimethylamino)-Derivat **3a** dagegen ist wie bei allen anderen Heptafulvenen mit Donorgruppen an C-8 die Resonanz von C-7 im Vergleich zu C-8 hochfeldvershoben (Tabelle 1). Die über die Ring-C-Atome gemittelte chemische Verschiebung weist ebenfalls auf die höhere Elektronendichte in **3a** beim Vergleich mit **2a** und **2b** hin^[14,15].

Die bisher bekannten Strukturanalysen an Heptafulvenen ermöglichen einen Vergleich der Bindungslängen von CC-Einfach- und Doppelbindungen in Abhängigkeit von den Substituenten an C-8. Vier Beispiele sind in Tabelle 2 aufgeführt: Heptafulven (**2a**), 8,8-Dicyanheptafulven (**2b**), 8-(2,2-Dicyan-1-*p*-methoxyphenyl-vinyl)-

Tabelle 1. Chemische Verschiebungen der Kohlenstoffatome C-7 und C-8 der exocyclischen Doppelbindung in den Heptafulvenen **2a**, **2b** und **3a**.

	Chemische Verschiebung $\delta(^{13}\text{C})$		
	3a	2a	2b
C-7	105.7	146.6	164.2
C-8	151.5	111.9	68.2
$\Delta\delta^{[a]}$	-45.8	+34.7	+96.0
$\bar{\delta}^{[b]}$	126.8	134.1	141.2

^[a] $\Delta\delta = \delta(\text{C-7}) - \delta(\text{C-8})$ in ppm.

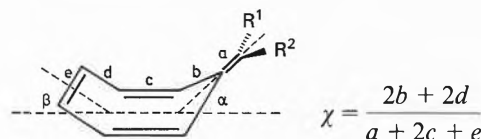
^[b] $\bar{\delta}$ (mittlere chemische Verschiebung der Ringkohlenstoffatome C-1 bis C-7)

$$\bar{\delta} = \frac{\sum_{i=1}^7 \delta(\text{C-n})}{n-1} = \frac{\sum_{i=1}^7 \delta(\text{C-n})}{7}$$

Tabelle 2. Doppel- und Einfachbindungen des Kohlenstoffgrundgerüsts von Heptafulvenen im Vergleich.

	Mittlere Bindungslängen:		χ
	\bar{s} = Einfachbindungen	\bar{d} = Doppelbindungen	
2b ^[22]	$\bar{s} = 1.4365$	$\bar{d} = 1.3598$	1.0564
9 ^[23]	$\bar{s} = 1.4123$	$\bar{d} = 1.3365$	1.0567
2a ^[16]	$\bar{s} = 1.460$	$\bar{d} = 1.3535$	1.0787
10a ^[24]	$\bar{s} = 1.4571$	$\bar{d} = 1.3480$	1.0810

heptafulven (**9**) und 8-Dimethylamino-8-lithiumoxyheptafulven (**10a**)^[16,20,22-24]. Für **2b**, **9** und **10a** liegen Röntgen-Strukturanalysen vor, die Molekülstruktur des Kohlenwasserstoffs **2a** wurde durch Mikrowellenspektroskopie bestimmt. Die Verhältnisse der Längen von Einfach- und Doppelbindungen werden durch die Konstante χ ausgedrückt, wobei χ jeweils dem Quotient aus mittlerer Einfachbindungs-länge dividiert durch die mittlere Doppelbindungs-länge entspricht. Ausschliesslich die Bindungen im Heptafulven-Grundgerüst werden für die Berechnungen dabei berücksichtigt.



	R ¹	R ²
9	H	C(<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄)=C(CN) ₂
10a	NMe ₂	O-LiLi ₃

Heptafulvene mit elektronenziehenden Substituenten an C-8 haben kleinere χ -Werte als die Verbindungen mit elektronenschiebenden Substituenten. Die χ -Werte steigen in der Reihenfolge **2b** \approx **9** < **2a** < **10a**. Die Erhöhung der Elektronendichte im Ring ist demnach mit einer Zunahme der Bindungsalternanz oder mit zunehmender Bindungsalternanz verbunden. Mit verstärkter Bindungsalternanz geht das Ausweichen in die Nichtplanarität einher: Die 8,8-Dicyanverbindung **2b** ist planar, **10a** dagegen liegt – wie die Angaben für α und β zeigen – in einer Boot-Konformation vor: 8,8-Dicyanheptafulven **2b**: $\alpha = 2.6^\circ$, $\beta = 1.8^\circ$; Vinylheptafulven **9**: $\alpha \approx \beta \approx 0^\circ$; Lithiumenolat **10a**: $\alpha = 14.8^\circ$ (20.8°), $\beta = 12.6^\circ$ (17.9°)^[22-24].

In diese Betrachtungen können die Befunde an 1,3-Bis(dimethylamino)pentalen (**4b**) einbezogen werden. Die Röntgen-Strukturanalyse von **4b** ergibt eine starke Abnahme der im unsubstituierten Molekül vorhandenen Bindungsalternanz^[25]. Dies wurde einerseits als Zunahme des aromatischen Charakters gedeutet^[25]. Nach Berechnungen kann dieses Phänomen auch durch den sogenannten sekundären Jahn-Teller-Effekt erklärt werden, d.h. durch die Beteiligung von Interaktionen besetzter und unbesetzter Molekülorbitale am Grundzustand^[26,27].

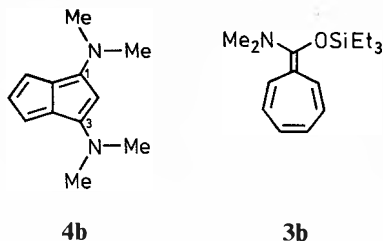
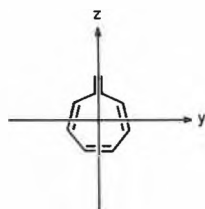


Tabelle 3. Elektronenspektren der Heptafulvene **2a**, **2b** und **3b**.

	2a ^[a]	2b ^[b]	3b ^[c]
λ_{\max} (lg ϵ)	209 (4.52)	225 (3.95)	235 (4.25)
	244 (4.15)	255 (4.05)	
	279 (4.17)	382 (4.35)	306 (4.35)
	400 (2.67)	398 (4.27)	437 (2.55)
	423 (2.67)		

^[a] In Cyclohexan, Ausschnitt^[10c]; ^[b] in Methanol^[11, 45b]; ^[c] in Tetrahydrofuran, -60°C, die lg ϵ -Werte sind dem Spektrum in Cyclohexan entnommen^[14, 43c].

Die Elektronenspektren der Heptafulvene zeigen ebenfalls den Einfluss der Substituenten an C-8 auf die Lage der einzelnen Übergänge. In Tabelle 3 sind die Absorptionsspektren der Verbindungen **2a**, **2b** und **3b** aufgelistet. Das unsubstituierte Heptafulven **2a** weist drei Bandengruppen auf. Die längstwellige Bande ($\lambda_{\max} = 423$ nm) hat den kleinsten Extinktionskoeffizienten. Nach Berechnungen ist dem längstwelligsten Übergang vorwiegend der HOMO-LUMO-Übergang (1B_2) mit Polarisierung in Richtung der y-Achse zuzuordnen^[17, 18, 28]. Bei kürzeren Wellenlängen tritt eine Bande mit $\lambda_{\max} = 279$ nm und deutlich grösserem Extinktionskoeffizienten auf. Diese Bande entspricht einem Übergang, der in Richtung der z-Achse (1A_1) polarisiert ist. Weitere intensitätsstarke Banden schliessen sich zu kürzeren Wellenlängen an.



Die längstwellige Bande im Elektronenspektrum von **3b** ist mit $\lambda_{\max} = 437$ nm im Vergleich zu **2a** um 14 nm bathochrom verschoben. Charakteristisch für diese Bande ist wiederum die niedrige Intensität. Weitere intensitätsschwache und breite Banden reichen bis über 620 nm; sie könnten mit Assoziationsphänomenen zusammenhängen. Die kürzerwelligeren Banden von **3b** liegen bei $\lambda_{\max} = 306$ und 235 nm^[43c]. Teilweise aus der Reihe fällt die Verbindung **2b**: Im langwelligen Bereich ist eine starke Bande ($\lambda_{\max} = 382$ nm) zu beobachten, deren Übergangsmoment somit nach der langen Achse (z-Achse) gerichtet sein muss. Offensichtlich wird bei diesem Übergang Elektronendichte vom Ring zum

exocyclischen Kohlenstoffatom verschoben. Die Schulter bei 398 nm im Spektrum von **2b** kann dem Übergang mit HOMO-LUMO-Anteil zugeordnet werden. Dies weist sodann auf die, wenn auch geringfügige, Verminderung der Energielücke in **2a** und **3b** im Vergleich zu **2b** hin. Die Substituenten an C-8 bewirken wie erwartet eine deutliche bathochrome Verschiebung für den Übergang mit 1A_1 -Symmetrie: **2a** 279 nm, **3b** 306 nm, **2b** 382 nm.

Zusammenfassend lässt sich aus den Elektronenspektren die Schlussfolgerung ziehen: Die Substituenten an C-8 haben einen zwar kleinen, aber signifikanten Einfluss auf die längstwellige Bande der Heptafulvene. Die Differenzen der Absorptionsmaxima (**2b/2a**: $\Delta\lambda_{\max} = 25$ nm; **2a/3b**: $\Delta\lambda_{\max} = 14$ nm) lassen auf eine Verminderung der Differenz der Grenzorbitalenergien beim Gang von den Heptafulvenen mit normaler Ringpolarisation (Kategorie I) zu den Verbindungen mit inverser

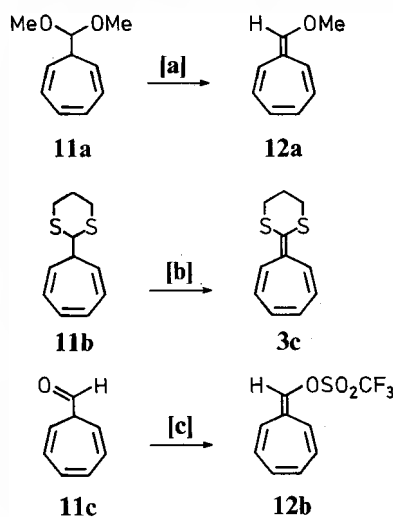
Ringpolarisation (Kategorie II) schliessen. Die gefundenen Substituenteneffekte werden als Hinweis für die Bildung bootförmiger Siebenringe bei den elektronenreichen Heptafulvenen gewertet.

4. Herstellung und Stabilität elektronenreicher Heptafulvene

Die vereinfachte Vorstellung, dass bei elektronenreichen Heptafulvenen mit der Erhöhung der Elektronendichte im Siebenring die magische Zahl von 8 π -Elektronen annähernd erreicht wird, fände durch thermische Instabilität eine Bestätigung. Dies ist nicht der Fall. Im Vergleich zum unsubstituierten Heptafulven **2a** sind die Verbindungen mit Acceptor-Substituenten an C-8 wie auch die entsprechenden Verbindungen mit Donor-Substituenten deutlich stabiler. Beispielsweise kann **3b** bis über 160°C erhitzt werden, ohne dass Zersetzung eintritt. Schwierigkeiten bei der Herstellung der elektronenreichen Heptafulvene bereiten die kinetischen Stabilitäten von Vor- oder Zwischenstufen. Cycloheptatriene mit einem starken Acceptor-Substituenten an C-7 erfahren Ringverengung zu Benzolderivaten und dürfen deshalb als Zwischenstufen bei der Synthese nicht durchlaufen werden^[29].

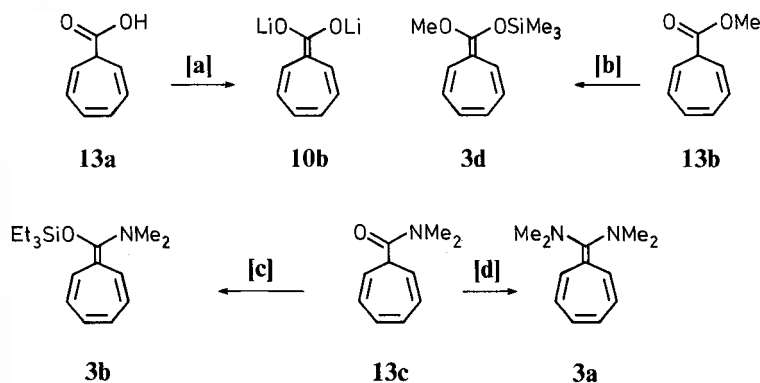
Als Ausgangsverbindungen für die Herstellung der elektronenreichen Heptafulvene eignen sich Cycloheptatrien-Derivate auf der Oxidationsstufe der Aldehyde oder der Carbonsäuren^[14, 30]. Ausgehend vom Acetal **11a**^[14, 30c] bzw. dem Thioacetal **11b**^[14, 30a] wurden **3c** und **12a** in guten Ausbeuten erhalten. Aldehyd **11c** ist chemisch labil^[31] und für synthetische Zwecke wenig geeignet, deshalb konnte das Trifluormethansulfonat (Triflat) **12b** auch nur in geringer Ausbeute erzeugt werden (Schema 6); die Isolierung von **12b** ist bisher nicht gelungen^[32]. Die Herstellung der Keten-Derivate **3a**, **3b**, **3d** und **10b** aus den Cycloheptatrien-Derivaten **13** ist nach den in Schema 7 angegebenen Verfahren durchweg mit guten Ausbeuten möglich^[50].

Schema 6. Synthese der elektronenreichen Heptafulvene **3c**, **12a** und **12b**.



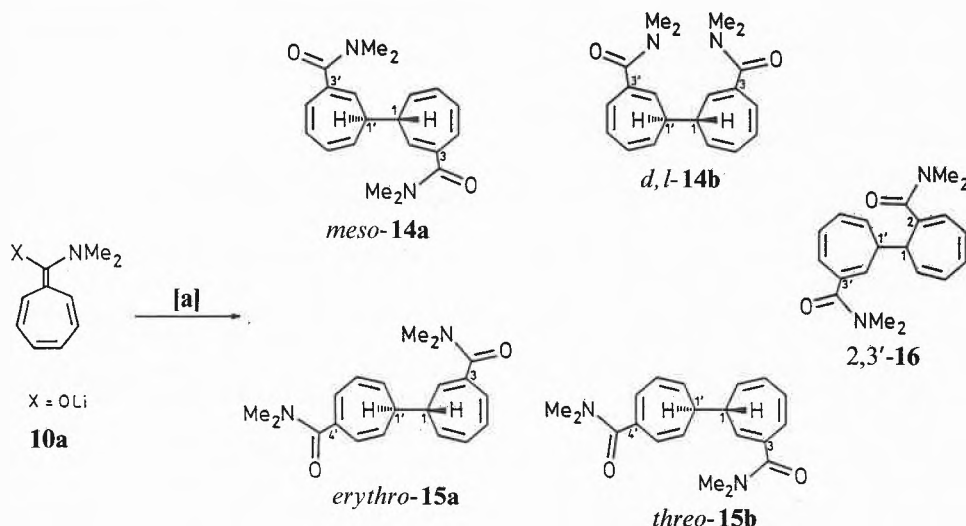
^[a] LiN(*i*-Pr)₂, THF. ^[b] 1) Thermolyse; 2) Ph₃C⁺BF₄⁻; 3) NEt₃. ^[c] 1) KH, DME; 2) Bis(trifluormethansulfonsäure)anilid.

Schema 7. Synthese der elektronenreichen Heptafulvene **3a**, **3b**, **3d** und **10b**.



^[a] *n*-BuLi, THF. ^[b] 1) LiN(*i*-Pr)₂, THF; 2) ClSiMe₃. ^[c] 1) LiN(*i*-Pr)₂, THF; 2) Ti(NMe₂)₄.

Schema 8. Oxidative Dimerisierung von Lithium-8-(*N,N*-dimethylamino)heptafulven-8-olat (**10a**).



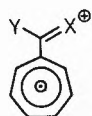
[a] I₂, THF; Rohausbeute 100%; Isomerenverhältnisse: **14a**:**14b**:**15(a + b)**:**16** = 22.5:19.5:45:10.

5. Das Reaktionsverhalten

Die Umpolung des π -Systems, die dennoch vorhandene thermodynamische Stabilität und die zu erwartende Reaktivität gegenüber elektrophilen Agentien empfehlen die elektronenreichen Heptafulvene als Synthesebausteine in der Siebenringchemie. Reaktionswege führen zu mehrfach substituierten Cycloheptatrienen, zu Vinylheptafulvenen, zu Hydroazulen und zu Azulenen. Die folgenden Beispiele sollen den Anwendungsbereich abstecken: Stereochemisch spezifisch funktionalisierte Hydroazulene und Norcaranderivate^[33], neue photochrome und thermochrome Siebenringverbindungen^[34], disubstituierte Bicycloheptatriene^[35], mehrfach substituierte Azulene und Heteroazulene^[36], Elektronentransfer-Moleküle mit nichtalternerender Topologie und Chinon-Teilstrukturen^[37], Diphenochinone mit Azulen-Teilstrukturen^[38] und chirale Bischinone^[39].

Im folgenden ist der Zusammenhang zwischen dem Substitutionsmuster der Verbindungen und dem Reaktionsverhalten exemplarisch dargestellt.

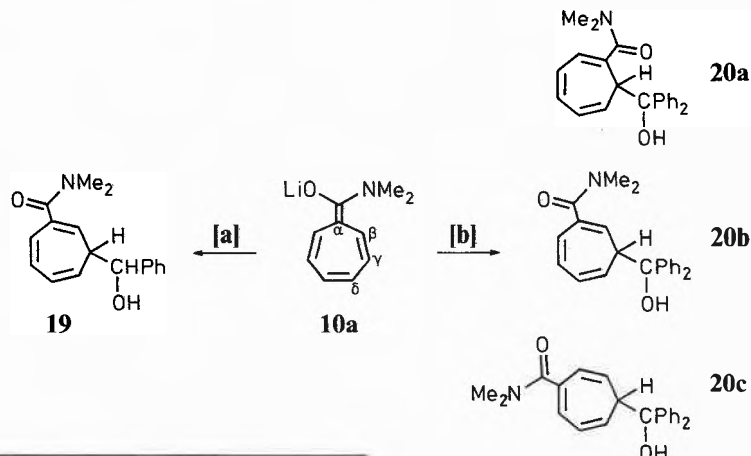
Lithium-8-(*N,N*-dimethylamino)heptafulven-8-olat (**10a**) und 8-Methoxyheptafulven (**12a**) reagieren mit Iod auf unterschiedliche Weise: Aus **12a** entstehen höhermolekulare Produkte durch Polymerisation von **12a**, während **10a** ein Gemisch der stereoisomeren und konstitutionsisomeren Bicycloheptatriene **14–16** ergibt (Schema 8). Zwischenstufe bei der Bildung von **14–16** ist das Radikalkation **17a**.



17	X	Y
a	NMe ₂	O-LiL ₃
b	OMe	H

Ein persistentes Radikal-Kation vergleichbarer Struktur wurde durch Oxidation von 12,12-Bis(dimethylamino)dibenzo[*a,e*]heptafulven hergestellt und ESR-spektroskopisch identifiziert. Die Anellierung der beiden Benzolringe erschwert in diesem Fall die Dimerisierung als Folgereaktion^[40]. Die Bildung von **14–16** aus **10a** und polymerer Verbindungen aus **12a** wirft die Frage nach dem Reaktionsverhalten der primär entstehenden Radikalkationen auf. In erster Näherung kann die unterschiedliche Chemo-selektivität mit den Stabilitäten dieser Zwischenstufen in Zusammenhang gebracht werden. **10a** hat aufgrund seines hochliegenden HOMO die grössere Tendenz zur Abgabe eines Elektrons und dann auch die bessere Stabilisierung der positiven Ladung und damit des Radikalkations **17a**. Eine Folgereaktion

Schema 9. Reaktionen von Amidienolat **10a** mit Benzaldehyd (**18a**) und mit Benzophenon (**18b**).

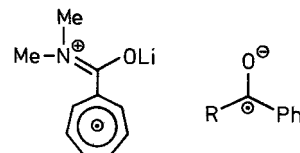


[a] Benzaldehyd **18a**, THF. [b] Benzophenon **18b**, THF.

mit einem zweiten Radikalkation oder mit **10a** und anschließende Übertragung eines Elektrons unter Bildung von **14–16** wird dadurch möglich. Das aus **12a** entstehende Radikalkation **17b** ist reaktiver und verbindet sich direkt mit **12a**, wobei die Bildung höhermolekularer Produkte eingeleitet wird^[41].

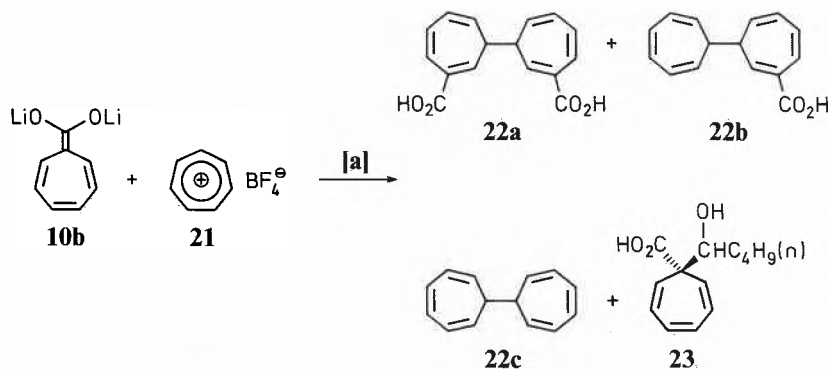
Bei den Umsetzungen der Tetraenolate **10** mit Carbonylverbindungen ist das unterschiedliche Reaktionsverhalten von **10a** mit Benzaldehyd (**18a**) und mit Benzophenon (**18b**) besonders aufschlussreich (Schema 9)^[42]. C-C-Verknüpfungen sind an den α -, β -, γ - und δ -Positionen möglich^[43]. Benzaldehyd reagiert mit dem Heptafulvenolat ausschliesslich an C-2 (γ -Produkt); die beiden Stereoisomere **19** entstehen im Verhältnis 65:35. Bei der Umsetzung von **10a** mit Benzophenon werden drei Regioisomere (**20a**, **20b** und **20c**) gebildet. Das regiochemische Verhalten ist also dem bei der oxidativen Dimerisierung von **10a** ähnlich. Demnach sollte die Reaktion von **10a** mit Benzophenon über ein Radikalenpaar nach einem SET-Mechanismus ablaufen. Dieses Radikalenpaar wird erwartungsgemäss besser stabilisiert bei der Reaktion von Benzophenon im Vergleich zu der Reaktion von Benzaldehyd (Schema 10)^[44,51].

Schema 10



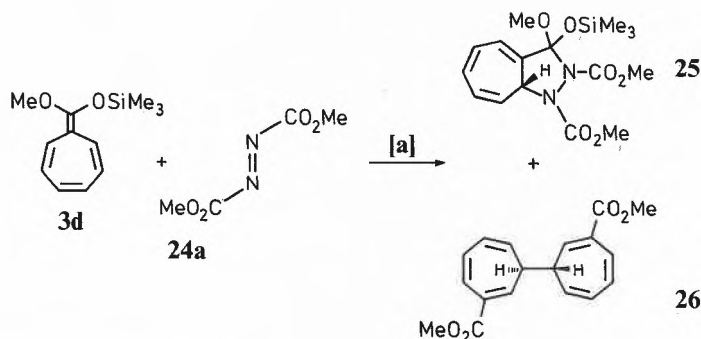
Umsetzungen der Heptafulvenolate mit Alkylhalogeniden oder Epoxiden führen durchweg zur Reaktion an der α -Position^[45]. Anders die Umsetzung von Dilithium-heptafulven-8,8-diolat (**10b**) mit Tropylium-tetrafluoroborat (**21**): In diesem Fall entsteht ein Produktgemisch, das wiederum auf die intermediäre Bildung von Radikalspezies hindeutet (Schema 11)^[43]. Im ersten Reaktionsschritt bildet

Schema 11. Umsetzung von Dilithium-heptafulven-8,8-diolat (**10b**) mit Tropylium-tetrafluorborat (**21**).



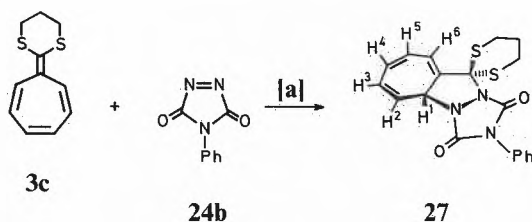
[a] In DMF, -78°C ; Gesamtausbeute 90%; die Produkte entstehen in den Verhältnissen **22a**:**22b**:**22c**:**23** = 1.5:4.3:1:2.3.

Schema 12. Reaktion von 8-Methoxy-8-trimethylsiloxyheptafulven (**3d**) mit Azodicarbonsäuredimethylester (**24a**).



[a] In 1,2-Dichlorethan, Raumtemperatur.

Schema 13. [8 + 2]-Cycloaddition von 8,8-(Trimethylendithio)heptafulven (**3c**) mit 4-Phenyltriazolindion (**24b**).



[a] In Dichlormethan, -65°C .

sich nach einem SET-Mechanismus ein Cycloheptatrienyl-Radikal und das Radikal-Kation von **10b**. Die sich anschließende C-C-Verknüpfung führt zu **22a-c** (Schema 11). Unter den gewählten Reaktionsbedingungen entsteht ausserdem die

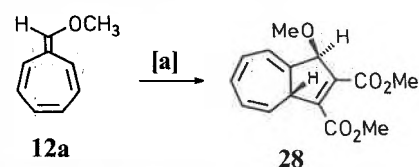
Hydroxycarbonsäure **23** als Folgeprodukt der Umsetzung von **10b** mit Butyraldehyd, welcher in einer vorgelagerten Reaktion aus Dimethylformamid (DMF) und Butyllithium gebildet wird^[46]. **23** existiert bei Raumtemperatur im schnell äquilibrieren-

den Gleichgewicht zwischen dem Cycloheptatrien- und dem Norcaradien-Valenzisomer^[43a,47].

Untersuchungen des Zusammenhangs von Substituenten an C-8 der Heptafulvene und deren Reaktion mit Dienophilen ergeben:

- 1. Cycloadditionsreaktionen mit elektrophilen Dienophilen ausreichender Reaktivität erfolgen nach dem [8 + 2]-Modus.
- 2. Nach einer qualitativen Abschätzung sinkt die Reaktionsgeschwindigkeit mit steigender Donorstärke der Substituenten an C-8. Bisher konnte bei Umsetzungen von Polyenophilen mit 8,8-Bis(dimethylamino)heptafulven **3a** keine [8 + 2]-Cycloaddition beobachtet werden. Dies deckt sich nur teilweise mit dem mittels Störungstheorie abgeleiteten kovalenten Term der Reaktivitätsbeeinflussung^[48], denn kleinere Unterschiede der Grenzorbitalenergien (HOMO des Heptafulvens und LUMO des Polyenophils) sollten zur Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit führen. Allerdings ergibt sich auch, dass mit steigender Donorstärke der Substituenten an C-8 der Atomorbital-Koeffizient von C-8 des HOMOs sich verringert. Der Wechselwirkungsterm wird demnach kleiner^[49].
- 3. Weitere Informationen über die Abhängigkeit des Reaktionsablaufs von den Substituenten an C-8 liefert die Umsetzung von **3d** mit Dimethylazoester **24a**. Neben dem als Hauptprodukt entstehenden Cycloaddukt **25** wird der Bicycloheptatrienyldicarbonsäureester **26** isoliert (Schema 12)^[31d,33b].
- 4. Die Umsetzung von 8,8-(Trimethylendithio)heptafulven (**3c**) mit dem Triazolindion **24b** ergibt das Tetrahydroazulen **27** in 90% Ausbeute (Schema 13)^[30a,33b].
- 5. 8-Methoxyheptafulven (**12a**) ist am vielseitigsten als 8π -Synthon verwendbar: Mit Polyenophilen werden Hydroazulene mit recht unterschiedlicher Funktionalisierung im Fünfring zugänglich. Acetylendicarbonsäuredimethylester (**24c**) reagiert mit hoher Stereoselektivität unter Bildung des Diastereomers **28** (Schema 14)^[30c,33]. Regiospezifität, und geringe Stereoselektivität werden bei der Umsetzung von **12a** mit Benzylidenmalonodinitril (**24d**) beob-

Schema 14. [8 + 2]-Cycloaddition von 8-Methoxyheptafulven (**12a**) mit Acetylendicarbonsäuredimethylester (**24c**).



[a] Acetylendicarbonsäure-dimethylester (**24c**), in Dichlormethan, Raumtemperatur.

achtet^[1,36a] (Schema 15): Es entstehen die drei Diastereomere **29a-c**. Im Gegensatz dazu reagieren Chinone mit 8-Methoxyheptafulven **12a** meist regionspezifisch unter direkter Bildung konstitutionsisomerer Acenazulendione^[37b].

Die Reaktionsweisen der elektronenreichen Heptafulvene sind in Schema 16 zusammengefasst. Die Substituenten an C-8 in den Heptafulvenen haben einen starken Einfluss auf das Reaktionsverhalten – wie bereits der grosse Hückel-Koeffizient für C-8 im höchsten besetzten Molekülorbital des unsubstituierten Kohlenwasserstoffs **2** signalisiert. Im Falle starker Donor-Substituenten, d.h. bei Verbindungen mit energetisch hochliegendem HOMO, erfolgt die Produktbildung über die durch Einelektron-Transfer entstehenden Radikal-Kationen. Die Radikal-Kationen führen zur oxidativen Dimerisierung. In Abhängigkeit vom Elektrophil können dabei ausschliesslich Dimerisierungsprodukte entstehen (wie bei der Umsetzung des Amidolats **10a** mit Iod) oder es können mehrere Reaktionswege in Konkurrenz treten (wie die unter 3. beschriebene Umsetzung zeigt). Es folgt daraus: Bei den Umsetzungen der elektronenreichen Heptafulvene weichen die Reaktionsabläufe über paramagnetische und über diamagnetische Zwischenstufen energetisch sehr wenig voneinander ab. Auf das gesamte Reaktionsverhalten passt demzufolge eine mechanistische Interpretation, deren endgültige Bestätigung zukünftigen quantitativen Untersuchungen vorbehalten bleibt:

Bevorzugter Schritt bei der Reaktion der elektronenreichen Heptafulvene mit Elektrophilen ist der Einelektron-Transfer. Die dabei entstehenden Radikal-Kationen und Radikal-Anionen verhalten sich entsprechend den bereits in den Ausgangsverbindungen vorgezeichneten und auch in den Radikal-Ionenpaaren geltenden Stabilitätsverhältnissen. In Abhängigkeit von den Donor-Substituenten und den elektrophilen Reaktionspartnern resultieren intra- oder intermolekulare Folgereaktionen. Die [8 + 2]-Cycloaddition kann als spezieller Grenzfall in dieses Konzept eingeordnet werden.

6. Ausblick

Ein wichtiges und interessantes Kriterium für die Kennzeichnung der elektronischen Verhältnisse chemischer Verbindungen ist die Energielücke zwischen den Grenzorbitalen. Insbesondere Verbindungen mit kleiner HOMO-LUMO-Differenz zeichnen sich durch aussergewöhnliche Eigenschaften aus, wie folgende Beispiele zeigen: Bei der Verminderung der HOMO-LUMO-Lücke verschiebt sich die Lichtabsorption langwellig und kann bis in den NIR-Bereich wandern. Ebenfalls wird die thermische Besetzung von Triplett-Zuständen bei kleineren Differenzen der Grenzorbitalenergien möglich. Änderungen der magnetischen und elektronischen Eigenschaften ergeben sich daraus. Charakteristisch ist auch, dass die Verringerung der

HOMO-LUMO-Lücke zu einer starken Beeinflussung von NMR-Parametern führt. Ausserdem korrelieren die Redoxpotentiale mit den Energien der Grenzorbitale, d.h. bei einer Verminderung der Eigenwertdifferenz der Grenzorbitale ist näherungsweise mit kleineren Werten für die Differenz der Redoxpotentiale ($E_{ox} - E_{red}$) zu rechnen. Dies wirkt sich auf das Gleichgewicht



zwischen den diamagnetischen und den paramagnetischen Spezies aus. Mit abnehmender Potentialdifferenz nimmt die Gleichgewichtskonstante K zu, die Ladungstrennung wird verstärkt.

Die erwähnten molekularen Eigenschaften können, auf Makromoleküle übertragen, kooperative Prozesse begünstigen und damit unkonventionelle Materialien mit aussergewöhnlichen elektrischen, optischen oder magnetischen Eigenschaften ergeben.

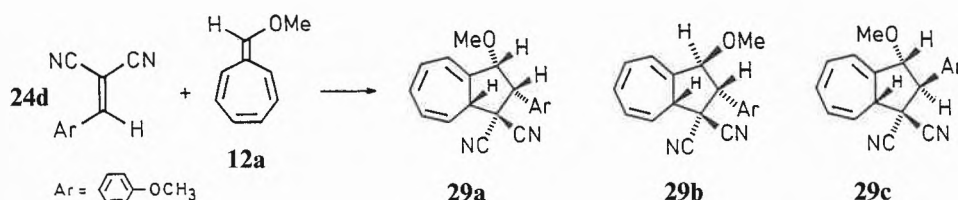
Eine Annäherung der Grenzorbitalenergien kann erreicht werden durch die molekulare Symmetrie, durch die entsprechende Elektronenkonfiguration und durch Einführung geeigneter Substituenten. Zur Untersuchung der Phänomene ist allerdings die Bearbeitung möglichst verschiedener Strukturtypen notwendig.

Im vorliegenden Beitrag wird der Frage nachgegangen, wie sich die formalen Änderungen der HOMO-LUMO-Lücke durch Substitution auf die Struktureigenschaften und auf die Reaktivitäten auswirken. Als Formalismus für die Übersetzung der molekularen Topologie in Energiewerte wird das Hückel-Modell verwendet. Ausgewählte Substituenten werden dabei an Positionen eingefügt, die in einem Grenzorbital einen hohen Atomorbital-Koeffizienten aufweisen und im anderen Grenzorbital einen Koeffizienten möglichst nahe dem Wert Null. Befindet sich für diesen Fall der grosse Koeffizient im höchsten besetzten Molekülorbital, so wird diese Position mit der Donorgruppe verknüpft.

Auf die Heptafulvenchemie übertragen, kommt man so zu den elektronenreichen Heptafulvenen. Die Reaktivität dieser Verbindungen ist mit derjenigen des unsubstituierten Kohlenwasserstoffs vergleichbar, ihre thermodynamische Stabilität ist jedoch grösser. Beim Reaktionsverhalten der elektronenreichen Heptafulvene werden Prozesse mit SET-Mechanismen vorrangig. Die Zunahme der thermodynamischen Stabilität führen wir auf eine bootförmige Verdrillung zurück.

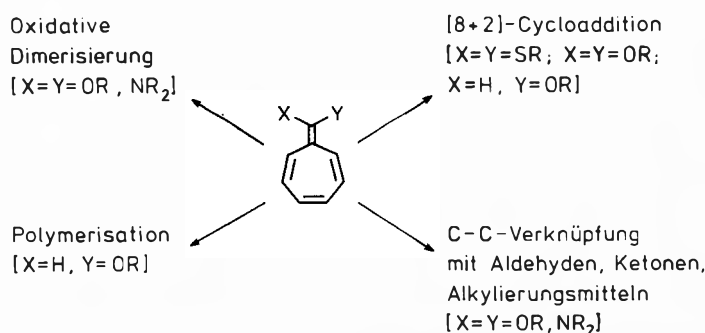
Besonderer Dank gilt meinen Mitarbeitern. Ihre Beiträge sind im Literaturverzeichnis aufgeführt.

Schema 15. Umsetzung von 8-Methoxyheptafulven (**12a**) mit Benzylidenmalonodinitril (**24d**).



[a] In Acetonitril; Produktverhältnisse **29a**:**29b**:**29c** = 65.5:23:12.

Schema 16. Chemoselektivität der elektronenreichen Heptafulvene.



- [1] J. Daub, S. Gierisch, T. Knöchel, E. Salbeck, G. Maas, *Z. Naturforsch. B* 41 (1986) 1151.
- [2] Übersichten: a) H. Hopf, *Angew. Chem.* 96 (1984) 947; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 948; b) M. J. S. Dewar, R. C. Dougherty: *The PMO Theory of Organic Chemistry*, Plenum Press, New York (1975); c) G. Pattenden, in J. F. Stoddart (Ed.): *Comprehensive Organic Chemistry*, Vol. 1, p. 171, Pergamon Press, Oxford (1979).
- [3] Theoretische und mechanistische Aspekte zu diesem Thema: a) S. S. Shaik, *Prog. Phys. Org. Chem.* 15 (1985) 197; b) A. Pross, *Acc. Chem. Res.* 18 (1985) 212; c) M. Chanon, M. L. Tobe, *Angew. Chem.* 94 (1982) 27; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 1; d) W. Kaim, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 32 (1984) 436.
- [4] a) J. Daub, International Symposium on Aromaticity, Dubrovnik (1979); b) erste Untersuchungen: K. M. Rapp, Dissertation, Universität Regensburg (1977).
- [5] D. J. Bertelli, *Top. Nonbenzenoid Aromatic Chem.* 1 (1973) 29; b) P. A. Straub, D. Meuche, E. Heilbronner, *Helv. Chim. Acta* 49 (1966) 517; c) M. J. S. Dewar, G. J. Gleicher, *J. Am. Chem. Soc.* 87 (1965) 685; d) B. A. Hess Jr., L. J. Schaad, *J. Am. Chem. Soc.* 93 (1971) 305; e) R. Hollenstein, A. Mooser, M. Neuenschwander, W. von Philipsborn, *Angew. Chem.* 86 (1974) 595; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 13 (1974) 551; f) I. Gutman, M. Milun, N. Trinajstić, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 1692; g) W. C. Herndon, *Pure Appl. Chem.* 52 (1980) 1459.
- [6] Vgl. K. Hafner, K. H. Häfner, C. König, M. Kreuder, G. Ploss, G. Schulz, E. Sturm, K. H. Völpel, *Angew. Chem.* 75 (1963) 35.
- [7] Übersichten: a) E. D. Bergmann, *Chem. Rev.* 68 (1968) 41; b) T. Nozoe, *Pure Appl. Chem.* 28 (1971) 239; c) H. Prinzbach, *ibid.* 28 (1971) 281; d) Y. Kitahara, *ibid.* 44 (1975) 833; e) D. Lloyd: *Non-Benzenoid Conjugated Carbocyclic Compounds*, Elsevier, Amsterdam (1984); f) P. Yates, *Adv. Alicyclic Chem.* 2 (1968) 59; g) «Carbocyclische π -Elektronensysteme», in *Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie*, Bd. V/2c, Thieme, Stuttgart (1985): G. Becker, S. 467; K. P. Zeller, S. 504; T. Asao, M. Oda, S. 710.
- [8] Über Eigenschaften und Synthesen von 1a: a) H. Schaltegger, M. Neuenschwander, D. Meuche, *Helv. Chim. Acta* 48 (1965) 955; b) E. Sturm, K. Hafner, *Angew. Chem.* 76 (1964) 862; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 3 (1964) 749.
- [9] K. Hafner, G. Schulz, K. Wagner, *Liebigs Ann. Chem.* 678 (1964) 39.
- [10] Über Eigenschaften von 2a: a) loc. cit.^[7a]; b) W. von E. Doering, D. W. Wiley, *Tetrahedron* 11 (1970) 183; c) W. K. Schenk, R. Kyburz, M. Neuenschwander, *Helv. Chim. Acta* 58 (1975) 1099.
- [11] a) T. Nozoe, T. Mukai, K. Osaka, N. Shishido, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 34 (1961) 1384; b) K. Hafner, H. W. Riedel, M. Danielisz, *Angew. Chem.* 75 (1963) 344; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2 (1963) 215.
- [12] Einige strukturell verwandte Verbindungen sind bekannt: a) H. Junek, G. Uray, G. Zuschnig, *Liebigs Ann. Chem.* (1983) 154; b) R. Gompper, K.-P. Bichlmayer, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 2879; c) R. B. King, M. Singh Saran, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1974) 851; d) R. R. Mehta, V. L. Pardini, J. H. P. Utlis, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* (1982) 2921.
- [13] a) W. Bauer, J. Daub, A. Hasenhündl, K. M. Rapp, P. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 2977; b) J. Daub, A. Hasenhündl, K. M. Rapp, *Chem. Ber.* 115 (1982) 2643; c) vgl. auch K. Kato, Y. Kitahara, N. Morita, T. Asao, *Chem. Lett.* (1977) 873.
- [14] W. Bauer, I. Betz, J. Daub, L. Jakob, W. Pickl, K. M. Rapp, *Chem. Ber.* 116 (1983) 1154.
- [15] Messungen und Berechnungen von Dipolmomenten: 2a: 0.477 D^[16], berechnete Werte zwischen 0.5 und 1.0 D^[17-19]; 2b: 7.5 D (exp.)^[20], 6.1 D (ber.)^[17]; Polarisierung entlang C-7-C-8 mit positivem Pol im Siebennring und negativem Pol an C-8; Berechnungen mit einer PPP-Version führten zu gleichen Werten für 2a und 2b, bei 3a ist die Polarisierung umgekehrt^[21].
- [16] A. Bauder, C. Keller, M. Neuenschwander, *J. Mol. Spectrosc.* 63 (1976) 281.
- [17] G. Buemi, F. Zuccarello, A. Raudino, *J. Mol. Struct.* 76 (1981) 137.
- [18] T. Nakajima, S. Katagiri, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 35 (1962) 910.
- [19] A. Tajiri, N. Ohmichi, T. Nakajima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 44 (1971) 2347.
- [20] M. Yamakawa, H. Watanabe, T. Mukai, T. Nozoe, M. Kubo, *J. Am. Chem. Soc.* 82 (1960) 5665.
- [21] U. Seitz, Dissertation, Universität Regensburg (1987).
- [22] H. Shimanouchi, T. Ashida, Y. Sasada, M. Kakudo, I. Murata, Y. Kitahara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 39 (1966) 2322.
- [23] J. Daub, S. Gierisch, U. Klement, T. Knöchel, G. Maas, U. Seitz, *Chem. Ber.* 119 (1986) 2631.
- [24] W. Bauer, T. Laube, D. Seebach, *Chem. Ber.* 118 (1985) 764.
- [25] K. Hafner, *Pure Appl. Chem.* 54 (1982) 939.
- [26] M. Kataoka, T. Ohmae, T. Nakajima, *J. Org. Chem.* 51 (1986) 358.
- [27] Das Substitutionsmuster von 4b entspricht dem von Verbindungen mit grösseren Differenzen der Grenzorbitalenergien (Verbindungen der Kategorie I).
- [28] a) T. Nakajima, S. Katagiri, *Mol. Phys.* 7 (1964) 149; b) J. Koutecky, P. Hochman, J. Michl, *J. Chem. Phys.* 40 (1964) 2439; c) J. E. Bloor, B. R. Gilson, N. Brearley, *Theor. Chim. Acta* 8 (1967) 35; d) K. D. Warren, J. R. Yandle, *ibid.* 12 (1968) 279; e) R. D. Brown, F. R. Burden, G. R. Williams, *Aust. J. Chem.* 21 (1968) 1939; f) H. Kashiwagi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 44 (1971) 624; g) Z. Yoshida, T. Kobayashi, *ibid.* 45 (1972) 316; h) F. Marschner, H. Pohle, *Tetrahedron* 34 (1978) 105; i) G. Buemi, *Z. Phys. Chem. (Frankfurt am Main)* 119 (1980) 1.
- [29] a) W. Betz, J. Daub, K. M. Rapp, *Liebigs Ann. Chem.* (1974) 2089; b) S. Hünig, B. Ort, *Angew. Chem.* 96 (1984) 231; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 237.
- [30] a) K. M. Rapp, J. Daub, *Tetrahedron Lett.* 17 (1976) 2011; b) 18 (1977) 227; c) A. Hasenhündl, K. M. Rapp, J. Daub, *Chem. Lett.* (1979) 597; d) zu Fe(CO)₅-Komplexen von 12a vgl. Z. Goldschmidt, Y. Bakal, *J. Organomet. Chem.* 179 (1979) 197.
- [31] a) R. Grigg, J. Hayes, A. Sweeney, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1971) 1248; b) M. Balci, H. Fischer, H. Günther, *Angew. Chem.* 92 (1980) 316; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 301; c) G. Strukul, P. Viglino, R. Ros, M. Graziani, *J. Organomet. Chem.* 74 (1974) 307; d) W. Pickl, Dissertation, Universität Regensburg (1983).
- [32] K. Ritter, Dissertation, Universität Tübingen (1985).
- [33] a) J. Daub, T. Knöchel, *Liebigs Ann. Chem.* (1984) 773; b) J. Daub, G. Hirmer, L. Jakob, G. Maas, W. Pickl, E. Pirzer, K. M. Rapp, *Chem. Ber.* 118 (1985) 1836.
- [34] a) J. Daub, T. Knöchel, A. Mannschreck, *Angew. Chem.* 96 (1984) 980; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 960; b) loc. cit.^[23].
- [35] W. Bauer, J. Daub, E. Eibler, A. Gieren, V. Lamm, H. Lotter, *Chem. Ber.* 117 (1984) 809.
- [36] a) A. Bäuml, J. Daub, W. Pickl, W. Rieger, *Chem. Ber.* 118 (1985) 1857; b) G. Märkl, E. Seidl, I. Trötsch, *Angew. Chem.* 95 (1983) 891; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 879; c) loc. cit.^[34].
- [37] a) J. Bindl, J. Daub, A. Hasenhündl, M. Meinert, K. M. Rapp, *Chem. Ber.* 116 (1983) 2408; b) J. Bindl, T. Burgemeister, J. Daub, *Liebigs Ann. Chem.* (1985) 1346; c) J. Bindl, J. Salbeck, J. Daub, *Chimia* 39 (1985) 360.
- [38] J. Bindl, T. Burgemeister, J. Daub, *Chem. Ber.* 118 (1985) 4934.
- [39] a) J. Bindl, G. Pilidis, J. Daub, *Angew. Chem.* 96 (1984) 294; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 314; b) J. Daub, L. Jakob, J. Salbeck, Y. Okamoto, *Chimia* 39 (1985) 393.
- [40] a) C. Trieschmann, Dissertation, Universität Regensburg (1982); b) H. Bock, R. Roth, J. Daub, *Z. Naturforsch. B* 39 (1984) 771; c) J. Daub, E. Pirzer, C. Trieschmann, A. Merz, *ibid.* B39 (1984) 1586; d) R. Hahn, Dissertation, Universität Regensburg, in Vorbereitung.
- [41] Mögliche Reaktionswege, z. B. Radikal-Radikal-Dimerisierung oder Radikal-Substrat-Kupplung und anschließende Oxidation, siehe: O. Hammerich, V. D. Parker, *Adv. Phys. Org. Chem.* 20 (1984) 55.
- [42] a) P. Ponti, unveröffentlicht; b) I. Aurbach, Diplomarbeit, Universität Regensburg (1985).
- [43] a) W. Bauer, Dissertation, Universität Regensburg (1982); b) W. Bauer, J. Daub, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 4773; c) W. Bauer, Zulassungsarbeit, Universität Regensburg (1978).
- [44] Über SET bei einer Aldol-Reaktion: E. C. Ashby, J. N. Argyropoulos, *J. Org. Chem.* 51 (1986) 472.
- [45] a) T. Knöchel, Dissertation, Universität Regensburg (1985); b) E. Salbeck, U. Winhart, unveröffentlicht.
- [46] a) E. A. Evans, *J. Chem. Soc.* (1956) 4691; b) S. S. Pizey: *Synthetic Reagents*, Vol. 1, p. 71, Wiley, New York (1974).
- [47] W. Bauer, J. Daub, G. Maas, M. Michna, K. M. Rapp, J. J. Stezowski, *Chem. Ber.* 115 (1982) 99.
- [48] a) H. Fujimoto, K. Fukui, in G. Klopman (Ed.): *Chemical Reactivity and Reaction Paths*, Wiley-Interscience, New York (1974), p. 23; b) G. Klopman, *ibid.*, p. 55.
- [49] Vgl. auch loc. cit.^[33b].
- [50] Anmerkung bei der Korrektur: Einen neuen Syntheseweg zu elektronenreichen Heptafulvenen beschrieben vor kurzem R. Brückmann, G. Maas, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1986) 1782.
- [51] Anmerkung bei der Korrektur: Bei der Umsetzung von 10a mit Benzil entstehen sowohl Verbindungen vom Aldoltyp (vergleichbar mit Struktur 20) als auch die Bicycloheptatriene 14-16; H. Schmuck, Diplomarbeit, Universität Regensburg (1987).

Synthesis and Oxidative Coupling of Bi-cyclononatetraenylide – Reaction of Bi-cyclononatetraenyl with Potassium**

André Escher and Markus Neuenschwander*

Abstract: Contrary to literature reports, treatment of bi-cyclononatetraenyl (**1**) with potassium does not give bi-cyclononatetraenylide (**2**), but *ccct*-cyclononatetraenide (**6**) in a high yield. Twofold deprotonation of the ring assembly **1** takes place after equilibration $1 \rightleftharpoons 1'$ followed by treatment of **1'** with *K-tert*-butoxide/*Li*-diisopropylamide. The structure of **2** follows from its spectroscopic data as well as from the successful oxidative treatment of **2** with Ag^\oplus to give thermally unstable nonafulvalene (**3**).

In 1975 *Hafner* et al. realized the first synthesis of bi-cyclononatetraenyl (**1**)^[1] by application of the Doering procedure^[2] to cyclononatetraenide^[3]. The same authors reported that treatment of **1** with potassium leads to a twofold deprotonation of **1**. According to very reasonable NMR data^[4], bi-cyclononatetraenylide (**2**) was postulated as reaction product: Key signal in the 60 MHz ¹H-NMR spectrum (²H₈]tetrahydrofuran (*d*₈-THF)) was a doublet of doublets at $\delta = 7.16$ with splittings of about 15 and 5 Hz, being assigned to protons H-C(2,2',9,9') of **2**, while a broad signal at $\delta = 6.61$ was assigned to the remaining ring protons. In the ¹³C-NMR spectrum (*d*₈-THF) four lines of nearly equal intensity at $\delta = 110.4, 110.6, 115.5,$ and 116.8 as well as a line of about 50% intensity at $\delta = 129.4$ seemed to be in accord with structure **2**. At this time the only surprising result was the observed slow fragmentation of the postulated bis-anion **2** in the presence of metallic potassium to give cyclononatetraenide (**7**)^[1].

Taking into account the recent results of a detailed NMR-analysis of nonafulvenes^[5], some spectral features of the reaction product of **1** with potassium seem to be quite surprising: First of all vicinal H,H coupling constants over formal double bonds of nonafulvenes of type **3** are in the range of 12.6 ± 0.6 Hz. Furthermore al-

lylic couplings of type $J_{2,4} = J_{7,9}$ are very small for nonafulvenes (about 1.4 Hz) and are in most cases invisible due to further long-range couplings. Considering the fact that the splitting pattern of H-C(2)/H-C(9) of nonafulvenes does not significantly change with increasing cyclononatetraenide character of the nine-membered ring^[5], protons H-C(2)/H-C(9) of the bis-anion **2** are expected to show splitting into a broad doublet (with $J \approx 12.5$ Hz) and not into a doublet of doublets with $J \approx 15$ and 5 Hz. – In the ¹³C-NMR spectrum, the considerable intensity of the signal at $\delta = 129.4$ being assigned to C(1)/C(1') of **2** is surprising under routine conditions. –

Furthermore, the attempted oxidative treatment of the postulated bis-anion **2** with Ag^\oplus did not give the expected nonafulvalene **3** but **1**, although an equivalent amount of silver was deposited.

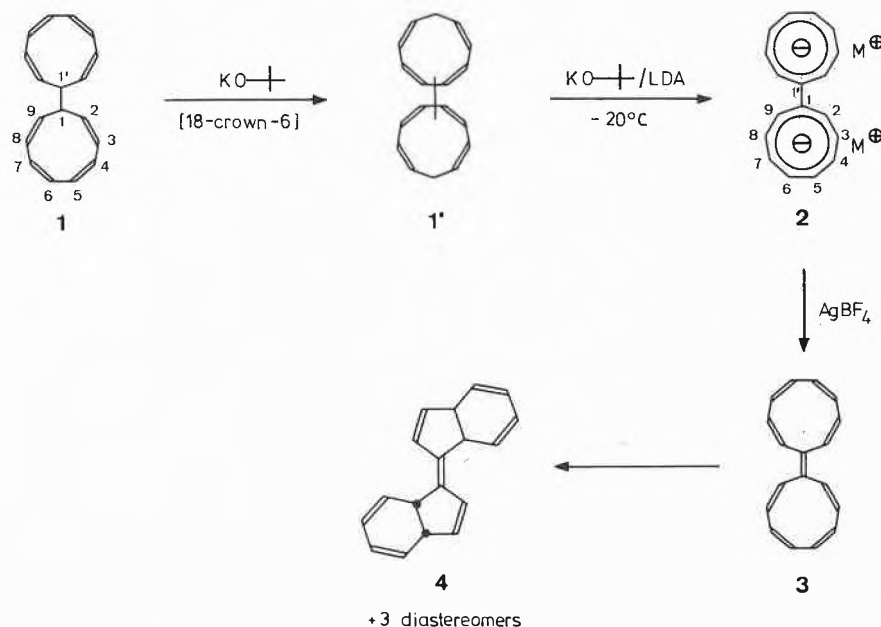
According to these spectral and preparative discrepancies we decided to prepare bis-anion **2** by treatment of **1** with strong bases and to reinvestigate the structure of the product formed by reaction of **1** with potassium.

1. Synthesis and Oxidative Treatment of Bi-cyclononatetraenylide (**2**)

According to Scheme 1, the bis-anion **2** should be easily available by treatment of the neutral ring assembly **1** with strong bases. However, one has to bear in mind that deprotonation of sterically hindered cyclononatetraenes is extremely difficult^[6]. With several strong bases only one proton of **1** is removed so that oxidative coupling of two mono-anions gives tetrameric products. Fortunately, a deprotonation/protonation equilibrium $1 \rightleftharpoons 1'$ is obtained with potassium *tert*-butoxide/18-crown-6 so that the sp³-C-atoms are shifted to the periphery of the rings. Following this, potassium *tert*-butoxide/lithium diisopropylamide (LDA) is strong enough for twofold deprotonation to take place giving the bis-anion **2**.

The structure of bi-cyclononatetraenylide (**2**) is supported by its NMR spectra as well as by the successful transformation $2 \rightarrow 3 \rightarrow 4$. In the 400 MHz ¹H-NMR spectrum (*d*₈-THF; Fig. 1, bottom) the expected broad doublet of H-C(2,2',9,9') appears at $\delta = 7.78$ with a splitting of 12.5 Hz, while the other ring protons are absorbing in the range between $\delta = 7.1$ and 6.9, a range being very typical for cyclononatetraenides of type **7**. In the ¹³C-NMR spectrum (Fig. 2, below) the high-field shift

Scheme 1



* Correspondence: Prof. Dr. M. Neuenschwander
Institut für Organische Chemie
Universität Bern
Freiestrasse 3, CH-3012 Bern

** Financial support of this work by Ciba-Geigy AG as well as by the Swiss National Science Foundation (Project No. 2.003-0.86) is gratefully acknowledged.

of C(2,2')-C(9,9') compared with nonafulvenes^[5] is compatible with a cyclononatetraenide as well. The three resonances of C(3,3')-C(8,8') at $\delta = 108.7$, 107.8, and 107.4 nearly coincide, and the signal of C(2,2')/C(9,9') appears at 114.7, while the expected low-field signal of the quaternary C(1,1'), being expected to absorb around $\delta = 140$, is not localized due to a considerable noise.

Oxidative coupling of the bis-anion **2** proceeds readily in the presence of Ag^\oplus even at -75°C to yield nonafulvalene **3**, which is thermally much more unstable than pentafulvalene^[2, 7] or nonapentafulvalene^[8]. Even at -50°C valence isomerization proceeds to give a mixture of four diastereomeric tetrahydro-dibenzopentafulvalenes **4**^[9]. Because of this fast process, direct spectroscopic evidence for **3** is so far incomplete, whereas the structure of the predominant (*E*)-*anti*-isomer **4** has been proved both by spectroscopic methods and a X-ray analysis^[9].

2. Reaction of **1** with potassium

According to the different spectroscopic as well as reactive behavior of bis-anion **2** compared with the reaction product of **1** with potassium^[1], it was challenging to look for a revised structure of the latter product. We felt that there was a close similarity between the NMR data of *Hafner's* product and those of *ccct*-CNT[⊖]^[3], having been prepared^[10] and thoroughly investigated^[11] by *Boche et al.*, although slight changes in chemical shifts had to be expected depending on the nature of the counter-ion, the solvent, temperature and concentration. The only difference was the missing ¹H-NMR triplet at $\delta \approx -3.3$ in *Hafner's* paper^[1] and spectra^[4] which could have been overlooked in a routine NMR investigation.

This idea was easily confirmed by comparison of the ¹H-NMR spectra of freshly prepared solutions of the anions. According to Fig. 1 the ¹H-NMR spectra of *ccct*-CNT-Na^[11] as well as of the product obtained by reaction of bi-cyclononatetraenyl **1** with potassium^[1] show similar chemical shifts (including a triplet at ca. -3.25 ppm with splittings of 14.8 Hz for H-C(1) of **6**) and the same splitting pattern of all the multiplets^[12]. This result as well as the significantly different pattern of the ¹H-NMR spectrum of **2** obtained by twofold deprotonation of **1** definitely proves that, in contrary to literature reports^[1], the reaction of **1** with potassium gives *ccct*-CNT[⊖] (**6**).

The ¹³C-NMR spectrum of the product obtained by reaction of **1** with potassium^[1] (Fig. 2, above) is in good agreement with the results reported in the literature^[1]. However, off-resonance decouplings and DEPT-experiments immediately show that the low-field signal at $\delta = 130$ belongs to a CH-group and not to a quaternary C-atom. So bis-anion **2** has to be ruled out by ¹³C-NMR arguments as well, while chemi-

Scheme 2

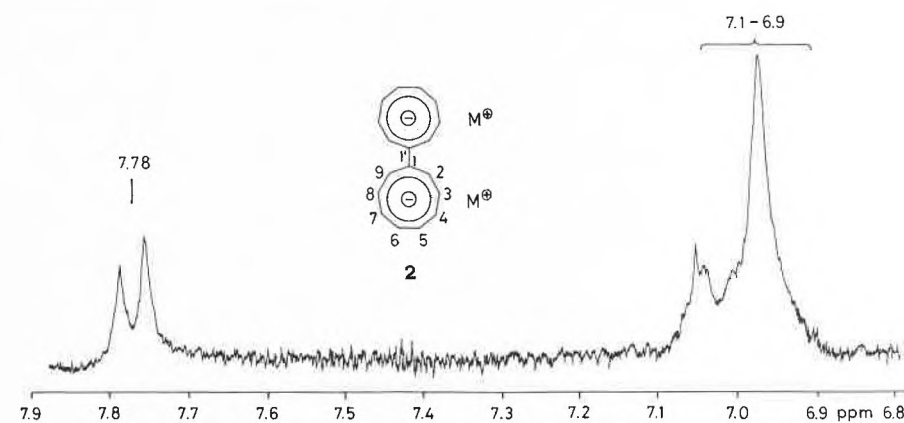
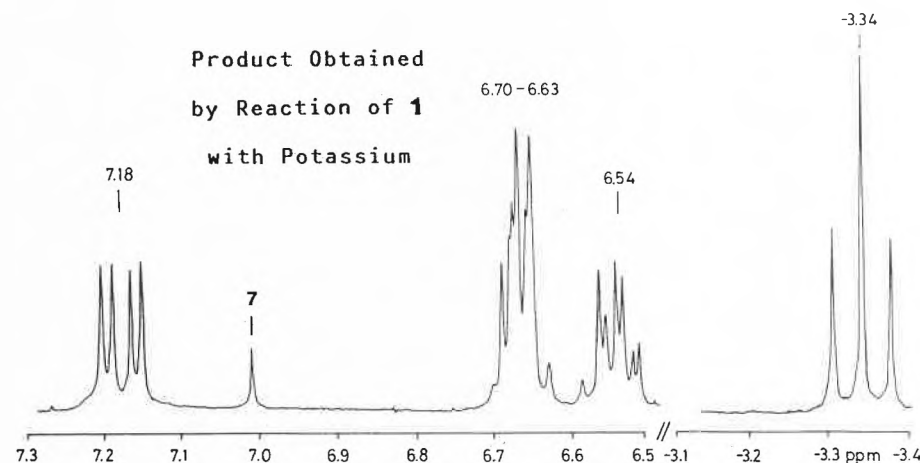
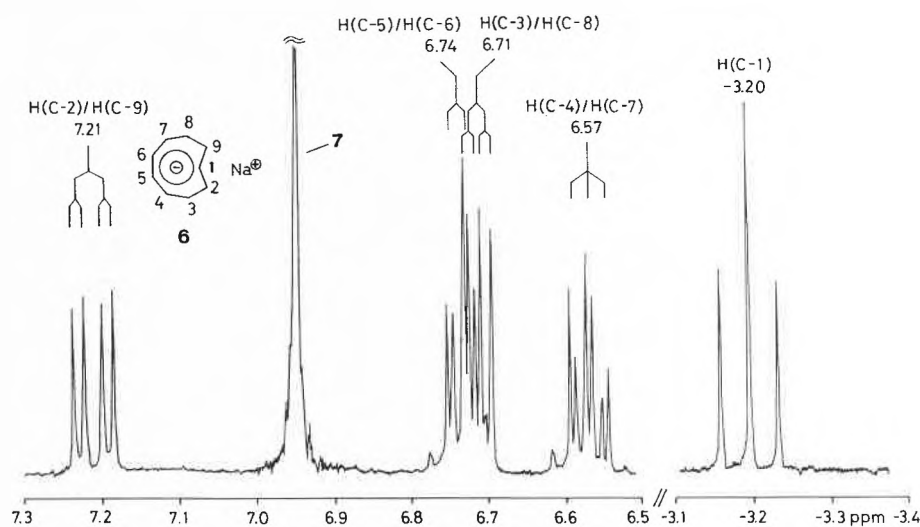
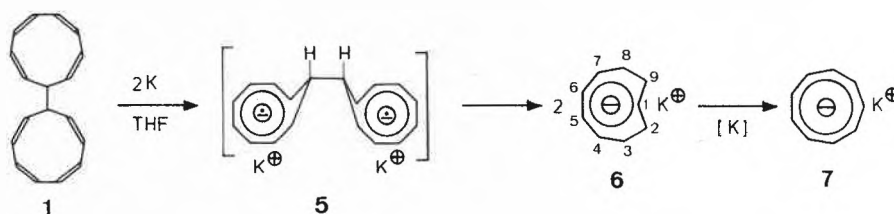
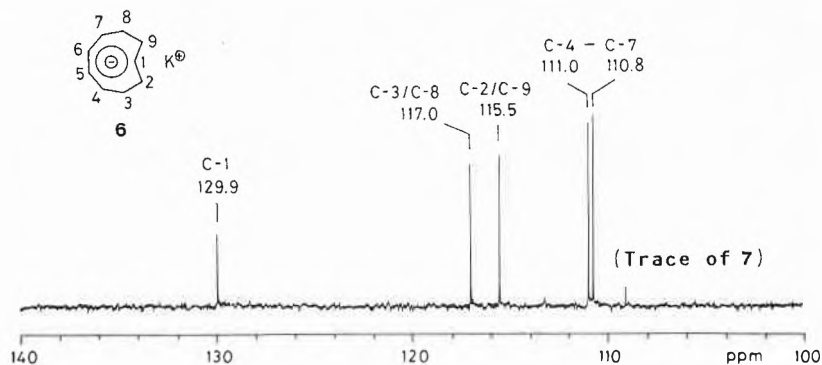


Fig. 1. 400 MHz ¹H-NMR spectra (*d*₈-THF, 34°C) of Na-6, of the product obtained by reaction of **1** with potassium, as well as of **2** (from top to bottom)^[12].



Received: January 7, 1987 [FC 94]

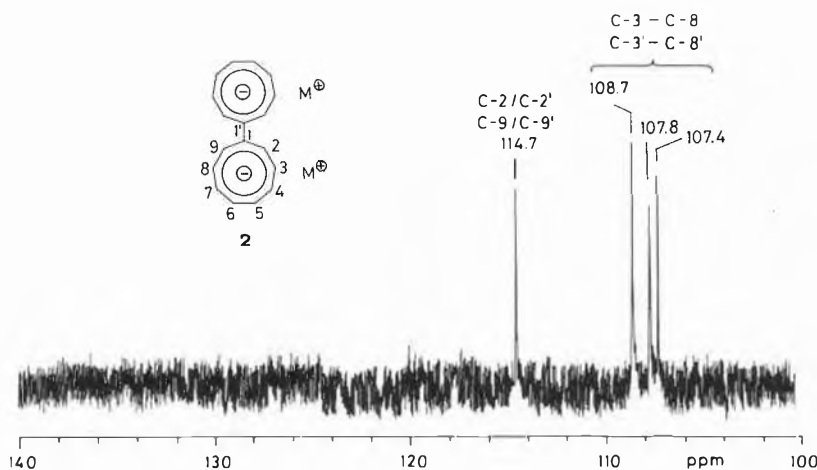


Fig. 2. 100 MHz ^{13}C -NMR spectra (d_6 -THF, 34°C) of the product obtained by reaction of **1** with potassium, as well as of **2**.

cal shifts and off-resonance splittings are in agreement with structure **6**^[13].

In the ^{13}C -NMR spectrum of the bis-anion **2** all the CH-groups show the expected high-field shift due to the anionic character of the species. C(2,2')/C(9,9') may be assigned to the signal at $\delta = 114.7$. Once more the spectra of *ccct*-CNT-K (**6**) prepared according to ref.^[11] and those of **2** are clearly different.

Summarizing our results, we have shown that **1** reacts with potassium to give

ccct-CNT-K (**6**) in a highly stereoselective way and not bis-anion **2**, as reported earlier^[11]. Mechanistically the sequence **1**→**6** may tentatively be rationalized by an electron transfer from potassium to each nine-membered ring to give the bis-radical anion **5** which obviously undergoes cleavage of the central CC-bond to give **6** in a highly stereoselective way. The formation^[11] and the steric course of the cleavage of C(1)-X bonds^[11, 14] of radical anions of type **2** (with one nine-membered ring) has been dis-

cussed. – Finally, in the light of these findings, the surprising fragmentation **2**→**7**^[1] is easily explained in terms of the well-known isomerization of *ccct*-CNT[⊖] (**6**) to CNT[⊖] (**7**) which has been shown to be catalyzed by an excess of alkali metals^[15].

- [1] K. Hafner, S. Braun, T. Nakazawa, H. Tappe, *Tetrahedron Lett.* 16 (1975) 3507.
- [2] W. von E. Doering, Kekulé Symposium, London (1958); E. Matzner, Ph. D. thesis, Yale University (1958).
- [3] In the following CNT[⊖] stands for all-*cis*-cyclononatetraenide (**7**) while *ccct*-CNT[⊖] stands for *cis.cis.cis,trans*-cyclononatetraenide (**6**).
- [4] We are grateful to Prof. K. Hafner for sending us the procedure as well as the ^1H - and ^{13}C -NMR spectrum of the reaction product of **1** with potassium in another context (personal communication, December 22, 1983).
- [5] A. Otter, M. Neuenschwander, H. P. Kellerhals, *Magn. Reson. Chem.* 24 (1986) 353; A. Otter, G. Sabbioni, M. Neuenschwander, H. P. Kellerhals, *Helv. Chim. Acta* 69 (1986) 124.
- [6] G. Sabbioni, M. Neuenschwander, *Helv. Chim. Acta* 68 (1985) 623.
- [7] A. Escher, W. Rutsch, M. Neuenschwander, *Helv. Chim. Acta* 69 (1986) 1644.
- [8] A. Escher, M. Neuenschwander, *Angew. Chem.* 96 (1984) 983; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 973; *Helv. Chim. Acta* 70 (1987) 49.
- [9] A. Escher, M. Neuenschwander, P. Engel, *Helv. Chim. Acta*, in preparation.
- [10] G. Boche, D. Martens, W. Danzer, *Angew. Chem.* 81 (1969) 1003; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 8 (1969) 984.
- [11] G. Boche, H. Weber, D. Martens, A. Bieberbach, *Chem. Ber.* 111 (1978) 2480.
- [12] Due to the high-order type of the spectra, it is not allowed to derive the coupling constants from the observed splittings without computer-simulation and iteration of highly resolved spectra.
- [13] The ^{13}C -NMR spectrum of *ccct*-CNT-Na shows the same pattern (signals at $\delta = 126.8$, 117.0, 114.3, 110.0, and 109.9), although some differences in chemical shifts are observed compared with *ccct*-CNT-K due to different counter-ions.
- [14] N. L. Bauld, J. Cessac, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 23.
- [15] G. Boche, A. Bieberbach, *Tetrahedron Lett.* 17(1976) 1021; *Chem. Ber.* 111 (1978) 2850.

Discotische Flüssigkristalle mit neuartigen Lateralfunktionen**

Bernd Kohne, Peer Marquardt, Klaus Praefcke*, Panicos Psaras und Werner Stephan

Abstract: Four novel types of non-centrosymmetric discogenic inositol derivatives (**4b**, **5b**, **7a**, and **7b**) with each two or three different kinds of lateral functions have been synthesized and studied by optical microscopy and thermal analysis. Among them is the first thermotropic, discotic liquid crystalline alcohol (**4b**) and thiol (**7a**) which have been obtained by an intramolecular aminolysis of the 1-amino-1-deoxy-*scyllo*-inositol intermediate **2b** in analogy to the model reaction via **2a** or by Pummerer reaction from the monothioscylitol-*S*-oxide derivative **6**, respectively. These two compounds **4b** and **7a** as well as the methoxy and acetylthio derivatives **5b** and **7b** exhibit wide ranges of thermotropic discotic mesophases. The possibilities these results promise for further synthetic work in the field of disc-shaped liquid crystals and conceivable applications of those compounds are discussed.

Sowohl für die Erforschung der Zusammenhänge zwischen Struktur und Eigenschaften als auch für die Suche nach Anwendungsmöglichkeiten *discotischer* Flüssigkristalle gilt es, Variationen ihres «Discogekerns» und mehr noch ihres zumeist sechs (gleiche und inerte) Seitenketten aufweisenden Flankenbereiches zu erreichen.

Aus diesem Grunde sind jüngst Discogene – darunter auch Doppeldiscogene^[1] – mit zwei ungleichen Arten von Substituenten synthetisiert worden^[1-3]. Besonderes Interesse kommt dabei solchen Lateralfunktionen zu, die terminal reaktiv sind^[6-9] und über deren Ende das Discogen unter Übertragung seiner flüssigkristallinen Eigenschaft intermolekular verknüpfbar ist, wie z. B. in der Synthese von Flüssigkristallpolymeren^[6-10].

In Fortführung unserer Arbeiten über stickstoff- bzw. schwefelhaltige Inositolderivate^[1, 3-5] haben wir nun die ersten discotisch-flüssigkristallinen Verbindungen hergestellt, die an ihrem alicyclischen, gesättigten «Kern» vicinal nicht nur zwei oder drei hier neue *unterschiedliche* äquatoriale Lateralfunktionen tragen, sondern darunter sogar die *Hydroxy-* bzw. *Mercapto-*Gruppe. Die Synthesen und Strukturen

der neuen nicht-zentrosymmetrischen Verbindungen sind in Schema 1 und Schema 2 formuliert; vier dieser Discogene erscheinen besonders interessant: der Alkohol **4b**, das Thiol **7a** sowie der Methylether **5b** und das Acetylthioderivat **7b**.

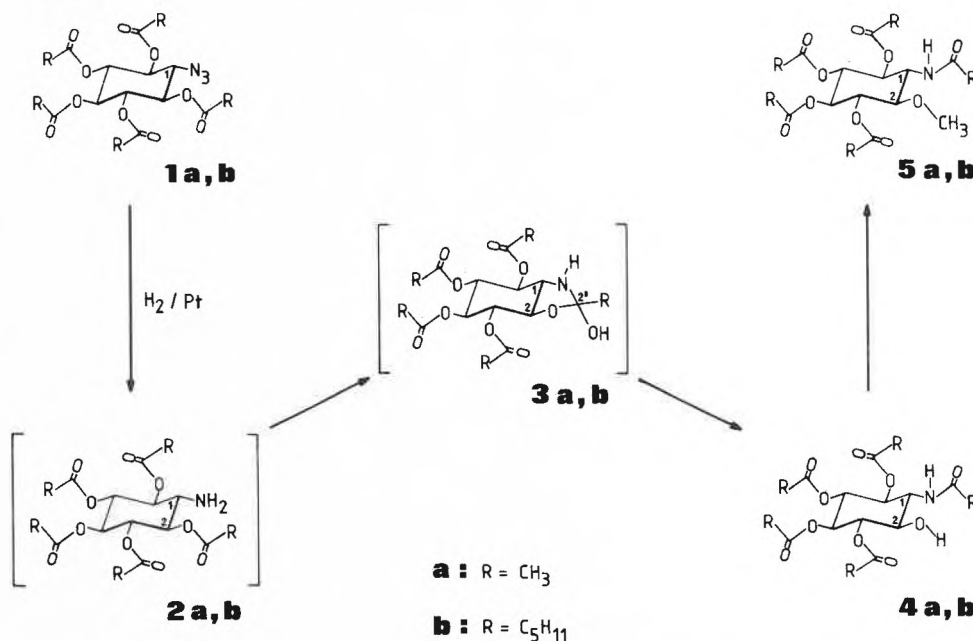
Katalytische Hydrierungen^[4] der Azide **1a**^[4, 11] und **1b**^[4] führen zwar zu den Aminen **2a** bzw. **2b**, die jedoch in situ über die bicyclischen Zwischenstufen **3a, b** durch intramolekulare Aminolyse^[12] einer der vicinalen Esterfunktionen (nach unseren Erfahrungen unabhängig von deren Länge) in die isolierbaren Alkohole **4a** bzw. **4b** umgewandelt werden^[13].

Die Strukturen der Inositolderivate **4** werden durch ¹H-NMR-Spektren bestätigt (vgl. die Daten im experimentellen Teil), die wegen schnellen Protonenaustausches in CDCl₃ sehr breite OH-Resonanzen (Bereich ca. 0.2 ppm) und daher für 2-H lediglich Doppeldubletts um $\delta \approx 3.6$ ($J \approx 10$ Hz) zeigen, dagegen in (CD₃)₂SO als Lösungsmittel erwartungsgemäss Dubletts ($J \approx 5.5$ Hz) für OH um $\delta \approx 5.4$ und folglich für 2-H eine ddd-Resonanz bei nahezu gleicher chemischer Verschiebung wie in CDCl₃. Die Alternativstrukturen **3** sind für die isolierten Produkte aufgrund der Multiplizität der OH-Signale in (CD₃)₂SO und der chemischen Verschiebungen der *N*-Acetyl- oder *N*-Methylencarbonylprotonen in beiden zur spektroskopischen Untersuchung verwendeten Lösungsmitteln auszuschließen: $\delta \approx 2$ (CDCl₃) oder $\delta \approx 1.75-2$ (DMSO-*d*₆)^[14]. Die Hydroxyfunktion in **4a** und **4b** konnten wir auch durch Reaktion mit Diazomethan zu den Methylethern **5a** bzw. **5b** mit charakteristischen OCH₃-Signalen bei $\delta \approx 3.4$ (Singulett, Aufhebung der Kopplung 2-H-OH) nachweisen.

Da Pentaester des noch unbekannt 1-Desoxy-1-mercapto-*scyllo*-inositols (Monothioscylitols, C₆H₁₂O₅S) vom Typ **7a** analog zu Benzylthioethern^[3, 5] dieser Verbindungsklasse aus *myo*-Inositolderivaten durch Umsetzung mit diversen Thiolierungsagentien *nicht* direkt zugänglich zu sein scheinen^[15], haben wir das Sulfoxid **6**^[5] als Ausgangsverbindung gewählt und durch Pummerer-Reaktion^[16] nach Schema 2 in **7a**, das erste Thiol dieser Art^[17], umgewandelt.

Die Konstitutionen von **7a** und dessen Acetylderivat **7b** sind durch spektroskopische Daten (vgl. experimentellen Teil) belegt. So beträgt z. B. die 1-H-SH-Kopplung in **7a** ca. 9 Hz und die chemische Verschiebung seines Thiolprotons $\delta = 1.50$. Die 1-H-Resonanz der mercapto-substituierten

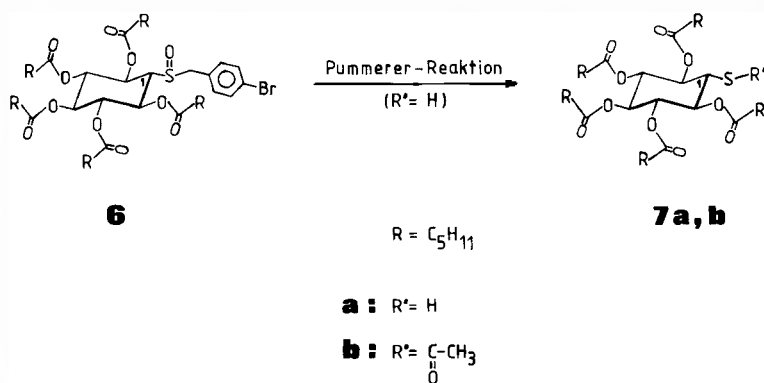
Schema 1



* Korrespondenz: Prof. Dr.-Ing. K. Praefcke
Institut für Organische Chemie, C 3
Technische Universität Berlin
Strasse des 17. Juni 135, D-1000 Berlin 12

** 41. Mitteilung über flüssigkristalline Verbindungen bzw. 77. Mitteilung über organische Schwefelverbindungen. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie, der Firma E. Merck (Darmstadt) und der Technischen Universität Berlin (K und PA 1) unterstützt. – 40. bzw. 76. Mitteilung: loc. cit.^[5]

Schema 2



Ringposition (C-1) in **7a** bei $\delta = 2.95$ ist gegenüber den vergleichbaren Protonenresonanzen hydroxy- bzw. methoxy-substituierter Ringpositionen (C-2) der Verbindungspaare **4** und **5** einheitlich und charakteristisch um rund 0.6 ppm zu höherem Feld^[18a] verschoben. Für **7b** als Derivat von **7a** spricht unter anderem die Lage des Singulets der Acetylthiogruppe bei $\delta = 2.28$, die gegenüber einer Acetyloxyresonanz typische Tieffeldverschiebung von bis zu 0.3 ppm^[18b] aufweist. Diese Befunde schliessen eine «intramolekulare Thiolyse» analog Schema 1 (SH statt NH₂) aus.

Wie aus der Zusammenstellung der Phasenumwandlungstemperaturen in Tabelle 1 hervorgeht, sind mit Ausnahme der durch jeweils fünf kurzketzige Acetylgruppen flankierten 1-Amino-1-desoxy-scyllitolderivate **4a** und **5a** (Schema 1), bei denen es sich um unter Zersetzung schmelzende Feststoffe (auch ohne monotrope Mesophase) handelt, alle anderen hier vorgestellten 1-Amino-1-desoxy- und Thio-scyllitolderivate **4b**, **5b** und **7a, b** (Schema 1 und 2) enantiotrop discotisch flüssigkristallin, mit stabilen Mesophasenbereichen (ΔT) von ≈ 21 –63 K.

Die mikroskopischen Untersuchungen der Mesophasen der 1-Amino-1-desoxy- und Thio-scyllitolderivate **5b** und **7a, b** zwischen gekreuzten Polarisatoren zeigen typische Texturbilder der hexagonal geordneten discotischen Phase D_{ho}, wie sie von uns bereits an einer Vielzahl von Derivaten des Scyllitols^[19], des Monothioscyllitols^[3, 5] sowie des Amido- und Azidodesoxy-scyllitols^[4] beobachtet wurden.

Erste Mischbarkeitsuntersuchungen^[20] nach der Kontaktmethode^[21] von **5b** und **7a, b** mit dem Hexakissexanoat des Scyllitols^[19], das ebenfalls die D_{ho}-Phase^[19] bildet, bestätigen diese Zuordnung.

Fig. 1 zeigt die beim langsamen Abkühlen der isotropen Flüssigkeit gebildete Textur der D_{ho}-Phase des 1-Amino-1-desoxy-scyllitolderivats **5b**, welche durch Wachstum hauptsächlich normal orientierter Bereiche in fingerförmigen Konturen mit einigen geraden Defektlinien charakterisiert ist. Erwähnenswert ist das Schmelzverhalten des 1-Amino-1-desoxy-

scyllitolderivats **5b**, das bei der Synthese offenbar überwiegend in einer niedrigschmelzenden Modifikation (*m.p.* 99°C; siehe Tabelle 1, Fussnote^[k]) gebildet wird, aus deren beim Schmelzvorgang entstehender D_{ho}-Phase feine Nadeln mit dem Schmelzpunkt 121°C auskristallisieren. Eine nach dem ersten Aufheizen 10 min bei 110°C getemperte Probe von **5b** zeigt im Mikroskop praktisch vollständige Umwandlung in die hochschmelzende Modifikation (*m.p.* 121°C), auf die auch die Berechnung des stabilen Mesophasenbereiches (ΔT) bezogen wurde. In der DSC-Aufheizkurve wird dieser Vorgang durch eine exotherme (!) Ausbuchtung der Grundlinie zwischen dem ersten Schmelzpeak bei 99°C ($\Delta H = 24.3$ kJ/mol) und einem «zweiten» Schmelzpeak bei 122°C ($\Delta H = 1.2$ kJ/mol) erkennbar. Über das ähnliche Verhalten eines Monothioscyllitolderivats haben wir kürzlich berichtet^[5]. Die durch DSC-Messungen an den Verbindungen **5b**, **7a** und **7b** ermittelten molaren Umwandlungsenthalpien für den Übergang D_{ho}→I (siehe Tabelle 1) sind mit ≤ 4.5 kJ, gegenüber einem Wert von 8.8 kJ für den gleichen Vorgang bei dem völlig symmetrisch substituierten Hexakissexanoat des Scyllitols^[19], vergleichsweise nied-

rig. Dieser Effekt wurde von uns bisher immer dann beobachtet, wenn die Scheibengestalt der Moleküle durch Einführung einzelner, relativ kurzer Substituenten – Bildung einer «Lücke» im Lateralbereich des Moleküls – (hier in **5b** die CH₃O-, in **7a** die SH- bzw. in **7b** die AcS-Gruppe) gestört wird^[4, 5, 15].

Im Gegensatz dazu ergibt das 1-Amino-1-desoxy-scyllitolderivat **4b** mit freier OH-Funktion (Schema 1) einen überraschend grossen Enthalpiewert von 12.5 kJ/mol für die Umwandlung D→I, die zudem bei abkühlender Messung für eine D_{ho}-Phase ungewöhnlich weit bis 108°C ($\Delta H = -12.1$ kJ/mol) unterkühlbar ist (siehe Tabelle 1, Fussnoten^[d, j]). Wir deuten diesen Befund zusammen mit den folgenden Ergebnissen der mikroskopischen Untersuchung so, dass die von **4b** gebildete discotische Mesophase wahrscheinlich *nicht* vom D_{ho}-Typ ist. Die beim langsamen Abkühlen einer isotropen Schmelze von **4b** auf ≈ 111 °C zu beobachtende Textur dieser discotischen Mesophase ist vor allem durch die Bildung von Sphäroliten gekennzeichnet; zusätzlich, allerdings in weitaus geringerem Umfang als bei D_{ho}-Phasen, können normal orientierte Bereiche mit jedoch kristallartiger, gerader Begrenzungslinie auftreten (siehe Fig. 1). Im Kontaktpräparat von **4b** mit seinem O-Methylderivat **5b** zeigt sich in der Kontaktregion beider Substanzen bei Abkühlung des zuvor auf ≈ 165 °C aufgeheizten Präparats bis auf 55°C eine isotrope Phase, welche die Domänen der D_{ho}-Phase von **5b** und die der discotischen Mesophase von **4b** voneinander trennt, wodurch zumindest ein ausgeprägtes nicht-ideales Verhalten dieser Mischung zum Ausdruck kommt.

Die DSC-Abkühlkurve der Hydroxyverbindung **4b** zeigt bei 76°C einen breiten, kleinen Peak ($\Delta H = -4.4$ kJ/mol), bei dem es sich möglicherweise um die Umwandlung der zuvor beschriebenen Mesophase in eine *weitere, monotrope discotische Phase* handelt; wieder aufheizend wird für diesen Übergang eine Temperatur von

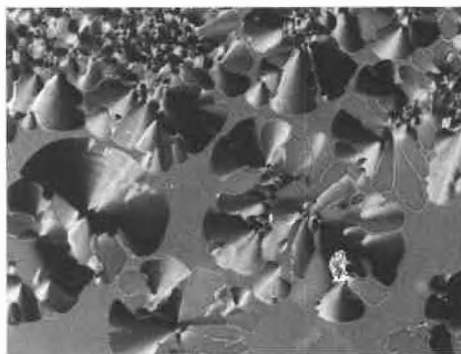


Fig. 1. Texturphotographien (32fache Vergrösserung in der 24 × 36 mm Mikroskopkamera Photoautomat Wild MPS 51, gekreuzte Polarisatoren, circular polarisiertes Licht; vgl. Fussnote^[a] der Tabelle 1): 1) Bisher noch nicht charakterisierte D-Phase der Hydroxyverbindung **4b** bei 108°C, abkühlend aus der isotropen Phase mit 2 K/min (linkes Bild); 2) D_{ho}-Phase der Methoxyverbindung **5b** bei 160°C, abkühlend aus der isotropen Phase mit 1 K/min (rechtes Bild).

Tabelle 1. Phasenumwandlungstemperaturen^[a, b] [°C] und -enthalpien^[c] [kJ/mol] der 1-Amino-1-desoxy- bzw. Thioscyllitolderivate **4** und **5** bzw. **7** (K = kristalline, D = discotische und I = flüssige Phase).

Verbindung	K	D ^[d]	I	stabiler Mesophasenbereich (ΔT) in K
4a	● 193–203 ^[e, f] / — ^[g]	—	●	—
4b	● ≈ 95 ^[h] / 94 ^[i] (36.3)	● ^[j] 116/118 (12.5)	●	≈ 21/24
5a	● 204–220 ^[e] / — ^[g]	—	●	—
5b	● ≈ 99 ^[h, k] / 99 ^[k] (24.3)	● 165/167 (3.1)	●	44 ^[k] / 45 ^[k]
7a	● ^[l] ≈ 80 ^[h] / 77 (21.9)	● 116/114 (2.5)	●	≈ 36/37
7b	● ^[l] ≈ 72 ^[h] / 71 (13.3)	● 135/131 (4.5)	●	≈ 63/60

^[a] Polarisationsmikroskop Leitz Laborlux 12 Pol mit Heiztisch Mettler FP 82 (Heizgeschwindigkeit 1 K/min).
^[b] Temperaturangaben (auf ganze Werte gerundet): mikroskopisch^[a]/thermoanalytisch^[c].
^[c] Die Enthalpieangaben befinden sich zwischen runden Klammern; für Verbindungen **4b**, **5b** und **7b** gemessen mit DSC-Gerät Mettler TA 3000/DSC 30 bei 10 K/min; für Verbindung **7a** gemessen mit DSC-Gerät Perkin Elmer DSC 2 bei 5 K/min.
^[d] D_{no}-Phase bei **5b** und **7a**, **b**; die von **4b** gebildete discotische Mesophase konnte bisher noch nicht sicher klassifiziert werden.
^[e] Die breiten Schmelzbereiche von **4a** und **5a** führen wir auf thermische Zersetzungsprodukte zurück; ein Hinweis hierauf sind in der Schmelze von **4a** entstehende Kristallnadeln, die erst bei 250 °C vollständig verschwinden.
^[f] Wird eine frische Probe von **4a** in den auf 150 °C vorgeheizten Heiztisch geschoben, so ist mikroskopisch zunächst ein schnelles Schmelzen unter kurz darauf folgender Kristallisation zu einer festen Phase mit dem angegebenen Schmelzbereich zu beobachten; es liegt also zunächst eine niedrigschmelzende (*m.p.* < 150 °C) Kristallform vor, deren Schmelzvorgang bei langsamem Aufheizen ab 90 °C jedoch wegen vermutlich kontinuierlicher Umwandlung in die Hochtemperaturmodifikation *nicht* sichtbar wird.
^[g] Von **4a** und **5a** liegen keine DSC-Daten vor.
^[h] Der Schmelzpunkt ist mikroskopisch nicht exakt bestimmbar und kann hier nur ungefähr angegeben werden; die Probe wandelt sich beim Erwärmen auf die angegebene Temperatur langsam und zunächst ohne signifikante Änderung des Texturbildes in die D-Phase um und zerfließt beim Pressen des Deckglases der Präparation mit einer Nadel schon bei tieferer Temperatur zu Texturen ähnlich denen von D-Phasen.
^[i] Der DSC-Schmelzpeak von **4b** ist sehr breit (55–110 °C!) und asymmetrisch, was vermutlich auf eine oder mehrere Vorumwandlungen zurückzuführen ist.
^[j] In der DSC-Abkühlkurve (145→10 °C) ist neben dem relativ weit unterkühlbaren Übergang I→D^[d] bei 108 °C (ΔH = -12.1 kJ/mol) noch ein sehr breiter, kleiner Peak bei 76 °C (ΔH = -4.4 kJ/mol) messbar, bei dem es sich wahrscheinlich um die Umwandlung in eine *weitere, monotrope discotische Mesophase* handelt; wieder aufheizend wird für diesen Übergang eine Temperatur von 80 °C (ΔH = 2.3 kJ/mol) ermittelt; mikroskopisch ist in diesem Temperaturbereich sowohl aufheizend als auch abkühlend *keine* Texturänderung zu beobachten.
^[k] Die Methoxyverbindung **5b** enthält nach mikroskopischer/thermoanalytischer Untersuchung einen Anteil (Keime) einer weiteren festen Modifikation mit *m.p.* 121 °C/122 °C (ΔH = 1.2 kJ/mol), in die sich die beim ersten Schmelzvorgang hauptsächlich gebildete D_{no}-Phase je nach Aufheizgeschwindigkeit unter Abscheidung feiner Nadeln mehr oder weniger vollständig umwandelt; die Enthalpie für diesen «zweiten» Schmelzpunkt kann daher je nach Messbedingungen stark schwanken; der stabile Mesophasenbereich (ΔT) wurde auf diese hochschmelzende Modifikation bezogen.
^[l] Die Probe zeigt bei der mikroskopischen Untersuchung eine fest/fest-Umwandlung: **7a** bei ≈ 36 °C, **7b** bei ≈ 57 °C.

80 °C (ΔH = 2.3 kJ/mol) ermittelt. Mikroskopisch konnte der mögliche Dimorphismus von **4b** noch nicht nachgewiesen werden, da sowohl beim Abkühlen als auch beim Aufheizen in dem angegebenen Temperaturbereich keine Texturänderung sichtbar ist (siehe Tabelle 1, Fussnote^[l]).

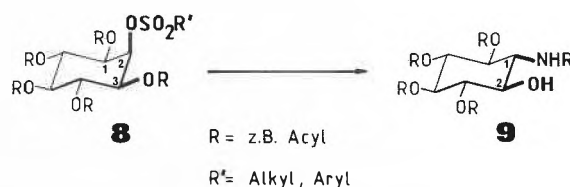
Von den enantiotrop discotisch flüssigkristallinen 1-Amino-1-desoxy- und Thioscyllitolderivaten **4b**, **5b** und **7a**, **b** (Schema 1 und 2, Tabelle 1) sind **4b** und **7a** besonders beachtenswert, da sie nicht nur die *ersten Beispiele von discotischen Flüssigkristallen mit einer Alkohol- (4b) bzw. Thiofunktion (7a) überhaupt* sind, sondern darüber hinaus für die Beziehung zwischen Struktur und Eigenschaften discotisch-flüssigkristalliner Phasen bildender Moleküle^[2-4, 22] wichtige Einflüsse von «Störfaktoren» («Lücken») in ihrem peripheren «Kern»-Bereich auf das Mesophasenverhalten erkennen lassen; **4b** bzw. **7a** sind auch die ersten vom Scyllitol abgeleiteten, scheibenförmigen Moleküle, die neben fünf Hexanoylfunktionen die bisher kürzesten Lateralfunktionen OH und SH aufweisen und dennoch, sogar enantiotrop, discotisch-flüssigkristalline Phasen bilden.

Demgegenüber zeigen je ein von uns untersuchter Pentaester des *scyllo*-Quercitols (Desoxyscyllitol) wie auch des Brom-

scyllo-quercitols mit längeren als in **4b** und **7a** verwendeten Carbonsäuren und *einer fehlenden bzw. mit Br als äquatorialer Lateralfunktion keine* discotischen Mesophasen^[23].

Angesichts der Tatsache, dass z.B. *scyllo*-Inositol-*penta*ester weder durch partielle Veresterung von *scyllo*-Inositol noch durch selektive Hydrolyse seiner zentrosymmetrischen Perester zugänglich sind^[24], ist es ein präparativer Fortschritt, *fünffach* derivatisierte Heteroanaloge des *scyllo*-Inositols (z. B. **9**) für Synthesen von Discogenen oder Doppeldiscogenen mit gesättigten alicyclischen «Kernen» nun aus käuflichem *myo*-Inositol nach der in Schema 3 formulierten Sequenz herstellen zu können. Diese zweistufige, durch gute

Schema 3



Ausbeuten gekennzeichnete Umsetzung (Reaktion der Sulfonsäureester des Typs **8** mit Natriumazid^[4, 11] und Hydrogenolyse) sollte generell anwendbar sein, sofern *eine* der RO-Gruppen an den Ringpositionen 1 oder 3 in **8** aminolytisch spaltbar ist; die Reste R aller anderen Ringpositionen in **8** könnten^[15] auch gleiche oder verschiedene Alkylgruppen sein.

Insbesondere die Alkohole des allgemeinen Typs **9** kommen als Vorstufen für den Aufbau chiraler Discogene in Betracht und sollten einen einfacheren^[9] Zugang zu polymeren Flüssigkristallen eröffnen. Die Amidfunktion in **9** könnte sich – wie bereits für andere discogene Amidocyclitol-derivate diskutiert^[4] – stabilisierend auf die so erzeugten Mesophasen auswirken.

Experimentelles

N-Acetyl-1-amino-1-desoxy-3,4,5,6-tetra-*O*-acetyl-*scyllo*-inositol (**4a**): 950 mg (2.3 mmol) **1a**^[4, 11] werden in 50 mL Eisessig gelöst und nach Zugabe von 60 mg Platindioxid in einer Mitteldruckapparatur unter Schütteln bei 4 bar H₂ und Raumtemperatur während 20 h hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und mit Eisessig gewaschen, die vereinigten Filtrate werden bei vermindertem Druck (bis 0.1 Torr) eingengt, und das Rohprodukt (810 mg) wird durch Chromatographie (300 g Silicagel, Elution mit Ethylacetat/Methanol 20:1) und Kristallisation aus Ethanol gereinigt. Ausbeute: 770 mg (86%) **4a** farblose Kristalle (vgl. Tabelle 1). – ¹H-NMR (Bruker WM 400); a) in CDCl₃: δ = 6.41 (d, br, J ≈ 9 Hz; 1 H, NH), 5.30, 5.20, 5.14, 5.08 (4 dd, J ≈ 10 und 10 Hz; 4 × 1H, 3-H bis 6-H), 4.28 (ddd, J ≈ 10, 10 und 9 Hz; 1 H, 1-H), 3.64 (dd, J ≈ 10 und 10 Hz; 1 H, 2-H), 3.47–3.28 (1 H, OH), 2.10, 2.09, 2.02, 2.01 (3 s und 1 s, br, Intensitätsverhältnis 1:1:1:2; 5 × 3 H, 5 CH₃CO); b) in (CD₃)₂SO: δ = 7.70 (d, br, J ≈ 9 Hz; 1 H, NH), 5.42 (d, J ≈ 5.5 Hz; 1 H, OH), 5.19 und 5.02–4.95 (dd, J ≈ 10 und 10 Hz bzw. m; 1 und 3 H, 3-H bis 6-H), 3.93 (ddd, J ≈ 10, 10 und 9 Hz; 1 H, 1-H), 3.65 (ddd, J ≈ 10, 10 und 5.5 Hz; 1 H, 2-H), 1.97, 1.92, 1.91, 1.89 (4 s; 4 × 3 H, 4 CH₃CO an C-3 bis C-6), 1.76 (s; 3 H, CH₃CO-N). – MS-Teilspektrum (260 °C): *m/z* (%) = 389 (M⁺, < 1), 329 (M⁺ – C₂H₄O₂, 2), 270 (M⁺ – C₂H₄O₂ – C₂H₅NO, 14), 269 (M⁺ – 2 C₂H₄O₂, 10), 210 (M⁺ – 2 C₂H₄O₂ – C₂H₅NO, 26), 209 (M⁺ – 3 C₂H₄O₂, 34), 168 (36), 167 (210 – Acetyl, 94), 60 (C₂H₄O₂, 100).

N-Hexanoyl-1-amino-1-desoxy-3,4,5,6-tetra-*O*-hexanoyl-*scyllo*-inositol (**4b**): 2.78 g (4 mmol) **1b**^[4] ergeben mit 120 mg Platindioxid in 120 mL Eisessig nach 24 h Hydrieren, Aufarbeitung, Chromatographie (Elution mit Tetrachlormethan/Ethylacetat 3:1) analog vorstehendem Versuch 1.5 g farbloses, trübes und hochviskoses Produkt, das allmählich bei Raumtemperatur kristallisiert; Ausbeute nach Umkristallisation aus Ethanol/Wasser (2:1): 1.2 g (44%) **4b** als farblose Kristalle (Phasenumwandlungsdaten in Tabelle 1). Dipolmoment in Benzol^[25]: μ = 3.85 D. – ¹H-NMR (Bruker WM 400); a) in CDCl₃: δ = 6.02 (d, br, J ≈ 8 Hz; 1 H, NH), 5.31, 5.17, 5.14, 5.03 (4 dd, J ≈ 9.5 und 9.5 Hz; 4 × 1 H, 3-H bis 6-H), 4.20 (ddd, J ≈ 9.5, 9.5 und 8 Hz;

1 H, 1-H), 3.58 (dd, $J \approx 9.5$ und 9.5 Hz; 1 H, 2-H), 2.75–2.53 (1 H, OH), 2.38–2.09 (m; 10 H, 5α -CH₂), 1.62–1.47 (m; 10 H, 5β -CH₂), 1.36–1.18 (m; 20 H, 5γ -CH₂ und 5δ -CH₂), 0.88 (t, br, $J \approx 7$ Hz; 15 H, 5 CH₃); b) in (CD₃)₂SO: $\delta = 7.61$ (d, br, $J \approx 9$ Hz; 1 H, NH), 5.38 (d, $J \approx 5.5$ Hz; 1 H, OH), 5.21 und 5.08–4.97 (dd, $J \approx 9.5$ und 9.5 Hz bzw. m; 1 bzw. 3 H, 3-H bis 6-H), 3.96 (ddd, $J \approx 9.5$, 9.5 und 9 Hz; 1 H, 1-H), 3.64 (ddd, $J \approx 9.5$, 9.5 und 5.5 Hz; 1 H, 2-H), 2.31–2.08 (m; 8 H, 4α -CH₂), 1.98 (dt, br, $J \approx 2$ und 7 Hz; 2 H, CH₂-CO-N), 1.51–1.35 (m; 10 H, 5β -CH₂), 1.30–1.11 (m; 20 H, 5γ -CH₂ und 5δ -CH₂), 0.87–0.78 (m; 15 H, 5 CH₃). – MS-Teilspektrum (190°C): m/z (%) = 669 (M^+ , 2), 613 (M^+ – Buten, 23), 553 (M^+ – C₆H₁₂O₂, 3), 438 (M^+ – C₆H₁₂O₂ – C₆H₁₃NO, 13), 322 (438 – C₆H₁₂O₂, 18), 224 (38), 223 (322 – Hexanoyl, 92), 99 (Hexanoyl, 100), 71 (Hexyl, 94).

N-Acetyl-1-amino-1-desoxy-2-*O*-methyl-3,4,5,6-tetra-*O*-acetyl-scyllo-inositol (5a): Zur auf 0°C abgekühlten Lösung von 584 mg (1.5 mmol) 4a und 70 mg Bortrifluorid-Diethylether in 10 mL Dichlormethan gibt man portionsweise etherische Diazomethanlösung, bis das Gemisch gelblich bleibt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels, Chromatographie des Rückstandes an 300 g Silicagel (Elution mit Ethylacetat/Methanol 20 : 1) werden aus Ethanol 50 mg (8%) 5a als farblose Kristalle isoliert (Tabelle 1). ¹H-NMR (Bruker WM 400, CDCl₃): $\delta = 5.71$ (d, br, $J \approx 9$ Hz; 1 H, NH), 5.26–5.10 (m; 4 H, 3-H bis 6-H), 4.16 (ddd, $J \approx 10$, 10 und 9 Hz; 1 H, 1-H), 3.57 (dd, $J \approx 10$ und 10 Hz; 1 H, 2-H), 3.40 (s; 3 H, OCH₃), 2.18–1.95 (div. s; 15 H, 4 CH₂CO und CH₃CO-N). – MS-Teilspektrum (220°C): m/z (%) = 403 (M^+ , < 1), 344 (M^+ – C₂H₃O₂, 2), 284 (M^+ – C₂H₃O₂ – C₂H₅NO, 18), 254 (10), 224 (284 – C₂H₃O₂, 50), 182 (100), 181 (224 – C₂H₃O, 52), 140 (76).

N-Hexanoyl-1-amino-1-desoxy-2-*O*-methyl-3,4,5,6-tetra-*O*-hexanoyl-scyllo-inositol (5b): Aus 670 mg (1 mmol) 4b wird analog vorstehendem Versuch nach Chromatographie (Elution mit Tetrachlormethan/Ethylacetat 5 : 1) ein farbloses, trübes und hochviskoses Produkt erhalten, das allmählich bei Raumtemperatur farblos kristallisiert; Ausbeute: 340 mg (50%), die bei Umkristallisation aus Methanol (Abkühlen auf –10°C) auf 28% sinkt (Phasenumwandlungsdaten in Tabelle 1). – ¹H-NMR (Bruker WM 400, CDCl₃): $\delta = 5.65$ (d, br, $J \approx 9$ Hz; 1 H, NH), 5.25, 5.23, 5.16, 5.14 (4 dd, $J \approx 10$ und 10 Hz; 4 × 1 H, 3-H bis 6-H), 4.17 (ddd, $J \approx 10$, 10 und 9.5 Hz; 1 H, 1-H), 3.56 (dd, $J \approx 10$ und 10 Hz; 1 H, 2-H), 3.37 (s; 3 H, OCH₃), 2.35–2.06 (m; 10 H, 5α -CH₂), 1.65–1.45 (m; 10 H, 5β -CH₂), 1.36–1.17 (m; 20 H, 5γ -CH₂ und 5δ -CH₂), 0.93–0.82 (m; 15 H, 5 CH₃). – MS-Teilspektrum (180°C): m/z (%) = 683 (M^+ , 2), 627 (M^+ – Buten, 12), 568 (M^+ – C₆H₁₂O₂, 7), 452 (M^+ – C₆H₁₂O₂ – C₆H₁₃NO, 10), 422 (42), 336 (452 – C₆H₁₂O₂, 44), 238 (100), 237 (336 – Hexanoyl, 62), 140 (63), 99 (Hexanoyl, 80), 71 (Hexyl, 60).

1-Mercapto-1-desoxy-2,3,4,5,6-penta-*O*-hexanoyl-scyllo-inositol (7a): Zu 150 mg (0.17 mmol) 1-(4-Brombenzylthio)-1-desoxy-2,3,4,5,6-penta-*O*-hexanoyl-scyllo-inositol-*S*-oxid (6)^[5], 2 mL Acetonitril und 30 mg (0.34 mmol) 2,6-Dimethylpyridin wird bei Raumtemperatur unter Luftausschluss eine Lösung aus ca. 72 mg (0.34 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid in 2 mL Acetonitril gegeben^[16a]. Nach Erwärmen des Reaktionsgemisches während 4 h auf 50°C, Zugabe von 1 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und 3 h Rühren bei Raumtemperatur wird mit Ether extrahiert. Man

säuert mit 1 N Salzsäure an, wäscht mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, trocknet über Magnesiumsulfat, konzentriert im Rotationsverdampfer, reinigt durch Flash-Chromatographie an 80 mL Silicagel 60, 230–400 mesh (E. Merck, Darmstadt), unter Elution mit Petrolether (30–70°C)/Ethylacetat (20 : 1) und Kristallisation aus Ethanol; Ausbeute: 40 mg (34%) 7a als farblose Kristalle (Phasenumwandlungsdaten in Tabelle 1). – ¹H-NMR (Bruker WM 400, CDCl₃): $\delta = 5.25$ (t, $J \approx 9.5$ Hz, 1 H, 4-H), 5.17 (dd, $J \approx 9.5$ und 9.5 Hz; 2 H, 3-H und 5-H), 5.06 (dd, $J \approx 9.5$ und 11 Hz; 2 H, 2-H und 6-H), 2.95 (dt, $J \approx 9$ und 11 Hz; 1 H, 1-H), 2.35 und 2.28 (2 dt, $J \approx 8$, 8 und 16 Hz; 4 H, 2 α -CH₂ an C-2 und C-6), 2.21 (t, $J \approx 7$ Hz; 4 H, 2 α -CH₂ an C-3 und C-5), 2.20 (t, $J \approx 7$ Hz; 2 H, α -CH₂ an C-4), 1.66–1.45 (m; 10 H, 5β -CH₂), 1.50 (d, $J \approx 9$ Hz; 1 H, SH), 1.37–1.18 (m; 20 H, je 5 γ -CH₂ und δ -CH₂), 0.94–0.82 (m; 15 H, 5 CH₃). – MS-Teilspektrum (200°C): m/z (%) = kein M^+ , 455 (M^+ – C₆H₁₁O₂ – C₆H₁₂O₂, 5), 355 (3), 240 (30), 208 (23), 142 (28), 99 (C₆H₁₁O, 100), 71 (C₅H₁₁, 70).

1-Acetylthio-1-desoxy-2,3,4,5,6-penta-*O*-hexanoyl-scyllo-inositol (7b): Eine Lösung aus 30 mg (0.04 mmol) 7a, 1 mL Essigsäureanhydrid und 2 mL Diethylether wird nach Zutropfen von 1 mL Pyridin 3 h bei 70°C gerührt, das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen, mit Chloroform extrahiert, in üblicher Weise aufgearbeitet und das Rohprodukt aus Ethanol kristallisiert; Ausbeute: 20 mg (63%) 7b als farblose Kristalle (Phasenumwandlungsdaten in Tabelle 1). – ¹H-NMR (Bruker WM 400, CDCl₃): $\delta = 5.28$ –5.22 (m; 5 H, 2-H bis 6-H), 3.83–3.47 (m; 1 H, 1-H), 2.28 (s; 3 H, CH₃CO-S), 2.23–2.15 (m; 10 H, 5α -CH₂), 1.62–1.46 (m; 10 H, 5β -CH₂), 1.35–1.18 (m; 20 H, je 5 γ -CH₂ und δ -CH₂), 0.92–0.84 (m; 15 H, 5 CH₃). – ¹³C-NMR (Bruker AM 270, CDCl₃): $\delta = 192.41$ (s; CH₃-COS), 172.15 (s; 5 CO), 71.57, 69.69, 68.60, 46.08 (4 d; Cyclohexan-C), 33.91, 31.19, 24.48, 22.22, 13.82 (Alkyl-C), 30.47 (q; CH₃-COS). – MS-Teilspektrum (250°C): m/z (%) = 728 (M^+ , << 1), 669 (1), 613 (M^+ – C₆H₁₁O₂, 3), 282 (27), 240 (52), 99 (C₆H₁₁O, 100), 71 (C₅H₁₁, 30).

Eingegangen am 29. Dezember 1986 [FC 92]

- [1] B. Kohne, P. Marquardt, K. Praefcke, P. Psaras, W. Stephan, K. Turgay, *Chimia* 40 (1986) 360; B. Kohne, K. Praefcke, W. Stephan, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [2] B. Kohne, K. Praefcke, W. Stephan, P. Nürnberg, *Z. Naturforsch. B40* (1985) 981 und zit. Lit.
- [3] B. Kohne, K. Praefcke, W. Stephan, *Chimia* 40 (1986) 14 und zit. Lit.
- [4] B. Kohne, K. Praefcke, W. Stephan, P. Marquardt, *Chimia* 40 (1986) 248.
- [5] B. Kohne, P. Marquardt, K. Praefcke, P. Psaras, W. Stephan, *Z. Naturforsch. B42* (1987), im Druck.
- [6] W. Kreuder, H. Ringsdorf, *Makromol. Chem. Rapid Commun.* 4 (1983) 807.
- [7] W. Kreuder, H. Ringsdorf, P. Tschirner, *Makromol. Chem. Rapid Commun.* 6 (1985) 367; O. Herrmann-Schönherr, J. H. Wendorf, W. Kreuder, H. Ringsdorf, *ibid.* 7 (1986) 97.
- [8] G. Wenz, *Makromol. Chem. Rapid Commun.* 6 (1985) 577.
- [9] Vgl. dazu B. Kohne, K. Praefcke, H. Ringsdorf, P. Tschirner, unveröffentlicht.
- [10] M. Engel, B. Hisgen, R. Keller, W. Kreuder, B. Reck, H. Ringsdorf, H.-W. Schmidt, P. Tschirner, *Pure Appl. Chem.* 57 (1985) 1009.
- [11] T. Suami, F. W. Lichtenthaler, S. Ogawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 39 (1966) 170.
- [12] Auf anhimere Wechselwirkungen zurückzuführende Acylgruppenwanderungen sind bekannt; bzgl. solcher Umlagerungen bei Cyclohexanhexol-Derivaten siehe T. Posternak: *Les Cyclitols*, Hermann, Paris (1962) und die dort auf p. 34 und 208 zitierte Literatur.
- [13] Nach diesen Befunden ist der Acetylierungsschritt in Synthesen anderer Derivate des Amido-desoxy-scyllo-inositols (vgl. ref.^[4], dort Schema 1 sowie Fussnoten 7 und 8) überflüssig.
- [14] ¹H-NMR-Signale einer Methyl- oder Methylen-Gruppe am sp³-hybridisierten Kohlenstoffatom C-2' der Alternativstrukturen 3 wären nach Vergleichen mit solchen aliphatischer Orthocarbon-säureester (K. Praefcke, unveröffentlichte Befunde) bei höherem Feld zu erwarten.
- [15] K. Praefcke, B. Kohne et al., unveröffentlicht.
- [16] a) H. Sugihara, R. Tanikaga, A. Kaji, *Synthesis* (1978) 881. – b) Zur Pummerer-Reaktion (Reviews und Anwendungen) siehe E. Block: *Reactions of Organosulfur Compounds*, Academic Press, New York (1978), p. 154–162; P. Welzel, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 31 (1983) 892; K. Praefcke, in *Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie*, 4. Aufl., Bd. E3, Thieme, Stuttgart (1983), p. 313–315; K.-D. Gundermann, K. Hümke bzw. G. Kresze, *ibid.* Bd. E11 (1985), p. 62 bzw. 872–886; für Anwendungen der Pummerer-Reaktion, die wie in Schema 2 nicht Aldehydsynthesen zum Ziel haben, siehe insbesondere H. Ishibashi, S. Harada, M. Okada, M. Ikeda, *Synthesis* (1986) 847 und zit. Lit.
- [17] Von Inositolen (Inositen, Cyclohexan-1,2,3,4,5,6-hexolen)^[12] sind erst wenige Thiol-Analoga synthetisiert worden, obgleich Vorstellungen über ihre mögliche vielseitige Bedeutung schon seit langem bekannt sind^[1].
- [18] E. Pretsch, T. Clerc, J. Seibl, W. Simon: *Tabellen zur Strukturklärung organischer Verbindungen mit spektroskopischen Methoden*, 3. Aufl., Springer-Verlag, Berlin (1986), mit einschlägigen Vergleichsdaten a) dort in H 55, H 60 und H 95; b) dort in H 115 und H 140.
- [19] B. Kohne, K. Praefcke, J. Billard, *Z. Naturforsch. B41* (1986) 1036 und zit. Lit.
- [20] H. Sackmann, D. Demus, *Fortschr. Chem. Forsch.* 12 (1969) 349; *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* 21 (1973) 239.
- [21] L. Kofler, A. Kofler: *Thermo-Mikro-Methoden zur Kennzeichnung organischer Stoffe und Stoffgemische*, 3. Aufl., Verlag Chemie, Weinheim (1954).
- [22] B. Kohne, K. Praefcke, *Chem. Ztg.* 109 (1985) 121.
- [23] Vgl. ref.^[22], Fussnote 28.
- [24] Durch fünffache, unterschiedliche Funktionalisierung wurde ein Derivat von scyllo-Inositol mit Trioxaaddman-Struktur erhalten: H. W. Lee, Y. Kishi, *J. Org. Chem.* 50 (1985) 4402.
- [25] R. J. W. LeFèvre, *Trans. Faraday Soc.* 46 (1950) 1. – Bestimmung der Brechungsindices bzw. DK-Werte mit einem Abbé-Refraktometer der Firma Carl Zeiss, Oberkochen, bzw. mit einem Dipolmeter DM 01 der Wissenschaftlich Technischen Werkstätten, Weilheim.

Vitamin B₁₂-katalysierte Elektrosynthese: Substrat-B₁₂-Coadsorption an der «Glassy Carbon»-Kathode**

Hans-Frieder Beer*, Rolf Scheffold*

Abstract: Adsorption of the catalyst in presence of substrate at a glassy-carbon electrode was found by means of current-concentration measurements with variable catalyst concentrations during the vitamin B₁₂ catalyzed electrochemical reduction of β -bromoethyl benzoat. No adsorption of the catalyst could be found in absence of substrate. An overlay of adsorption with a reaction of (pseudo) 1. order at the electrode surface was observed during experiments with variable substrate concentrations.

Vitamin B₁₂ ist an einer Vielzahl biochemischer Umsetzungen beteiligt^[1]. Dabei werden unter Mitwirkung des im B₁₂-Molekül enthaltenen leicht reduzierbaren Cobalt-Zentralatoms intermediär Metall-Kohlenstoff-Bindungen gebildet und gespalten.

Vitamin B₁₂ und verwandte Cobaltkomplexe können auch in vitro als Katalysatoren für synthetisch nützliche Reaktionen eingesetzt werden^[4]. Erfolgt dabei die Reduktion $\text{Co}^{\text{III}} \rightarrow \text{Co}^{\text{I}}$ elektrochemisch an einer Kohlenstoffelektrode, so resultieren ökologisch wenig bedenkliche Syntheseverfahren^[5].

Primäre Alkylhalogenide sind bis zu Potentialen von $-2 \text{ V (Ag/Ag}^{\oplus})$ stabil. Katalyse durch Vitamin B₁₂ ermöglicht ihre reduktive Umpolung bei positiveren Potentialen, beispielsweise mit Zink oder an Quecksilberkathoden^[6]. Wir haben nun diese katalysierte Reduktion an der «Glassy Carbon»-Kathode untersucht. Es stellte sich die Frage, ob dabei die Gesamt-

reaktion in der homogenen Lösung oder an der Elektrodenoberfläche abläuft. Als Modellreaktion wurde die reduktive Eliminierung der von Grimshaw^[7a] für die Peptidsynthese eingeführten und von Semmelhack et al.^[7b] auf Carbonsäuren übertragenen β -Halogenethylester-Schutzgruppe verwendet:

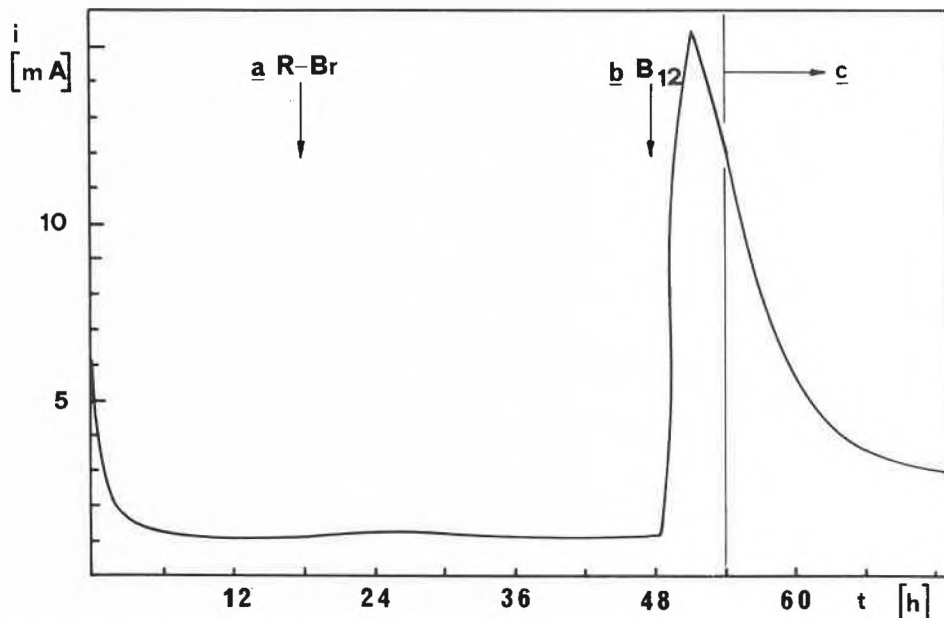


Fig. 1. Strom-Zeit-Diagramm einer Vitamin-B₁₂-katalysierten elektrochemischen Reduktion. Raumtemperatur; $-1.4 \text{ V (Ag/0.01 M AgNO}_3)$; Katholyt: 0.2 M LiClO_4 in NMP. a) Zugabe von $5 \text{ mmol } \beta\text{-Bromethylbenzoat}$; b) Zugabe von $0.5 \text{ mmol Vitamin B}_{12}$.

Die nicht-katalysierte elektrochemische Reduktion dieses Schutzgruppentyps wurde von Engels^[8] an der Quecksilberkathode untersucht.

Experimentelles

Präparative elektrochemische Experimente wurden unter kontinuierlicher Rückführung des Elektrolyten aus einem mit Argon gespülten Reservoir in einer «Electroprep-Cell» der Firma ECO durchgeführt. Glassy-Carbon-Kathode und DSA-Anode wurden durch eine Kationenaustauschmembran Nafion N 425 getrennt. *N*-Methylpyrrolidon (NMP) und LiClO_4 sowie NH_4ClO_4 bildeten das Lösungsmittel/Leitsalz-Gemisch. Das Katholytvolumen betrug 80 mL und die Durchflussgeschwindigkeit 10 mL/min . Elektrolysen wurden mit $5 \text{ mmol } \beta\text{-Bromethylbenzoat}$ bei den zu den einzelnen Figuren angegebenen Potentialen (Ag/0.01 N AgNO_3) und Konzentrationen von Leitsalz und Vitamin B₁₂ (Hydroxycobalamin-hydrochlorid) durchgeführt.

Konzentrations-Zeit-Kurven wurden an Proben, die durch ein in der Katholytrückleitung installiertes Septum gezogen wurden, mittels HPLC-Analyse gemessen. Die Analysen erfolgten mit einem Hochdruckflüssigchromatographen Waters 6000A und Liquiddetektor Perkin-Elmer LC-55B. Für die Trennung des Analysengemisches wurde eine Säule ($4.6 \times 250 \text{ mm}$) der Firma Knauer, gefüllt mit Lichrosorb RP-18 von $10 \mu\text{m}$ Korngrösse, und Acetonitril/Wasser ($65:35 \text{ v/v}$) bei 1.5 mL/min verwendet.

Das makroskopische Zeitgesetz

Im Verlauf präparativer Elektrolysen registrierte Strom-Zeit-Kurven, wie in Fig. 1 dargestellt, lassen sowohl die Stabilität des als Modellsubstrat verwendeten Esters beim gewählten Potential (Punkt a) als auch die nach der Zugabe von Vitamin B₁₂ (Punkt b) einsetzende Reduktion $\text{Co}^{\text{III}} \rightarrow \text{Co}^{\text{I}}$ und anschliessende Katalyse (ab Punkt c) erkennen.

* Korrespondenz: Dr. H.-F. Beer, Eidgenössisches Institut für Reaktorforschung CH-5303 Würenlingen

Prof. Dr. R. Scheffold, Institut für Organische Chemie, Universität Bern, Freiestrasse 3, CH-3012 Bern

19. Mitteilung über Synthese und Reaktionen porphyrinoider Metallkomplexe. Teil der Dissertation von H.-F. B. [1]. Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung finanziell unterstützt. Prof. Dr. J. T. Clerc, Pharmazeutisches Institut der Universität Bern, danken wir für Diskussionsbeiträge. – 18. Mitteilung: [2].

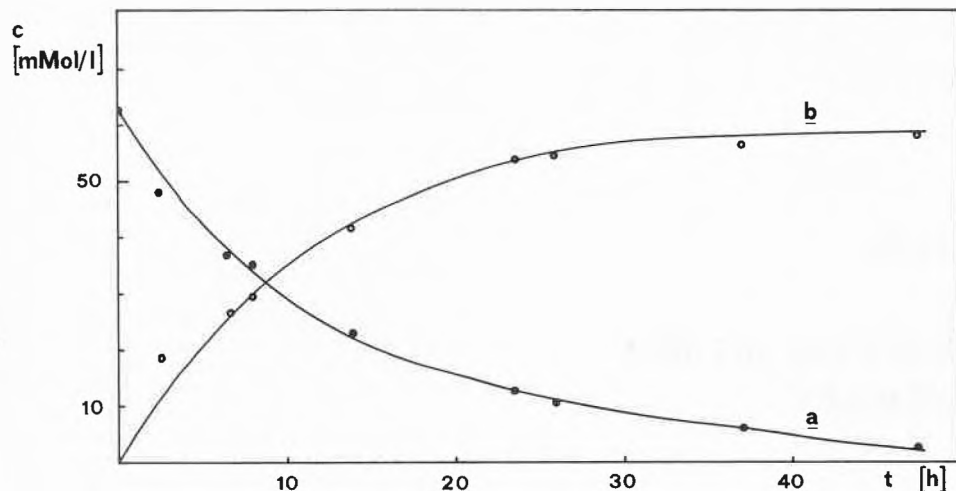


Fig. 2. Edukt- und Produktkonzentration in Abhängigkeit von der Elektrolysezeit: a) β -Bromethylbenzoat, b) Benzoesäure. Raumtemperatur; -2.0 V ($\text{Ag}/0.01\text{ M AgNO}_3$); Katholyt: 0.1 M LiClO_4 , $0.1\text{ M NH}_4\text{ClO}_4$ in NMP. $5\text{ mmol } \beta$ -Bromethylbenzoat, $0.01\text{ mmol Vitamin B}_{12a}$.

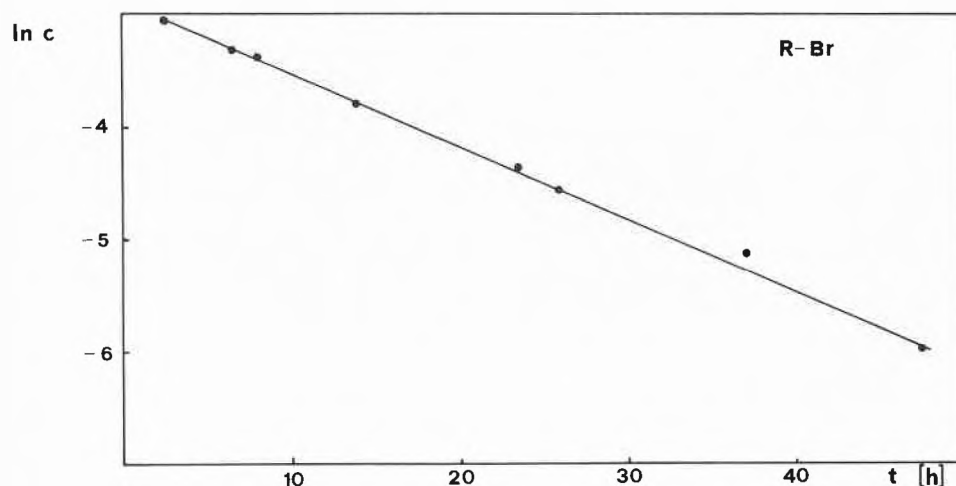


Fig. 3. Logarithmus der Eduktkonzentration in Abhängigkeit von der Elektrolysezeit (Zahlenwerte aus Fig. 2).

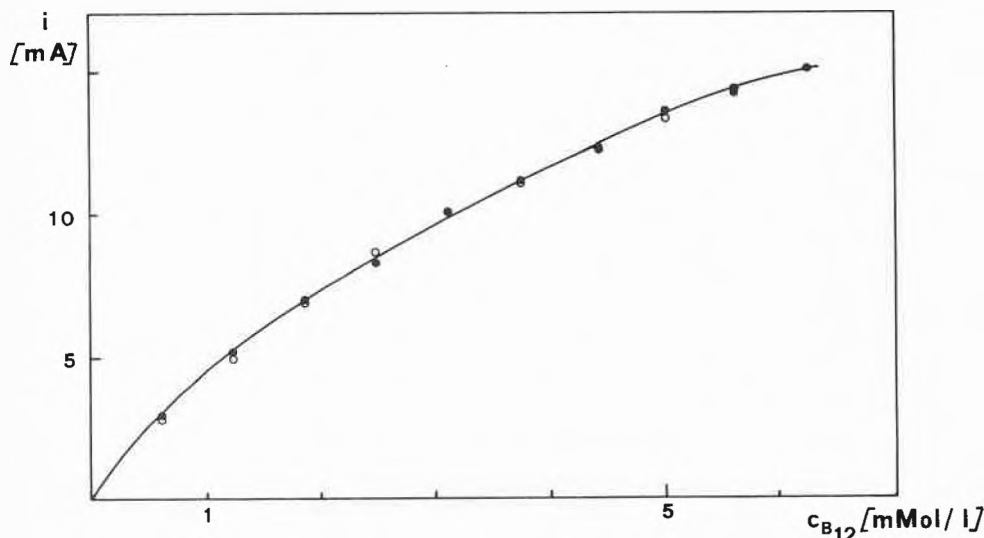


Fig. 4. Strom als Funktion der Vitamin- B_{12a} -Konzentration in Gegenwart von Substrat, Bedingungen wie in Fig. 1, 25°C , $5\text{ mmol } \beta$ -Bromethylester. ● Messpunkte, ○ nach Gleichung (5) berechnete Werte.

Die Abhängigkeit der Edukt- und der Produktkonzentration von der Zeit ist in Fig. 2 dargestellt. Mit der in Fig. 3 dargestellten Geraden – Logarithmus der Eduktkonzentration als Funktion der Zeit – lässt sich für die Vitamin- B_{12} -katalysierte Reduktion von β -Bromethylbenzoat ein Zeitgesetz 1. Ordnung nachweisen. Das gleiche Verhalten beobachtet man im abfallenden Teil (c) der Kurve in Fig. 1 für die Abhängigkeit des Stroms von der Zeit. Es wird in beiden Fällen dieselbe Geschwindigkeitskonstante ($k = 1.1 \times 10^{-1}\text{ h}^{-1}$) erhalten.

Das beobachtete Geschwindigkeitsgesetz 1. Ordnung lässt zwei Interpretationsmöglichkeiten^[9] offen: eine Reaktion (pseudo)erster Ordnung im «Bulk» oder an der Elektrodenoberfläche bzw. einen diffusionskontrollierten Umsatz.

Zur Unterscheidung zwischen beiden Möglichkeiten wurden die Aktivierungsenergie der Reaktion und der Einfluss der Durchflussgeschwindigkeit auf den Strom bestimmt^[1]:

- Während für diffusionskontrollierte Reaktionen eine Aktivierungsenergie von ca. 3 kcal/mol (12.6 kJ/mol) zu überwinden ist^[10], wurde für das untersuchte System eine Aktivierungsenergie von 10 kcal/mol (41.9 kJ/mol) gefunden.
- Nach Pickett und Ong^[11] hängt die Diffusionsgeschwindigkeitskonstante und damit der Strom für eine mit der verwendeten Apparatur vergleichbare Anordnung linear von der dritten Wurzel der Durchflussgeschwindigkeit ab. Unsere Untersuchungen ergaben jedoch einen vernachlässigbar kleinen Einfluss der Durchflussgeschwindigkeit auf den Strom.

Beide Ergebnisse weisen also nicht auf einen diffusions-, sondern auf einen reaktionskontrollierten Strom hin.

Konzentrationseffekte

Der der Katalyse vorgelagerte Teilschritt ist die Reduktion des Katalysators. In Abwesenheit von Substrat hängt der Strom linear von der Katalysatorkonzentration ab; er entspricht der Zweielektronen-Reduktion $\text{Co}^{\text{III}} \rightarrow \text{Co}^{\text{I}}$.

Im Gegensatz dazu findet man in Anwesenheit von Substrat für die Abhängigkeit des Stroms von der Katalysatorkonzentration einen nicht-linearen Zusammenhang, der ein Sättigungsverhalten erkennen lässt (vgl. Fig. 4). Im Hinblick auf möglicherweise stattfindende Adsorption wurden die in Fig. 4 dargestellten Messergebnisse auf ein der Langmuir-Isotherme entsprechendes Verhalten untersucht. Trägt man $1/i$ gegen $1/c(\text{B}_{12})$ auf, resultiert eine Gerade (Fig. 5).

Die Erklärung für dieses Verhalten ergibt sich aus Gleichung (1) für die Adsorption der elektroaktiven Spezies:

$$i = n F A k \Gamma \quad (1)$$

n : Anzahl pro Formelumsatz ausgetauschter Elektronen

F : Faraday-Konstante
 A : wirksame Oberfläche
 k : Geschwindigkeitskonstante des geschwindigkeitsbestimmenden Schritts

Γ gibt die Oberflächenbedeckung in mol/cm² an und hängt von der Konzentration $c(B_{12})$ in Form der Langmuir-Isotherme ab.

$$\Gamma = \Gamma_{\max} \frac{c(B_{12})}{B + c(B_{12})} \quad (2)$$

Kombination von (1) und (2) ergibt die stromanaloge Langmuir-Isotherme:

$$i = P \frac{c(B_{12})}{B + c(B_{12})} \quad (3)$$

P (in mA) ergibt sich bei konstanter Substratkonzentration aus Gleichung (5) zu

$$P = K_1 \frac{c(\text{sub})}{S + c(\text{sub})} + K_2 \cdot c(\text{sub}) \quad (4)$$

Der katalytische Strom ist auch eine Funktion der Substratkonzentration. Für die einfache direkte Reduktion wäre ein linearer Zusammenhang zwischen i und $c(\text{sub})$ zu erwarten.

Die bei der Untersuchung der Abhängigkeit des katalytischen Stroms von der Substratkonzentration ermittelte Kurve ist in Fig. 6 dargestellt: Die Kurvenform lässt die Annahme zu, dass einem Sättigungsprozess ein weiterer Prozess überlagert ist, der eine lineare Strom-Konzentrations-Abhängigkeit zeigt. Nach Abzug eines linearen Stromteils gemäß Gleichung (5) resultiert mit $1/i$ gegen $1/c(\text{sub})$ wiederum eine Gerade (Fig. 7)^[12].

Um die Strom-Konzentrations-Kurven in Fig. 4 und Fig. 6 zu bestimmen, wurde jeweils die Konzentration des einen Reaktionspartners konstant gehalten und die des anderen variiert. Kombiniert man beide Kurven, so wird die in Fig. 8 wiedergegebene gekrümmte Fläche erhalten. Diese Fläche wird durch die empirische Gleichung (5), in der i als Funktion von $c(\text{sub})$ und $c(B_{12})$ dargestellt ist, beschrieben.

$$i = K_1 \frac{c(B_{12})}{B + c(B_{12})} \cdot \frac{c(\text{sub})}{S + c(\text{sub})} + K_2 \frac{c(B_{12})}{B + c(B_{12})} \cdot c(\text{sub}) \quad (5)$$

In den Gleichungen (2)–(5) bedeutet

- $c(B_{12})$: Konzentration von Vitamin B₁₂ [mmol/L]
- $c(\text{sub})$: Konzentration von β -Bromethylester [mmol/L]
- B, S : Konstanten [mmol/L]
- K_1 : Konstante [mA]
- K_2 : Konstante [mA · L/mmol]

Gleichung (5) erfüllt folgende Bedingungen:

- wird eine der beiden Konzentrationen Null, so ist auch $i = 0$;
- bei konstanter Katalysatorkonzentration setzt sich der Strom additiv aus ei-

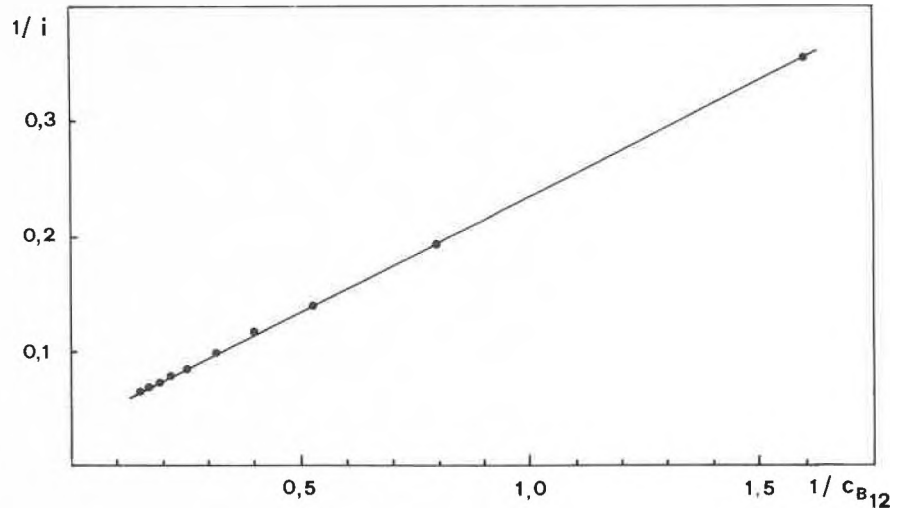


Fig. 5. Prüfung auf Langmuir-Isotherme (Zahlenwerte aus Fig. 4).

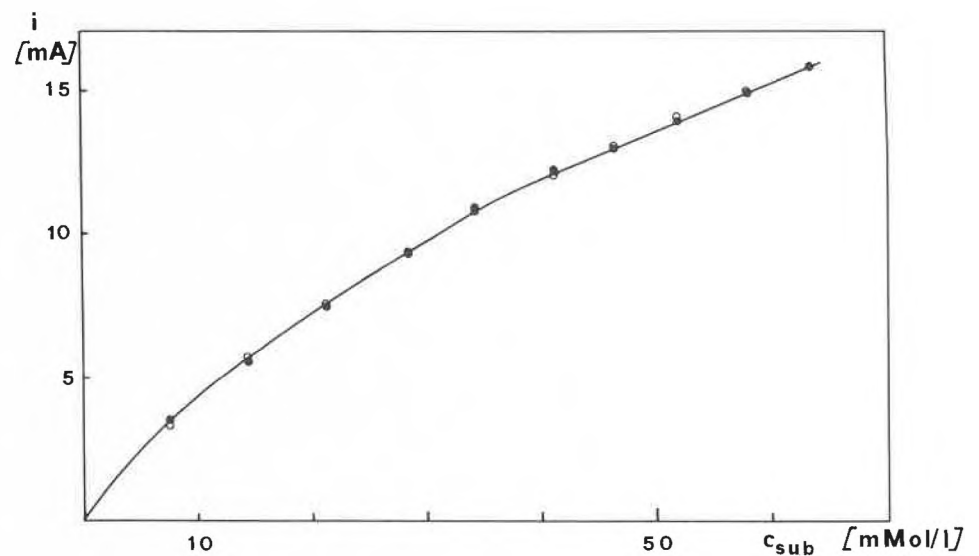


Fig. 6. Strom als Funktion der Substratkonzentration in Gegenwart von 0.5 mmol B₁₂, Bedingungen wie in Fig. 1, 25°C. ● Messpunkte, ○ nach Gleichung (5) berechnete Werte.

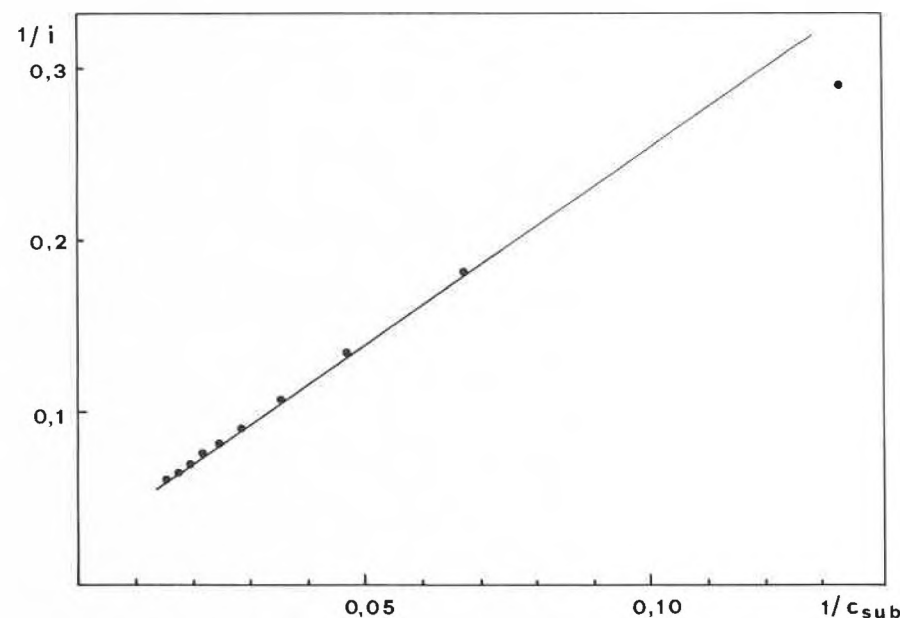
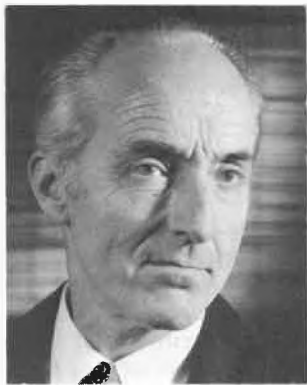


Fig. 7. Prüfung auf Langmuir-Isotherme der Kurve in Fig. 6 nach Abzug eines linearen Anteils.

In memoriam Professor Kurt Grob



In seinem 67. Altersjahr starb plötzlich am 2. März 1987 Dr. sc. nat. Dr. h.c. Kurt Grob, Titularprofessor der ETH Zürich. Obwohl seit rund einem Jahr offiziell im Ruhestand, hat er uns mitten in schöpferischer Tätigkeit für immer verlassen.

Kurt Grob war kein Mann der grossen Worte. Für ihn zählten Taten, und nur wissenschaftlich erhärtete, mehrfach in der Praxis abgesicherte Resultate waren für ihn relevant. Unbestechlich nach aussen und äusserst kritisch gegen sich selbst, hat er während mehr als 25 Jahren die Gaschromatographie seit ihren Anfängen bis zum heutigen hochentwickelten Stand massgeblich geprägt und die Fachwelt immer wieder mit seinen kreativen Ideen und Forschungsergebnissen verblüfft. Sein Name und sein Wirken bleiben unauslöschlich mit dieser Analysetechnik verbunden.

Die Wissenschaft hat einen ihrer ganz grossen Pioniere verloren. Mehr noch, wir alle, die ihn gekannt haben und mit ihm zusammenarbeiten durften, haben einen grossartigen Menschen und liebenswürdigen Freund verloren. Er wird uns allen sehr fehlen. In seinem Sinne und Geist wollen wir versuchen, sein Werk weiterzuführen, und Kurt Grob ein ehrendes Andenken bewahren.

Bruno Brechbühler

zeichnet. Die Arbeiten von Fred E. Regnier und Rodney J. Noel führten 1976 zu druckstabilen Kolonnenmaterialien, womit die «High Performance Size Exclusion Chromatography» (HP-SEC) entwickelt werden konnte.

Eine Schlüsselrolle beim Durchbruch der LC spielte die moderne Pumpentechnologie, die eine «High Performance Liquid Chromatography» (HPLC) überhaupt erst möglich machte. Mit der HPLC-Technik wurde die Chromatographie zum ungemäin wirkungsvollen Instrument des Analytikers.

Einen wichtigen Beitrag zum Erfolg der HPLC steuerten die Fortschritte in der Herstellung von Säulenfüllmaterialien bei. Das in der Anfangszeit der LC verwendete poröse Silicagel hatte meist einen Teilchendurchmesser von 30 µm. Um 1975 kamen Partikel von 10 µm in Gebrauch, und heute werden solche von 5 bis 3 µm bevorzugt. Die damit erreichten Effizienzverbesserungen sind eindrücklich: Waren um 1970 etwa 1000 theoretische Böden pro Meter Säule noch die Norm, kommt man jetzt ohne weiteres auf 100 000 theoretische Böden pro Meter. Diese Fortschritte sind übrigens bereits 1969 von John H. Knox vorausgesagt worden. Untersuchungen von Ervin sz. Kováts an der ETH Lausanne ha-

ben wesentlich zur Kenntnis der Oberflächen von chromatographischen Materialien und deren Verhalten beigetragen. In Deutschland befassten sich vor allem Klaus Unger und Gerhard Schomburg mit Problemen der Belegung von Trennmaterialien.

Als man lernte, die Oberflächen der Adsorbentien chemisch zu verändern, was unter anderem zu den «bonded phase»-Säulen führte, wurden nicht nur reproduzierbare Verteilungsverhältnisse, sondern auch die Möglichkeit geschaffen, unpolare Oberflächen zu erzeugen. Dies war eine Voraussetzung für die «Reversed Phase Chromatography» (RPC), bei der polare Verbindungen rascher als unpolare eluiert werden, weil letztere von der stationären Phase stärker zurückgehalten werden. Damit war der Weg frei zur Chromatographie mit wässrigen Systemen. Es gibt mehrere Gründe für die Überlegenheit der RPC: zum einen sind die chemisch modifizierten (gebundenen) Trennphasen stabil, sie zeichnen sich selbst bei einem Wechsel des Lösungsmittels durch eine schnelle Gleichgewichtseinstellung aus und ermöglichen so eine Gradientenelution; zum andern ist es sehr viel schwieriger, eine reproduzierbare Qualität der polaren Trennmaterialien zu erhalten.

Selektivität ist die hervorstechende Eigenschaft der LC. Sie wird betont durch raffinierte Kombination von Säulenfüllmaterialien und darauf abgestimmten mobilen Phasen. In der konventionellen RPC verwendet man als Elutionsmittel vorwiegend wässrige Lösungen von Methanol, Acetonitril oder Tetrahydrofuran. Je nach Wahl der mobilen Phase, der man zur Anpassung an die Bedürfnisse der jeweiligen chromatographischen Trennung bestimmte «modifier» beimischen kann, lassen sich durch Sekundäreffekte wie Komplexierungsreaktionen, Ionenpaar-Bildung, stereospezifische und andere Wechselwirkungen zusätzliche Verbesserungen erzielen.

Wohl angeregt durch die Fortschritte der Flüssig-Flüssig-Extraktion in den zwei Dekaden nach dem Zweiten Weltkrieg wurde die ionische Assoziation zur Erzeugung von chromatographischen Effekten benutzt. Als einer der ersten erkannte Goran Schill die Tragweite der Ionenpaarchromatographie und setzte diese mit Erfolg zur Analyse pharmazeutischer Produkte ein.

Der direkte Einfluss der mobilen Phase auf das Verteilungsverhalten von Substanzen wird aber auch in der Gradientenelution ausgenutzt. Das wiederum führte zur Chromatographie mit binären und ternären Lösungsmittelsystemen, was erneut hohe Anforderungen an die Pumpentechnologie stellte.

Die Herstellung stationärer Phasen mit hydrophoben Eigenschaften bereitete die Grundlage für die «Hydrophobic Interaction Chromatography» (HIC), eine vielversprechende Methode zur Trennung von Proteinen. In der Tat erweitert sich der Anwendungsbereich der Flüssigchromatogra-

phie mehr und mehr zu den Biopolymeren hin. Csaba Horvath zeigte 1985, dass es möglich ist, HIC auch auf einer SEC-Säule auszuführen.

Mit der HPLC-Technik waren die physikalischen Grenzen der Trenneffizienz eines chromatographischen Systems mit flüssigen mobilen Phasen erreicht worden. Da es hier kaum noch etwas zu verbessern gab, verlagerte sich das Interesse auf die Exploration der spezifischen Wechselwirkungen mit chemisch veränderten Oberflächen von Silicagelen oder anderen stationären Phasen. Dieser Trend gipfelte in der Affinitätschromatographie, einem Begriff, der 1968 von Pedro Cuatrecasas geprägt wurde. Er benutzte die spezifische Adsorption von Proteinen an immobilisierten Bioliganden zur Reinigung von Enzymen. Durch chemische Bindungen wird der Bioligand über einen sogenannten Spacerarm an die Matrix des Trägermaterials fixiert, ragt aber aus dieser hervor, so dass auch sehr grosse Moleküle ohne sterische Hinderung die selektiven Wechselwirkungen eingehen können. Das Prinzip der Affinitätschromatographie bedeutete einen technischen Evolutionssprung in der Enzymologie.

Man sollte nicht versäumen, den konzeptionellen Hintergrund aller dieser Entwicklungen zu erkennen. Eine der ursprünglichen Zielsetzungen war es, die Trennleistung der LC zu steigern. Eine grosse Trennkapazität wird denn auch bei der Bearbeitung von umweltrelevanten Problemen benötigt, wo Proben mit einer Vielzahl von Komponenten untersucht werden müssen. Mehr Trennleistung kann aber aus der Chromatographie ohne Kompromisse nicht mehr herausgeholt werden (vgl. dazu Chimia 41 (1987) 37). Den Preis für die von Akira Hirose und Milos V. Novotny 1984 beschriebene «High-resolution LC» entrichtet man in Form von Zeit, die der chromatographische Trennprozess erfordert und welche in die Dimension von Stunden rückt. Darum werden in der Umweltanalytik vermehrt mehrdimensionale chromatographische Systeme oder bereits nicht-chromatographische Methoden eingesetzt. Wichtige Beiträge zur mehrdimensionalen LC, insbesondere Säulenschaltungen, verdanken wir Josef F. K. Huber.

Oft geht es bei der analytischen Untersuchung aber gar nicht darum, Hunderte oder Tausende von Substanzen zu trennen, um diese alsdann quantitativ zu bestimmen oder zu identifizieren. Das Interesse richtet sich in vielen Fällen auf nur wenige auserlesene Substanzen einer chemischen Matrix. Hier genügt es, wenn mit hoher Selektivität Einzelkomponenten isoliert werden können, wie dies zum Beispiel in einer analytischen Reinigungsoperation oder beim präparativen Einsatz der LC der Fall ist. Für solche Anwendungen ist die LC weiterhin von hervorragender Bedeutung. Deshalb spielt die Affinitätschromatographie in der Biotechnologie und biochemischen Analytik eine so wichtige Rolle, und LC-Koryphäen wie Barry Karger, Fred E. Regnier oder Csaba Horvath

verschrieben sich in den letzten Jahren vornehmlich diesen Anwendungsgebieten.

Die HPLC trug von Anbeginn ein Handicap durch das Fehlen eines universellen *Detektionssystems*, wie dies beispielsweise in der GC der Flammionisationsdetektor (FID) ist. So hat *R. P. W. Scott* versucht, im historisch interessanten «*moving wire detector*» das LC-Eluat einem FID zuzuführen. Immer noch beruhen die wichtigsten LC-Detektoren auf spektroskopischen Prinzipien; als wichtige Neuerung ist der *Diodenarray-Detektor* zu verzeichnen. Von zunehmender Bedeutung sind die *elektrochemischen Detektoren*, wie sie von *Peter T. Kissinger* und auch von *Wayne R. Matson* entwickelt wurden; sie bieten grosse Empfindlichkeit und Selektivität. Die Mängel der Detektion in der HPLC wurden vielfach auch durch *Derivatisierungsmethoden* überwunden, wobei sich sowohl die «*precolumn*»- als auch die «*postcolumn*»-*Derivatisierung* gut bewährten. Der Schweizer *Roland W. Frei* hat die Derivatisierungsmöglichkeiten in der HPLC intensiv erforscht.

Auf unterschiedlichen Wegen wurden Versuche unternommen, die Flüssigchromatographie mit der *Massenspektrometrie* zu kombinieren. *Marvin L. Vestal* nannte sein aussichtsreiches Konzept «*thermo-*

spray interfaces», andere Wege heissen «*direct liquid introduction*» (DLI) oder «*moving belt interface*».

Gerade im Zusammenhang mit der Entwicklung der LC/MS-Kopplung stellte sich immer wieder die Frage nach den Möglichkeiten der *Mikro-HPLC* mit ihrem geringeren Lösungsmittelverbrauch. Für extrem kleine Probenmengen, wie dies in der Biologie häufig vorkommt, werden drei Typen von Mikro-HPLC diskutiert: die «*microbore*»- (0.5–1.0 mm i.D.), «*packed microcapillary*»- (< 0.5 mm i.D.) und die echte *Kapillar-LC* (< 0.1 mm i.D.). Sie alle bedürfen zum Erfolg entsprechender Fortschritte in der Säulen-, Pumpen-, Injektions- und Detektionstechnologie, die bis heute erst teilweise erreicht worden sind. Gut vorangekommen ist man in der Reduktion des *Detektionsvolumens*, gibt es doch schon Detektionssysteme mit Zellenvolumina im nL- und Nachweisgrenzen im fg-Bereich. Dermassen niedrige Nachweisgrenzen sind nicht zuletzt durch Verwendung von Lasern in der Spektroskopie möglich geworden. So kann die *Laserinduzierte Fluoreszenz* als Detektionsmethode dank der Lichtleitertechnologie ohne grossen Aufwand direkt in einer «*fused silica*»-Säule benutzt werden. Als Pioniere der Mikro-HPLC haben sich vor

allem *Milos V. Novotny*, *Hans Poppe* und *Daido Ishii* einen Namen gemacht.

Am Ende unserer Betrachtungen über die Flüssigchromatographie soll ein Hinweis auf die Bemühungen um eine «*fast HPLC*» und eine «*high-temperature HPLC*» nicht fehlen.

Ein wesentlicher Nachteil der modernen Chromatographie ist ihr relativ hoher Zeitaufwand. *Eli Grushka* hat 1984 gezeigt, wie Peakkapazität und Elutionszeit miteinander verknüpft sind und durch die Säulenlänge, die Korngrösse des Füllmaterials sowie die Fliessgeschwindigkeit beeinflusst werden können.

So wie bei der GC die relative Flüchtigkeit einer Substanz darüber entscheidet, ob sie chromatographierbar ist oder nicht, so bestimmt bei der LC die Löslichkeit einer Substanz in der mobilen Phase ihre Chromatographierbarkeit. Vielfach beobachtet man bei grossen Molekülen, die normalerweise nur schlecht löslich sind, bei höherer Temperatur eine verbesserte Löslichkeit. Dieser Effekt wird in der «*high-temperature HPLC*» ausgenutzt. Für solche problematischen Proben bietet sich aber auch die «*Supercritical Fluid Chromatography*» (SFC) als Alternative an.

H. Michael Widmer

Ökonomische Herstellung von Feinchemikalien: Tetronsäure

Thomas Meul, Raimund Miller und Leander Tenud*

Abstract: Tetronic acid (1) is synthesized from ethyl 2,4-dichloroacetoacetate (11) via 3-chlorotetronic acid (9). Ring closure of 11 to 9 is achieved by pyrolysis at normal pressure. In contrast to the bromo-derivative 8, the catalytic conversion of 9 to 1 takes place in water in the absence of base. In this way the large-scale separation of 1 from salts is avoided. The described process affords a high-quality product in an overall yield of 75%.

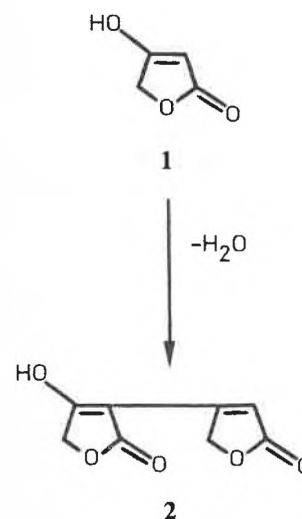
Tetronsäure (4-Hydroxyfuran-2(5H)-on, 1) eignet sich wegen ihres multifunktionalen Charakters vorzüglich als Synthesebaustein in der Organischen Chemie^[1].

Als industrielles Zwischenprodukt wird sich dieses kleine Molekül allerdings nur dann etablieren können, wenn ein technisch realisierbares Verfahren zur Verfü-

gung steht, das eine ökonomische Herstellung der Tetronsäure in der für eine Feinchemikalie erforderlichen Reinheit ermöglicht.

Alle bisher bekannten Synthesen^[2–14, 16] sind jedoch für diesen Zweck zu aufwendig oder ergeben zu geringe Ausbeute. Als entscheidender Nachteil erweist sich aber die schwierige Isolierung der extrem gut wasserlöslichen Tetronsäure (1) aus Salzlösungen. Die dadurch bedingt oft mangelhafte Produktqualität besteht in einer mehr oder

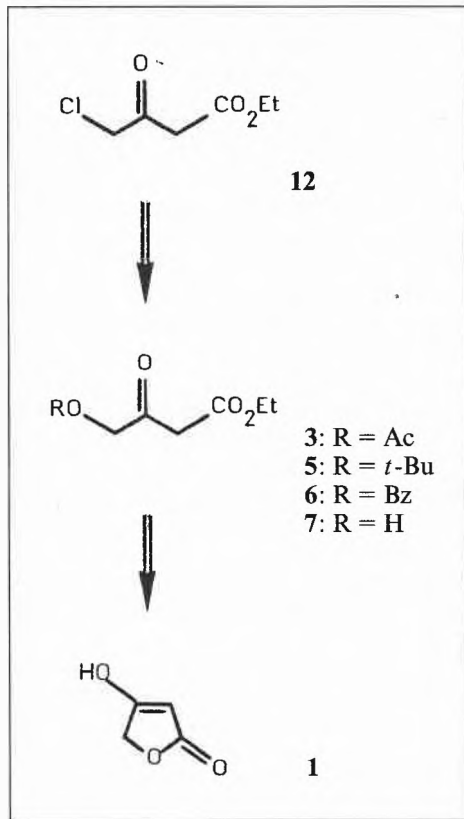
weniger starken Verunreinigung mit dem Kondensationsprodukt Anhydrotetronsäure (2)^[15].



Rationell wird man daher ein Verfahren nur dann gestalten können, wenn man von einem Edukt ausgeht, dessen Umwandlung in 1 unter Bildung ausschliesslich flüchtiger Nebenprodukte verläuft. Dafür geeignete Kandidaten glaubten wir in den Verbindungen 3, 6^[16] und 5^[20] (Schema 1)

* *Korrespondenz:* Dr. L. Tenud
Forschungsabteilung der Sparte Organische Chemie
Lonza AG, CH-3930 Visp

Schema 1

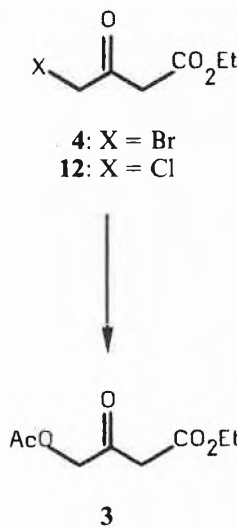


Zur Planung dieser Synthese hatte die Beobachtung geführt, dass **1** in verdünnter HCl-Lösung bei Raumtemperatur über Tage stabil ist; somit würde sich eine Neutralisation der bei der Hydrogenolyse der Chlorverbindung **9** entstehenden Salzsäure erübrigen.

Für alle Synthesevarianten war 4-Chloracetessigsäure-ethylester (**12**) – ein gross-technisches Lonza-Produkt – das Ausgangsmaterial der Wahl.

1. Tetronsäure via 4-Acetoxyacetessigester (**3**)

Bei diesem Weg musste in erster Linie die Ausbeute an Acetoxy-Derivat **3** verbessert werden, die bei der Umsetzung des 4-Bromacetessigesters **4** mit Natriumacetat in siedendem Ethanol mit 44% angegeben wird^[16].

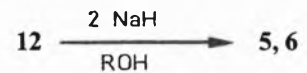


Erwartungsgemäss führt ein Wechsel zu dipolaren aprotischen Lösungsmitteln wie Dimethylformamid (DMF) oder Dimethylsulfoxid (DMSO) zu deutlich besseren Ausbeuten (75%). Aufgrund der geringeren Ionensolvatation erhöht sich hierbei aber nicht nur die Nucleophilie der Acetat-ionen, sondern auch deren Basizität. Zur Vermeidung einer Selbstkondensation^[17]

des Bromesters **4** muss diese Reaktion daher in sehr verdünnten Lösungen stattfinden. Bei Verwendung der Chlorverbindung **12** muss man infolge der geringeren Reaktivität trotz drastischerer Reaktionsbedingungen Ausbeuteeinbussen hinnehmen (52%). Behandeln des Acetoxyesters **3** mit verdünnter Salzsäure bei 0°C ergibt nahezu quantitativ sehr saubere Tetronsäure **1**.

2. Tetronsäure via 4-*tert*-Butoxyacetessigester (**5**) oder 4-Benzoyloxyacetessigester (**6**)

Es ist bekannt, dass sich 4-Halogenacetessigester bei vorheriger vollständiger Enolisierung leicht mit stark basischen Nucleophilen wie Alkoxiden^[18] oder tertiären Aminen^[19] an C-4 substituieren lassen. Auf diese Weise wurden aus dem Bromester **4** das 4-*tert*-Butoxyderivat **5**^[20] sowie das 4-Benzoyloxyderivat **6**^[16] in 61% Ausbeute hergestellt. Anders als bei der Synthese von **3** hat bei dieser Reaktion die Verwendung des Chloresters **12** sogar eine Ausbeutesteigerung (75 bzw. 83%) zur Folge.

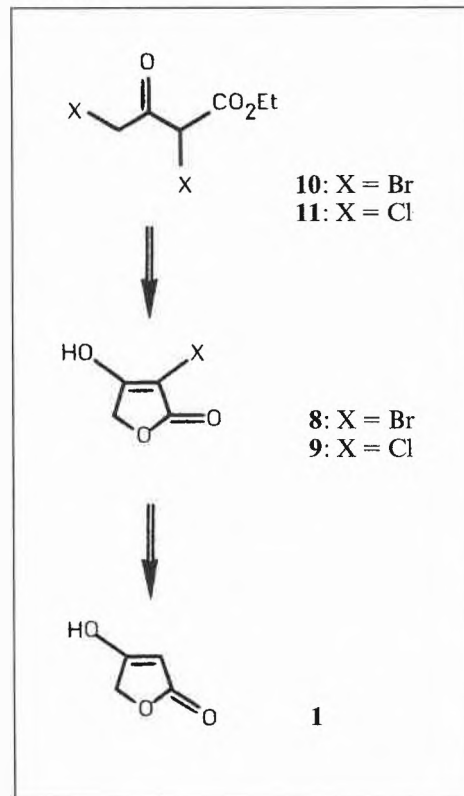


Lässt man auf Verbindung **5** verdünnte Salzsäure einwirken, so erhält man wie erwartet Tetronsäure in nahezu quantitativer Ausbeute. Die Isolierung ist einfach, da **1** nach Abdestillieren der überschüssigen Salzsäure und der entstandenen Spaltungsprodukte in hoher Reinheit (99% Gehalt) vorliegt^[21].

Die Abspaltung der Benzylschutzgruppe in **6** gelingt problemlos durch Hydrogenolyse mit Palladium als Katalysator.

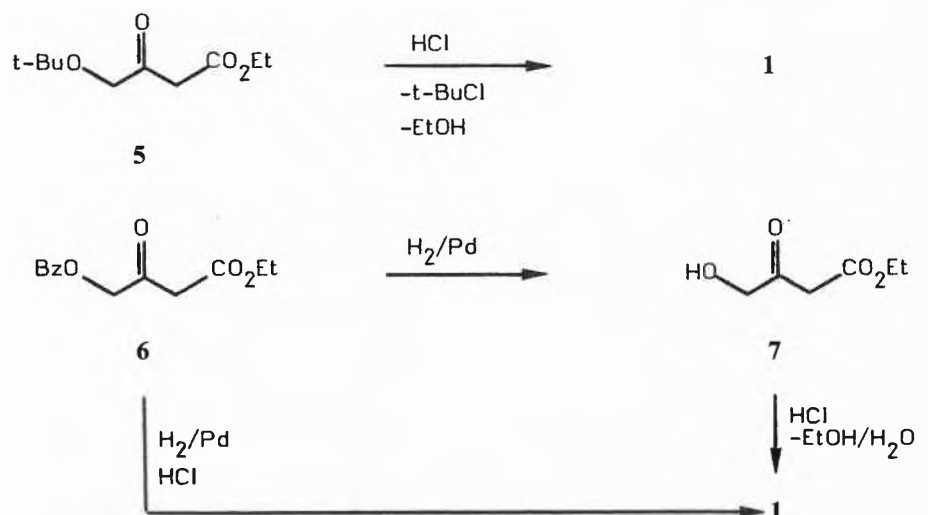
Unter neutralen Bedingungen entsteht überraschenderweise quantitativ der 4-Hydroxyacetessigester **7**, eine thermisch labile Verbindung, die mit Säuren leicht zu **1** lactonisiert^[22]. Unseres Wissens ist es somit erstmals gelungen, einen Ester der 4-Hydroxyacetessigsäure in reiner Form zu isolieren. Hydrogenolyse des Benzoyloxyderivats **6** in Gegenwart von Säuren ergibt in hohen Ausbeuten (95%) direkt **1**.

Schema 2



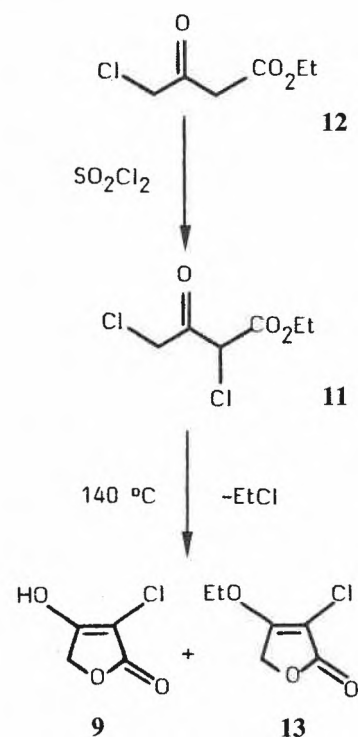
gefunden zu haben, alle drei geschützte Derivate des 4-Hydroxyacetessigesters (**7**).

Für die Optimierung des Zugangs zu **1** kam auch eine Modifizierung des Verfahrens via 3-Bromtetronsäure (**8**)^[2-4] unter Verwendung der entsprechenden Chlorderivate (Schema 2) in Frage.

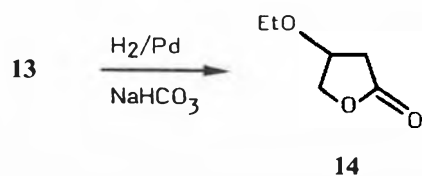


3. Tetronsäure via 3-Chlortetronsäure (9)

Zwar ist **1** aus den geschützten Hydroxyacetessigestern **3**, **5** und **6** gut herstellbar (Schema 1), doch erweisen sich die umständliche Herstellung und notwendige destillative Reinigung der Vorläufer selbst als wesentliche Nachteile. Einer effizienten Synthese der 3-Chlortetronsäure **9** (vgl. Schema 2) aus dem Chloresther **12** kommt daher ebenso eine Schlüsselrolle zu wie der hydrogenolytischen Umwandlung von **9** in **1** ohne Neutralisation der entstehenden Salzsäure. Dazu wird **12** zunächst mit Sulfonylchlorid in hoher Ausbeute (> 95%) zum 2,4-Dichloracetessigesther **11** umgesetzt. Die Cyclisierung von **11** zur Säure **9** unter Abspaltung von Ethylchlorid wird ohne Lösungsmittel bei 140°C und Normaldruck durchgeführt. Die relativ hohe Ausbeute von 85% (gegenüber 36% bei der Herstellung von **8** aus **10**) ist auf die sehr viel grössere thermische Stabilität von **9** zurückzuführen. Durch Waschen mit Toluol erhält man die Chlortetronsäure **9** in der für die anschliessende Hydrogenolyse notwendigen Reinheit.

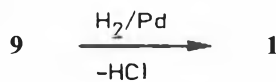


Aus der Toluollösung lässt sich in 6–7% Ausbeute ein Nebenprodukt isolieren, das aufgrund seiner spektroskopischen Daten als 4-Ethoxy-3-chlor-furan-2(5H)-on (**13**) identifiziert wurde. Hydrogenolyse und gleichzeitige Hydrierung dieses Nebenprodukts in Gegenwart von Palladium und eines Äquivalents Base liefert 4-Ethoxytetrahydrofuran-2-on (**14**).



Interessanterweise wird der Anteil von **13** auf 20% erhöht, wenn die Cyclisierungsreaktion bei gleicher Temperatur, aber unter vermindertem Druck stattfindet.

Die katalytische Dehalogenierung der Säure **9** gelingt in wässriger Lösung in Gegenwart von Palladium. **1** wird nach Abdampfen der entstandenen etwa 3prozentigen HCl-Lösung als farblose Kristalle erhalten. Aufschlännen mit wenig Essigester liefert ein hochwertiges Produkt (*m.p.* 142–143°C) mit einem Gehalt von 99%^[23].



Mit einer Gesamtausbeute von 75% genügt dieser Syntheseweg im wesentlichen an ein technisch durchführbares Verfahren gestellten Anforderungen und eröffnet so erstmals den industriellen Zugang zu Tetronsäure.

Experimentelles

Die angegebenen Siede- und Schmelzpunkte (Totoli-Apparatur) sind nicht korrigiert. – Die Analysen wurden mit folgenden Geräten durchgeführt: HPLC: Waters A6000, Infocroma-Autosampler, Hewlett-Packard 3388 Integrator, Pye-Unicam-Detektor, Knauer-Säule (Lichrosorb RP-18, 7 m, 150 × 3.9 mm); GLC: Perkin-Elmer 3920B mit FID (Angaben als Flächenprozent); potentiometrische Titration: Metrohm Potentiograph E436. – Die Spektren wurden mit folgenden Geräten aufgenommen: ¹H-NMR und ¹³C-NMR: Nicolet NMC 1280 und Perkin-Elmer R 12 (die chemischen Verschiebungen sind in ppm, bezogen auf TMS, angegeben); MS: Finnigan 4000, *m/z*-Werte, rel. Intensitäten (%) in Klammern. – Die Kugelrohrdestillationen wurden in einem Ofen GKR-50 der Fa. Büchi durchgeführt (Angabe des Druckes und der Temperatur des Luftbades).

4-Acetoxyacetessigsäure-ethylester (3) aus **4-Chloracetessigsäure-ethylester (12)**: Eine Lösung von 5.3 g (54 mmol) Kaliumacetat und 2.52 g (42 mmol) Essigsäure in 90 mL DMF wird auf 60°C erwärmt. Innerhalb 40 min werden 7.0 g (42 mmol) **12** (98.8%) zudosiert. Man lässt 30 min nachrühren und engt das Reaktionsgemisch am Hochvakuum ein. Der Rückstand wird mit 400 mL Wasser versetzt und dreimal mit je 150 mL Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt; Kugelrohrdestillation (1.3 mbar, 100–120°C) ergibt 4.2 g (52.4%) **3**^[16] mit einer Reinheit (GLC) von 98.5%. – Analog erhält man **3** aus **4-Bromacetessigsäure-ethylester (4)** in DMF bei Raumtemperatur in 75% Ausbeute.

Tetronsäure (1) aus **4-Acetoxyacetessigsäure-ethylester (3)**: Zu 25 mL Salzsäure (20%) bei 0°C gibt man 2.0 g (10.3 mmol) **3** (97.1%) und rührt 30 min, wobei das Edukt in Lösung geht. Nach 16 h bei 0°C wird am Rotationsverdampfer (25°C) eingedampft, die ausgefallenen Kristalle werden aus wenig Wasser bei 2°C/2 h umkristallisiert: 800 mg **1**, *m.p.* 138–140°C, mit einem Gehalt (pot. NaOH-Titration) von 98.9%; aus der eingeeengten Mutterlauge kristallisieren weitere 200 mg **1**^[4], *m.p.* 138–139°C, mit einem Gehalt von 99.1%. Gesamtausbeute 95.8%.

4-tert-Butoxyacetessigsäure-ethylester (5): Man suspendiert 21.3 g (0.71 mol) Natriumhydrid (80%), das vorher durch dreimaliges Waschen mit je 30 mL Petrolether vom Weissöl befreit wurde, unter Stickstoff in 300 mL Tetrahydrofuran (THF) und gibt bei 40°C unter Rühren 25.6 g (0.35 mol) *tert*-Butylalkohol dazu. Nach beendeter Wasserstoffentwicklung wird innerhalb 25 min eine Lösung von 49.4 g (0.29 mol) **12** (95.5%) in 80 mL THF zugetropft. Nach 20 h Rühren bei Raumtemperatur werden 250 mL THF am Rota-

tionsverdampfer abdestilliert und der Rückstand in eine Mischung aus 45 g konz. Salzsäure und 250 mL Eis/Wasser gegossen; die wässrige Lösung (pH 5) wird dreimal mit je 80 mL Diethylether extrahiert. Aus dem neutral gewaschenen, über Natriumsulfat getrockneten Extrakt wird durch Destillation **5** als Hauptfraktion (*b.p.* 61–65°C/0.4 mbar) als schwach gelbliches Öl mit einem Gehalt (GLC) von 92.9% erhalten (75.5%).

4-Benzoyloxyacetessigsäure-ethylester (6): Man suspendiert, wie zuvor beschrieben, 7.56 g (0.26 mol) Natriumhydrid in 160 mL THF, gibt bei 40°C unter Rühren 14.3 g (0.13 mol) Benzylalkohol dazu und nach beendeter Wasserstoffentwicklung innerhalb 1 h eine Lösung von 19.7 g (0.11 mol) **12** (95.5%) in 80 mL THF. Nach 15 h Rühren und Aufarbeitung wird **6**^[16] durch Destillation (*b.p.* 126°C/0.5 mbar) als schwach gelbliches Öl erhalten (83.2%).

4-Hydroxyacetessigsäure-ethylester (7): In einem Stahlautoklaven wird unter Rühren eine Lösung von 21.2 g (0.09 mol) **6** in 100 mL Essigester über 1.1 g Pd/C (5%) bei einem Wasserstoffdruck von 5 bar hydrogenolysiert. Nach 4 h wird vom Katalysator abfiltriert, mit wenig Essigester nachgespült und das Filtrat am Rotationsverdampfer (35°C) eingeeengt. Der Rückstand wird am Hochvakuum getrocknet: 13.4 g (102%) **7** als schwach gelbliches Öl [¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 1.30 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 3.45 (br. s, 1H, verschwindet bei D₂O-Zugabe), 3.52 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 4.27 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H); MS: 246 (*M*⁺, 23), 115 (100), 101 (70), 100 (21), 88 (96), 60 (23)].

Tetronsäure (1) aus **4-tert-Butoxyacetessigsäure-ethylester (5)**: 5.33 g (24.5 mmol) **5** (92.9%) werden bei Raumtemperatur in 10 mL Salzsäure (20%) 6 h gerührt. Nach Einengen am Rotationsverdampfer (Wasserstrahlvakuum, 30°C) wird der Rückstand in 10 mL Wasser aufgenommen und wiederum eingedampft. Diese Operation wird noch einmal wiederholt. Man erhält nach Trocknen am Hochvakuum 2.48 g (100%) **1**, *m.p.* 136–137°C, mit einem Gehalt (pot. NaOH-Titr.) von 99.1%.

Tetronsäure (1) aus **4-Hydroxyacetessigsäure-ethylester (7)**: 4.43 g (30.3 mmol) **7** ergeben bei analoger Umsetzung mit Salzsäure 3.0 g (94.8%) **1**, *m.p.* 134–135°C, mit einem Gehalt (pot. NaOH-Titr.) von 95.8%.

3-Chlortetronsäure (9): Zu 335.0 g (2.0 mol) **12** (98.2%) in 1000 mL Dichlormethan gibt man innerhalb 2.5 h bei 25°C eine Lösung von 278.2 g (2.04 mol) Sulfonylchlorid in 500 mL Dichlormethan. Nach Beendigung der Gasentwicklung (SO₂, HCl; ca. 5 h) wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Als Rückstand verbleiben 416.5 g (98.7%) **2,4-Dichloracetessigsäure-ethylester (11)** als gelbes Öl mit einem Gehalt (GLC) von 94.3% [¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 4.33 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 5.12 (s, 1H)]. Die Flüssigkeit wird 4 h auf 140°C unter Inertgasschutz und kräftigem Rühren erhitzt. Mit Fortschreiten der Reaktion fällt **9** aus; das abgespaltene Ethylchlorid (*b.p.* 12°C), dessen Bildung mit einem Blasenähler verfolgt wird, wird in einer Kühlfalle (–80°C) aufgefangen. Zum heissen Reaktionsbrei gibt man 300 mL Toluol und lässt auf Raumtemperatur abkühlen. Nach Abnutschen, Waschen mit 300 mL Toluol und Trocknen bei Raumtemperatur am Vakuum erhält man 231.0 g (85% bez. auf **12**) bräunliches **9**, *m.p.* 208–210°C, mit einem Gehalt (HPLC) von 99.0% [¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 4.80 (s, 2H), 12.88 (br. s, 1H)]. – Aus der Toluollösung isoliert man nach Eindampfen und Hochvakuumdestillation 21.1 g 4-Ethoxy-3-chlor-furan-2(5H)-on (**13**), *m.p.* 57–59°C, ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.47 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H), 4.59 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.68 (s, 2H); ¹³C-NMR (75.45 MHz, CDCl₃): 15.2, 66.5, 68.3, 93.1, 169.3, 169.5; MS (70 eV): 162/164 (*M*⁺, 18/5), 134/136 (40/12), 105/107 (100/29), 47/49 (18/10)].

Tetronsäure (1) aus **3-Chlortetronsäure (9)**: Eine Suspension von 75.0 (0.55 mol) **9** (99%) in 600 mL Wasser wird unter Zugabe von 0.75 g Pd/C (5%) bei Raumtemperatur in einem Stahlautoklaven (Glaseinsatz und Teflonbeschichtung) bei einem konstanten Wasserstoffdruck von 5 bar unter Rühren (500 UpM) 16 h hydrogenolysiert. Anschliessend filtriert man vom Katalysator ab, wäscht mit 20 mL Wasser nach und zieht die wässrige HCl-Lösung (ca. 3%) am Rotationsverdampfer (Wasserstrahlvakuum, 60–70°C) ab. Der kristalline Rückstand wird in 50 mL Essigester aufgeschlännt, 10 min bei Raumtemperatur gerührt, abgentsucht und im Vakuum bei 50°C getrocknet: 49.0 g (88.2%) **1**, *m.p.* 142–143°C, mit einem Gehalt (HPLC) von 99%.

4-Ethoxytetrahydrofuran-2-on (**14**): 5.0 g (30.8 mmol) **13** in 50 mL Methanol werden nach Zugabe von 2.58 g (30.8 mmol) NaHCO₃ und 500 mg Pd/C (5%) im Autoklaven bei 20 bar hydriert. Nach 24 h ist die H₂-Absorption beendet. Man filtriert vom Katalysator ab und engt die Lösung ein. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen und die organische Phase mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen verbleiben 4.0 g (100%) **14** als farbloses Öl [¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 4.42 und 4.34 (AB-Teil eines ABX-Systems, J_{AB} = 10.3 Hz, J_{AX} = 2.0 Hz, J_{BX} = 4.3 Hz, 2H), 4.29 (m, 1H), 3.50 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.71 und 2.56 (AB-Teil eines ABX-Systems, J_{AB} = 18.0 Hz, J_{AX} = 2.2 Hz, J_{BX} = 6.0 Hz, 2H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS: 130 (M⁺, 8), 102 (10), 85 (12), 72 (90), 44 (100)].

Eingegangen am 4. Dezember 1986 [TC 12]

[1] F. A. Fehnel, J. A. Deyrup, M. B. Davidson, *J. Org. Chem.* 23 (1958) 1996; D. G. Schmidt, P. D. Seemuth, H. Zimmer, *ibid.* 48 (1983) 1914; I. Bu-

- tula, *Synthesis* (1979) 808; S. Gelin, P. Pollet, *J. Heterocycl. Chem.* 12 (1975) 787; D. G. Schmidt, H. Zimmer, *ibid.* 20 (1983) 787; A. S. Wengel, T. Reffstrup, P. M. Boll, *Tetrahedron* 35 (1979) 2181; B. I. Dittmar, W. Alrich, DE 2516555 (1975), Du Pont de Nemours & Co.; *Chem. Abstr.* 84 (1976) 74087.
- [2] L. Wolff, C. Schwabe, *Liebigs Ann. Chem.* 291 (1896) 231.
- [3] F. Reuter, R. B. Welch, *Proc. Roy. Soc. N.S. Wales* 72 (1939) 120.
- [4] D. G. Schmidt, H. Zimmer, *Synth. Commun.* 11 (1981) 385.
- [5] R. Anschütz, W. Bertram, *Chem. Ber.* 36 (1903) 468.
- [6] E. Benary, *Chem. Ber.* 40 (1907) 1079.
- [7] T. P. C. Mulholland, R. Forster, D. B. Haydock, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* (1972) 1225.
- [8] L. J. Haynes, J. R. Plimmer, A. H. Stanners, *J. Chem. Soc.* (1956) 4661.
- [9] S. Gelin, P. Pollet, *Bull. Soc. Chim. Fr.* (1975) 307.
- [10] J. V. Greenhill, T. Tomassini, *Tetrahedron Lett.* 15 (1974) 2683; J. V. Greenhill, M. Ramli, T. Tomassini, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* (1975) 588.
- [11] L. E. Neilands, O. J. Neilands, *Dokl. Akad. Nauk SSSR* 159 (1964) 1099; F. Mutulis, L. E. Neilands, O. J. Neilands, SU 792876 (1982); *Chem. Abstr.* 97 (1982) 23616.
- [12] A. Svendsen, P. M. Boll, *Tetrahedron* 29 (1973) 4251.
- [13] K. J. Boosen, DOS 2143709 (1972), Lonza AG; *Chem. Abstr.* 76 (1972) 140488.
- [14] K. J. Boosen, US-Pat. 3758515 (1973), Lonza AG; *Chem. Abstr.* 79 (1973) 126297.
- [15] D. H. Marrian, P. B. Russell, A. R. Todd, W. S. Waring, *J. Chem. Soc.* (1947) 1365.
- [16] T. Kato, M. Sato, H. Kimura, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* (1979) 529.
- [17] T. P. Pillai, K. Rajagopalan, B. Gopalan, S. Swaminathan, *Indian J. Chem. B16* (1978) 235.
- [18] E. Greth, DOS 2318786 (1973), Lonza AG; *Chem. Abstr.* 80 (1974) 26977; DOS 2244012 (1972), Lonza AG; *Chem. Abstr.* 78 (1973) 147382; C. Abächerli, EP 76378 (1981), Lonza AG; *Chem. Abstr.* 99 (1983) 38061.
- [19] L. Tenud, DOS 2542227 (1976), Lonza AG; *Chem. Abstr.* 85 (1976) 6051; DOS 2542196 (1976), Lonza AG; *Chem. Abstr.* 85 (1976) 6052.
- [20] C. B. Trooswijk, R. M. Kellog, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1977) 932.
- [21] R. Miller, L. Tenud, EP 67408 (1982), Lonza AG; *Chem. Abstr.* 98 (1983) 179198.
- [22] R. Miller, L. Tenud, EP 67409 (1982), Lonza AG; *Chem. Abstr.* 98 (1983) 215472.
- [23] T. Meul, L. Tenud, A. Huwiler, EP 153615 (1986), Lonza AG; *Chem. Abstr.* 104 (1986) 148723.

Injection Moulding of Natural Hydrophilic Polymers in the Presence of Water

Robert F. T. Stepto* and Ivan Tomka*

Throughout history, natural polymers have been processed and used. The development of synthetic resins started in the last century. In recent decades, developments have almost exclusively been linked with polymer syntheses from petrochemicals and the introduction of new processing techniques. The present contribution is the first description of the modern thermoplastics processing of unmodified or untransformed natural hydrophilic polymers. Such processing leads directly from the natural polymer to a thermoplastic material. It opens up a new future and basis for the economic, bulk production of polymer products which are no longer based on petrochemicals. The processed materials have a useful life and properties but are biodegradable with natural degradation products.

1. Introduction

Except for rubber, the conventional processing of natural polymers requires the dissolution of the polymer or chemically

modified polymer in water or other suitable solvent and the subsequent removal of the solvent to give the final material^[1]. Examples are the production of fibres, films, and thermoplastics from regenerated celluloses and cellulose derivatives^[2], and films from gelatin^[3]. Chemical modification means that the material formed is no longer a natural polymer, and the use of a solvent with unmodified polymers seriously limits processing speed and flexibility. The solvent must finally be removed from the polymer and the shapes of prod-

uct which can be formed, e.g. fibres and films, are strongly process-dependent.

With aqueous processing, drying may be avoided if the water content of the starting material and the end-product are the same and remain constant during the process. In principle, the constancy of water content can be achieved by using a technique which keeps the material within a confined volume. Injection moulding is an obvious choice provided the natural polymer plus water can be transformed into homogeneous melt without excessive oxidative and thermal degradation. Recent investigations have shown that it is possible to produce drug containers from starch and gelatin in the presence of water by injection moulding^[4]. The resulting injection-moulded drug-delivery devices are not only a step-forward in drug-delivery technology, but also in polymer processing technology. It is the first use of elevated temperatures to injection mould native, unmodified polymeric materials having high water contents into articles of stable shape.

The injection moulding process uses the compatibility of water and the hydrophilic polymer and the transformation of the native structure of the polymer in the presence of water into a homogeneous melt.

2. Injection Moulding

Injection moulding is widely used for processing thermoplastic polymers and is sometimes used for processing thermosetting materials^[5]. Fig. 1 illustrates the essential parts of a conventional injection-moulding machine and Fig. 2 the stages of a cycle in the (continuous) injection moulding process. The state of the polymer

*Correspondence: Dr. I. Tomka
Institut für Polymere
Eidgenössische Technische Hochschule Zürich
ETH-Zentrum, Universitätstrasse 2
CH-8092 Zürich

Dr. R. F. T. Stepto
Capsugel AG
Äussere Baselstrasse 303
CH-4125 Riehen

in Fig. 1 corresponds to stage IV in Fig. 2 and the time for a complete cycle (stages I→IV) is usually a few seconds.

Solid polymer in the form of a powder, or, more usually, granules or pellets is fed through the hopper into a rotating, reciprocating screw. The feed material moves

along the screw towards the tip. During this process, its temperature is increased by means of external heaters around the outside of the barrel and by the shearing action of the screw. Starting in the feed zone and continuing in the compression zone, the particulate feed becomes gradually molten. It is then conveyed through the metering zone, where homogenization of the melt occurs, to the end of the screw. Notice that, over the compression zone, the diameter of the core of the screw increases towards the tip. Thus, the feed is compressed as it is transported. The compression is important for providing friction, to aid melting, and for the exclusion of air from the particulate feed in order to obtain a homogeneous melt.

Whilst the screw is rotating, (stage I, Fig. 2), the material in the mould is cooling and the exit from the barrel to the mould is closed, either through a shut-off nozzle or by solidified, previously injected material. Hence, melt transported to the end of the screw must be accommodated within the barrel beyond the non-return valve. To enable this to occur the screw moves backwards as it rotates. This «reciprocating», axial movement takes place against a pre-determined, hydraulic back-pressure which also aids the uniformity of feed and homogeneity of melt.

When sufficient melt has collected in front of the screw for injection of the next shot, rotation of the screw stops whilst the polymer in the mould finally cools suffi-



Robert Frederick Thomas Stepto (born 1937 in Moredon, England) studied Chemistry at The University of Bristol from 1955–1961. He then carried out postdoctoral research at The University of Manchester Institute of Science and Technology, where he is Reader in Polymer Science and Technology. He is presently working as Vice-Director, Research and Development, Polymer Processing at Capsugel AG, Basel. His research interests cover the solution properties of polymers, computational studies of polymers, polymerization statistics, polymer networks, and the processing of hydrophilic polymers. He is the author or coauthor of numerous scientific papers in journals and books and is the current Chairman of the Polymer Networks Group.



Ivan Tomka (born 1936 in Szeged, Hungary) studied Chemistry, Physics, and Mathematics in Budapest, Cambridge, and Bern from 1954–1966. He carried out postdoctoral research at the Universität Bern. In 1966, he joined the central research laboratories of Ciba-Geigy AG to work on the characterization and industrial applications of polymers. In 1976, he was awarded an ETH prize for his work on photographic gelatin. Since 1980 he has been Reader and Senior Research Scientist at the Polymer Institute of the ETH Zürich. He is the author of numerous patents, and scientific papers in journals and books. His research interests cover the solution and bulk properties of polymers, and the structure and properties of hydrophilic polymers.

Joint work on the injection moulding of starch drug containers involving Dr. Tomka and Dr. Stepto's research group at Capsugel recently gained the Interphex Award for Innovation in Production in the Pharmaceutical Industry.

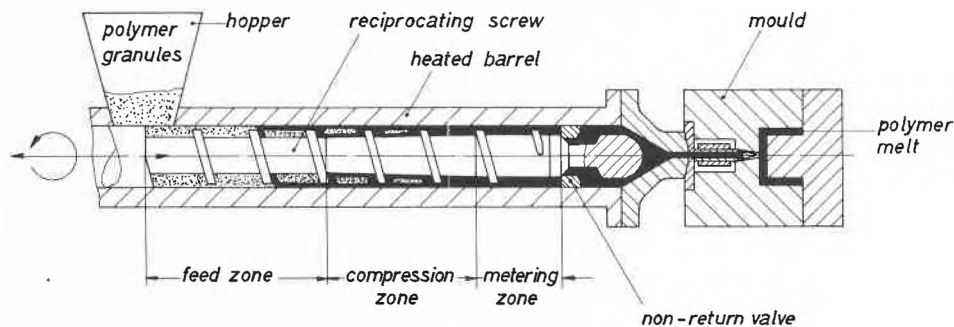


Fig. 1. Schematic representation of the polymer-processing parts of an injection-moulding machine. As indicated, the screw undergoes reciprocating action (axial translation) as well as rotation.

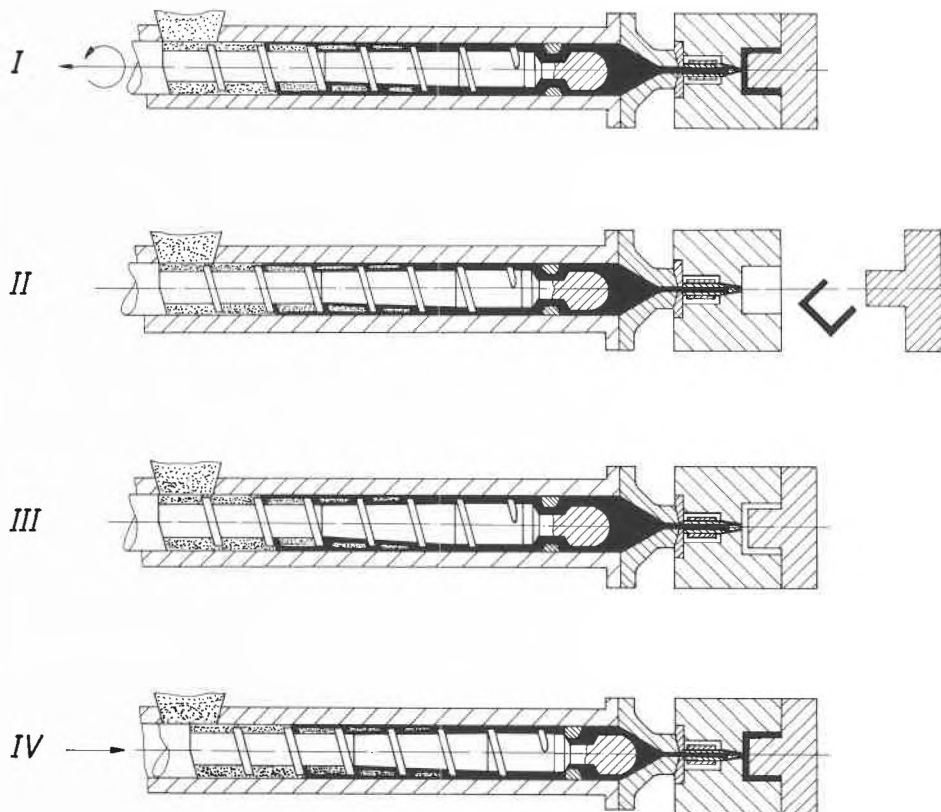


Fig. 2. Stages of a cycle in the injection-moulding process. (Fig. 1 corresponds to stage IV).

ciently for the mould to be opened and the moulded part or parts to be ejected (stage II, Fig. 2). The mould then closes (stage III, Fig. 2) and the screw moves forward quickly under high pressure, injecting molten polymer and refilling the mould cavities (stage IV, Fig. 2). Pressures between 700 and 2000 bar are used in the injection part of the cycle and the non-return valve at the end of the screw ensures that melt does not flow back along the screw during injection.

Throughout the process, the mould is kept below the glass-transition or melting temperature of the polymer. As polymer is cooling in the mould, the gate or entrance to the mould contains melt which is kept under a holding pressure (within stage IV, Fig. 2). Thus, the melt in the mould contracts and becomes compressed by the relatively slow injection of a small volume of melt. Injection continues until the material in the gate has solidified. The screw then commences rotation and backward axial movement to start the next cycle (stage I, Fig. 2). The conditions of secondary injection are so arranged that the mould is finally filled with the correct amount of solid material.

2.1. Injection Moulding Conditions

Table 1 gives examples of the temperatures used for the injection moulding of some common thermoplastics in relation to their melting and glass-transition temperatures (T_m and T_g). The temperature of the melt in the barrel is always higher than T_m for crystallizable polymers and higher than T_g for non-crystallizable polymers (e. g. polystyrene). The higher the temperature of the melt, the lower is its viscosity and the easier is flow and mould filling. However, the temperature is limited, as degradation of the polymer must be avoided and solidification in the mould should not take too long. Antioxidants are sometimes added against degradation and plasticizers to aid flow. The temperature in the mould dictates the rate of cooling and complete filling should be achieved before solidification starts. In addition, the structure of the material formed is affected by the cooling rate. To aid ejection of the moulded part, mould-release agents are sometimes used as additives to the feed or are sprayed onto the surfaces of the mould cavities. They reduce adhesion between the moulded part and the mould.

Table 1. Typical temperatures used for the injection moulding of thermoplastics.

Polymer ^{a)}	Melt Temp. [°C]	Mould Temp. [°C]	T_g [°C]	T_m [°C]
LDPE	180–250	20–40	–110	115
HDPE	220–300	20–60	–100	134
PP	230–280	20–60	–10	165
PS	170–280	10–60	90–100	—
Nylon 6.6	260–290	40–90	50	240

^{a)} LDPE: low-density (branched) polyethylene
 HDPE: high-density polyethylene
 PP: polypropylene
 PS: polystyrene

3. Injection Moulding of Hydrophilic Polymers

Basically, the requirements for the injection moulding of hydrophilic polymers are the same as those for conventional thermoplastics, namely:

- melt formation at the processing temperature without the onset of thermal and oxidative degradation;
- the melt should have a viscosity which allows the mould to be filled at the injection pressure used;
- mould release should occur without plastic deformation or rupture of the product;
- the moulded material must have suitable physical properties.

With hydrophilic polymers, the amount of water present markedly affects processing and materials properties. Hence, to assess the suitability of a hydrophilic polymer/water system for injection moulding it is important to investigate:

- the sorption isotherms at various temperatures;
- the compatibility of the polymer with water;
- the process of melt formation;
- the development of material homogeneity during processing;
- physical properties of the resulting processed material.

The following sections describe investigations which have been carried out using starch and gelatin, with particular emphasis on starch.

3.1. Sorption Behaviour

Fig. 3 shows that the gelatin/water^[6,7] and starch/water systems^[8] have similar adsorption isotherms. For both systems in fixed volumes, the phase separation of pure water does not occur on raising the temperature.

The shape of the isotherms has been shown to be characteristic of systems with strong polymer-polymer and polymer-solvent interactions^[9,10]. In the case of water as solvent, the occurrence of this shape

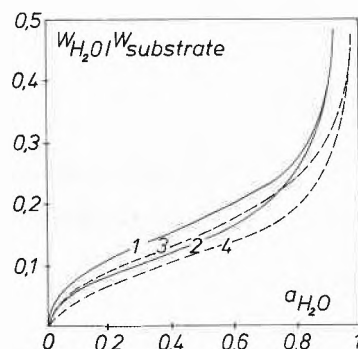


Fig. 3. Adsorption isotherms of the gelatin/water^[6,7] and starch/water systems^[8]; weight of water per unit weight of starch ($W_{H_2O}/W_{substrate}$) versus water-vapour activity (a_{H_2O}). Curves: 1 gelatin, 20°C; 2 gelatin, 60°C; 3 starch, 20°C; 4 starch; 67°C.

of isotherm, where the uptake of water by polymer in equilibrium with pure water is unlimited, may be taken for present purposes as the definition of a hydrophilic polymer. The shape arises from the partial replacement of polymer-polymer hydrogen bonds by polymer-water hydrogen bonds, giving equilibria involving two states of the water (bound and unbound) and two states of the polymer (free and associated). In some cases, limited swelling in pure water may occur because the polymer-polymer interactions are too strong, e. g. for gelatin at 20°C. However, as the temperature is raised to above 40°C unlimited swelling occurs and the gelatin dissolves in pure water^[9]. This change in behaviour infers that isotherms 1 and 2 in Fig. 3 cross at high water activities. The 20°C isotherm (curve 1) reaches a value of $W_{H_2O}/W_{gelatin} = 10$ at $a_{H_2O} = 1$, whereas isotherms at 40°C and above lead to asymptotic behaviour at $a_{H_2O} = 1$.

In the context of the processing of polymer/water systems at defined initial water contents in closed volumes, the temperature dependences and shapes of the adsorption isotherms determine whether phase separation, giving a pure water phase ($a_{H_2O} = 1$) will occur. Irrespective of the initial water content, the increase of temperature during processing should not result in phase separation. The asymptotic behaviour of the isotherms as $a_{H_2O} \rightarrow 1$ assures this does not occur.

3.2. Characterization of Compatibility

The properties of the hydrophilic polymer/water system above 100°C are important for processing, unless high water contents are used. Adsorption isotherms cannot easily be measured above 100°C. However, compatibility may be characterized through cohesive energy density (*c.e.d.*) differences between polymer and solvent. For native starch and for gelatin these differences cannot be calculated using the tables of group contributions normally employed for linear polymers having only van der Waals interactions^[11]. To overcome this difficulty, the temperature and pressure dependences of the specific volume were measured using an apparatus developed and built by Zoller^[12]. From data obtained over the temperature range 80–150°C, the reduced equation of state for polymer melts developed by Simha^[13] allowed calculation of the *c.e.d.* of starch (484 cal cm³) and of gelatin (400 cal cm³). The values are close to those of water (529 cal cm³), indicating the continuing compatibilities of starch and gelatin with water above the maximum temperatures of the measured isotherms.

3.3. Melt Formation

In thermoplastics processing, the hydrophilic polymer/water mixtures will start at

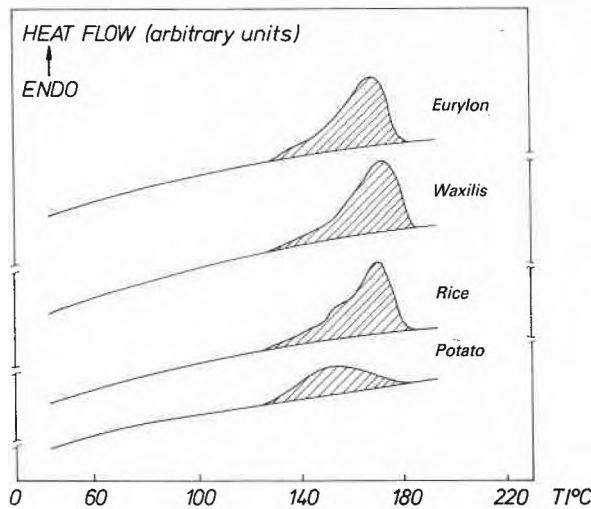


Fig. 4. Melt formation of native starches. DSC thermograms at 17% water content.

room temperature and be subjected to thermal and mechanical energy (due to shear). Their temperatures must be increased sufficiently to allow the disordering of supramolecular structures to give homogeneous melts. In gelatin the fibrillar structure^[14] must be destroyed and in native starch, the granular structure^[15]. The temperature of melt formation is dependent on the water content. This has to be sufficient for destructuring before degradation, but not so high as to give melts of low viscosity and materials of low modulus, as in the processing of starch for foods.

The melt formation in starch/water and gelatin/water mixtures was followed using differential scanning calorimetry (DSC) using completely filled pans with seals designed to withstand the pressure generated by the sample (up to 30 bar). Fig. 4 shows the endothermic transitions which characterize the melt formation of various native starches at 17% water content (weight of water/[weight of water + weight of starch]). Table 2 shows the enthalpies associated with the transformations. Although the temperature of melt formation is dependent on the water content, it is distinct from the gelatinization of the granules which occurs at lower temperatures and higher water contents^[16]. A similar transformation occurs in gelatin/water mixtures and the mid-point against water content in Fig. 5.

Table 2. Melt formation of various starches at 17–19% water content.

Starch	Melt Formation Range [°C]	Heat of Melt Formation [cal·g ⁻¹]
Eurylon	120–180	3.90
Waxilis	120–180	4.00
Rice	120–180	3.20
Potato	120–180	1.65

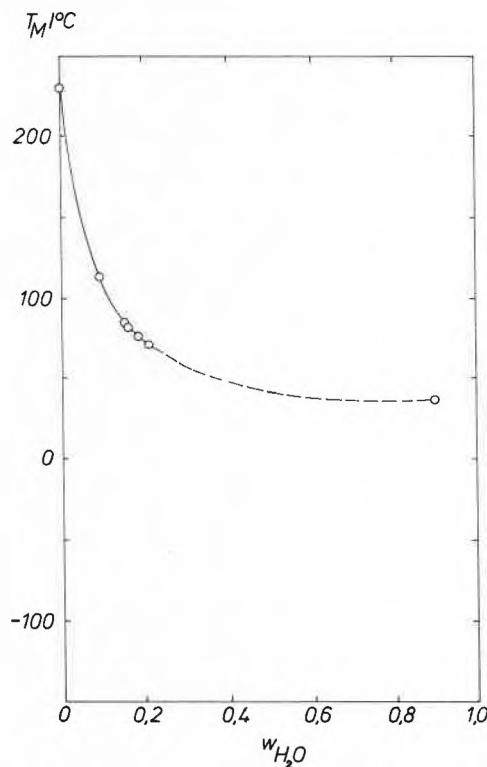


Fig. 5. Melt formation in the gelatin/water system. Mid-temperature of melt formation (T_M) versus weight fraction of water (w_{H_2O}).

3.4. Melt Formation on Injection Moulding

The injection moulding of starch/water and gelatin/water mixtures at less than 20% water content was found to be possible^[4]. The temperature along the screw was increased from room temperature to the melt formation temperature at the metering zone and nozzle. Fig. 6 (see p. 80) shows a series of photomicrographs for the starch/water system, using polarized light microscopy (a) and scanning electron microscopy (b), of samples of material taken from the feed zone (1), the compression zone (2), and the metering zone (3) of the screw. The tendency to homogeneous melt along the screw is apparent. Similar condi-

tions are sometimes employed in the extrusion cooking of starch^[17]. However, a homogeneous product is not then obtained because the material is not kept in a confined volume throughout the process.

4. Properties of Injection Moulded Starch and Gelatin

Fig. 7 shows the T_g of the processed starch and gelatin materials as a function of water content. Under normal ambient conditions the weight fraction of water in both materials is 0.12 to 0.14. The figure shows that the materials are then in the glassy state.

The weight average molar masses of processed potato starch measured by light scattering in dimethyl sulfoxide (DMSO) solution were found to be about 2×10^6 g mol⁻¹. A similar value has been deduced for native potato starch from gradient-field, pulsed NMR measurements in DMSO^[18]. The results indicate that melt formation is not accompanied by significant degradation.

Fig. 8 shows samples of injection-moulded starch. The opaque sample contained a small percentage of additive to aid powder flow during injection moulding. The circular moulding is still stable after 2 years.

The mechanical properties of injection moulded starch materials are at present under study. Preliminary tensile tests under ambient temperature/humidity conditions show brittle fracture, as expected from Fig. 7. The breaking stress is about 3×10^7 N m⁻² with an elongation at break of about 4%.

The first commercial product to be made from injection moulded starch is CapillTM, a capsule-shaped drug delivery device^[4]. It has been found to have satisfactory mechanical properties for use with automatic

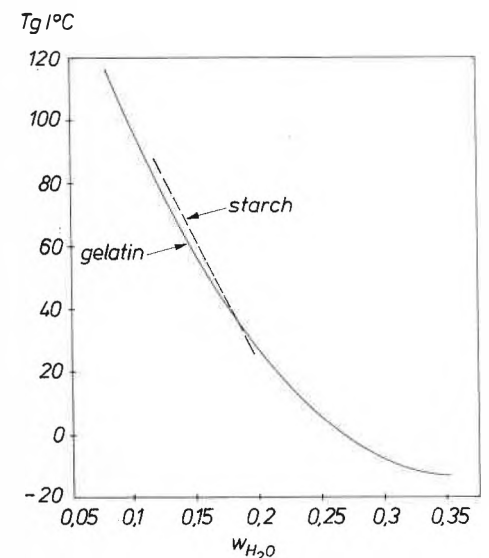


Fig. 7. Glass-transition temperature (T_g) versus weight fraction of water (w_{H_2O}) for processed gelatin/water^[7] and starch/water mixtures.

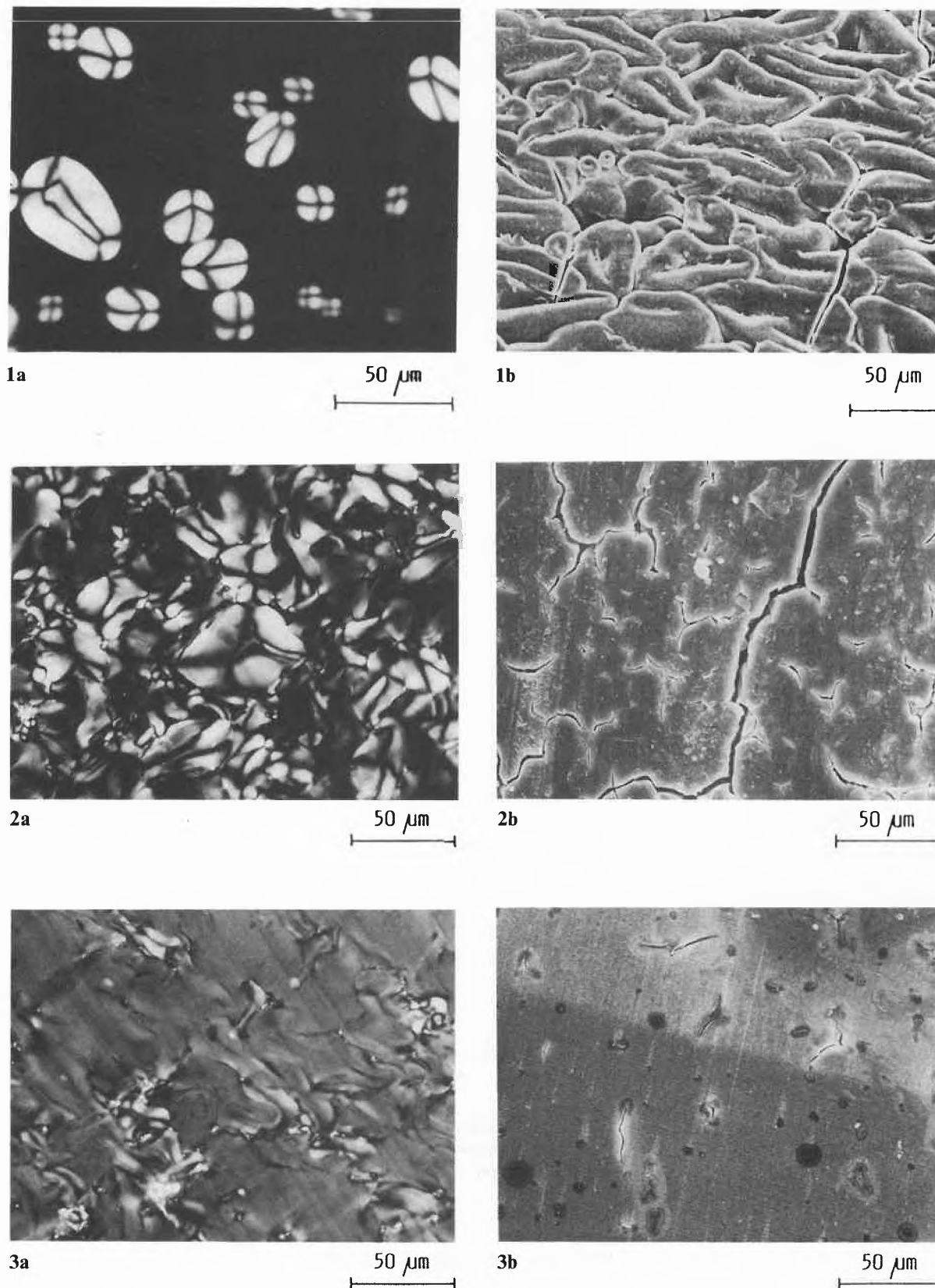


Fig. 6. Starch/water melt formation along the screw during injection moulding. Photomicrography using (a) polarized light microscopy and (b) scanning electron microscopy. Samples from: (1) feed zone, (2) compression zone, and (3) melting zone.

filling machines. In this application of injection-moulded starch, the physiological acceptance and biodegradability of the processed material are essential.

5. Discussion and Outlook

The processing of natural, hydrophilic polymers has wide implications for the fu-

ture production and use of polymeric materials. The processed materials are still biodegradable to natural products and, with development, the disadvantages of the present-day dependence on petrochemicals, e. g. limited supply and environmental pollution, could be avoided. Further, starch is the cheapest polymer available today. The raw material and processing costs are much less than the total costs

of producing synthetic polymers from petrochemicals.

The processing by injection moulding of hydrophilic polymers of defined water contents should be of general applicability. It depends on the complete compatibility of the polymer/water mixture under the conditions used for processing and the constancy of the water content during processing. For gelatin and starch, the changes

occurring during processing include the denaturation or destructuring of the polymer to form homogeneous melts. The processed starch and gelatin material described in this paper are brittle below the temperature of glassy solidification (T_g). This follows from the adsorption isotherms (Fig. 3) and the dependences of T_g on water content (Fig. 7). Current investigations show that, if desired, the brittleness can be reduced by mixing the gelatin and starch with other hydrophilic polymers before processing. It may also be reduced by chemical modification and/or crosslinking, possibly during processing.

The properties of the processed starch and gelatin are sensitive to atmospheric moisture. The sensitivity can be reduced by the blending or reactive processing already mentioned. In addition, hydrophobic coatings may be employed. The type and extent of the modification to be used will depend on the desired balance between properties, retention of properties, and eventual biodegradation.

This account has given only preliminary results, but has presented the possibility of injection moulding natural, hydrophilic polymers at fixed water contents. The systematic investigation of the processing of melts of starch, gelatin, and other hydrophilic polymers is underway. The development of other techniques based on extrusion, reaction injection moulding, and melt spinning will also be investigated. Enormous potential now exists for the development and processing of non-oil-based polymeric materials.

Acknowledgements: The authors wish to thank the Riehen R + D Group of Capsugel for carrying out much of the work described in this paper in the course of the development of «Capill», the Swiss National Research Council for support through National Project 19, Dr. Po Len Yeh and Dr. M. Müller (ETH) for the photomicrographs and Dipl. Ing. B. Gut (ETH) for help with the physical measurements.

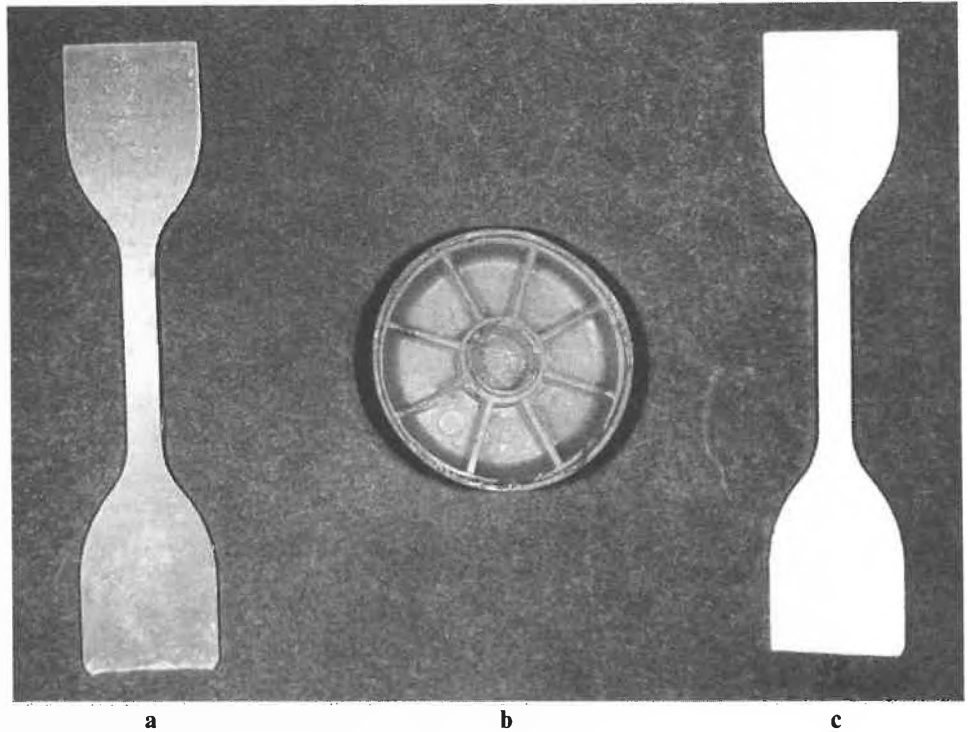


Fig. 8. Photographs of injection-mouldings: (a) opaque tensile test-piece, (b) circular moulding, (c) clear tensile test-piece.

Received: January 7, 1987 [TR 16]

- [1] N. M. Bikales (Ed.): *Encyclopedia of Polymer Science and Technology*, Wiley-Interscience, New York (1964).
- [2] N. M. Bikales, L. Segal (Ed.): *Cellulose and Cellulose Derivatives*, Vol. V, Wiley-Interscience, New York (1971).
- [3] A. G. Ward, A. Courts (Ed.): *The Science and Technology of Gelatin*, Academic Press, New York (1977).
- [4] a) L. Eith, R. F. T. Stepto, I. Tomka, F. Wittwer, *Proc. 5th Pharmaceutical Technology Conference, Harrogate* (1986), p. 178; b) *Drug Dev. Ind. Pharm.* 12 (1986) 2113; c) *Interphex '86, Brighton, Conference Reports*, Cahnners Ltd., Twickenham, UK (1986), p. 2-22.
- [5] S. Middleman: *Fundamentals of Polymer Processing*, McGraw-Hill, New York (1977).
- [6] D. Gehrmann, Dissertation, Technische Hochschule Darmstadt (1979).
- [7] I. Tomka, *Chimia* 37 (1983) 33.
- [8] C. van den Bergen, Ph. D. Thesis, Landbouwhogeschool Wageningen (1981).
- [9] S. Gal., I. Tomka, R. Signer, «Zur mathematischen Behandlung der Wasserdampfsorptionsisothermen quellbarer Stoffe», *Chimia* 30 (1976) 65.
- [10] I. Tomka, *Polym. Prepr. Am. Chem. Soc. Div. Polym. Chem.* 27 (1986) 129.
- [11] J. Brandrup, E. H. Immergut (Ed.): *Polymer Handbook*, 2nd Ed., Wiley-Interscience, New York (1975).
- [12] P. Zoller, *J. Polym. Sci.* 16 (1978) 1491.
- [13] V. S. Nanda, R. Simha, T. Somcynsky, *J. Polym. Sci. C* 12 (1966) 277.
- [14] I. Tomka, H. Bohonek, A. Spühler, M. Ribeaud, «Structure and Formation of the Gelatin Gel», *J. Photogr. Sci.* 23 (1975) 97.
- [15] R. L. Whistler, J. N. BeMiller, E. F. Paschall (Ed.): *Starch: Chemistry and Technology*, 2nd Ed., Academic Press, New York (1984).
- [16] J. W. Donovan, *Biopolymers* 18 (1979) 263.
- [17] P. Colonna, J. P. Melcron, B. Vergnes, C. Mercier, *J. Cereal Sci.* 1 (1983) 115.
- [18] P. T. Callaghan, J. Lelièvre, *Biopolymers* 24 (1984) 441.

Umweltrelevante Stoffdaten und Eigenverantwortung

Die Wirkung chemischer Stoffe auf die Umwelt ist oft komplex und längerfristig schwer vorauszu sehen. Trotzdem gibt es Möglichkeiten, umweltgefährdende Stoffe als solche zu erkennen. Die Abteilung Chemie der Eidgenössischen Materialprüfungs- und Versuchs-anstalt (EMPA), St. Gallen, hat in 15jähriger Arbeit im Laboratorium und in Fachgremien massgebend zur Entwicklung praxisgerechter Untersuchungsmethoden beigetragen und prüft Stoffe, Industrieabwässer, Abfälle etc. auf analytische Zusammensetzung und Eigenschaften wie etwa das biologische Abbauverhalten, die Deponiefähigkeit oder das thermische Verhalten. Gesetzliche Vorschriften, vor allem aber auch Eigenverantwortung motivieren immer mehr Auftraggeber, sich solche objektiven Daten zu beschaffen. Deren Kenntnis ist nach jüngsten schlimmen Erfahrungen noch aktueller geworden. Die Daten sind zwar oft für sich allein noch nicht ausreichend für eine umfassende Beurteilung, bieten jedoch eine wichtige Entscheidungshilfe für betriebliche Massnahmen.

Europäische Normen für Augenschutz

Im Rahmen des Comité Européen de Normalisation (CEN) werden Normen für das Gebiet des persönlichen Augenschutzes erarbeitet. Vor kurzem sind die ersten vier Normen veröffentlicht worden. Sie umfassen Grundlagen, Schweißer-, UV- und IR-Schutzfilter. Weitere Normen über Anforderungen und Prüfmethoden für diese Gebiete sowie Laser-Schutzfilter und Laser-Justierbrillen werden demnächst abgeschlossen.

Gemäss den Verpflichtungen der CEN-Mitglieder gegenüber Europäischen Normen (EN) und Harmonisierungsdokumenten sind die Texte der EN auch für die Schweiz verbindlich und werden als SN-Normen erscheinen. Zuständig für die Schweiz ist die SNV-Gruppe 120/UK 6.

Forschungsabkommen Schweiz/Frankreich:

Keramische Nitrid-Brennstoffe für Schnelle Brüter

Die Schweiz und Frankreich haben am 3. Februar 1987 im Eidgenössischen Institut für Reaktorfor schung (EIR) in Würenlingen ein Abkommen über die Zusammenarbeit im Bereich der fortgeschrittenen keramischen Brennstoffe auf der Basis von Nitriden für Schnelle Brutreaktoren (FBR) unterzeichnet. Vertragspartner des EIR ist das französische Commissariat à l'énergie atomique (CEA), vertreten durch das Institut de recherche technologique et développement industriel (IRDI). Die Kooperation bezieht sich auf das Stadium der Fabrikation von Uran- und Mischnitriden (UPu) in Form von Tabletten und Mikrokugeln (Partikelbrennstoff). Letztere werden mittels eines Gel-Verfahrens, auf das sich das EIR in den letzten Jahren spezialisiert hat, hergestellt. Dieses Verfahren bringt möglicherweise technologische und wirtschaftliche Vorteile im Fabrikationsprozess. Der Partikelbrennstoff hat attraktive Eigenschaften für den Einsatz im Reaktor, welche durch Bestrahlungstests demonstriert werden müssen. Solche Tests könnten im französischen Reaktor Phénix durchgeführt werden und würden den Vergleich von Nitridtablets, hergestellt nach dem Standard-Pulver-Verfahren (CEA), Gel-Nitridpartikeln (EIR) und «Hybrid»-Tablets, fabriziert in Frankreich unter Verwendung von im EIR hergestellten Partikeln, umfassen.

Das CEA hat zusammen mit seinen europäischen Partnern Anstrengungen unternommen, das Nitrid-Tabletten-Brennstoffkonzept für eine zweite Generation von Schnellen Brütern zu untersuchen. Im Vergleich zu den gegenwärtig verwendeten Oxiden bieten

die Nitride Vorteile wie hohe Spaltstoffdichte, hohe Wärmeleitfähigkeit und gute Natriumverträglichkeit, welche in einer späteren Kommerzialisierungsphase von Bedeutung sein können. Auch gegenüber der bisher wichtigsten Alternative, den Carbiden, weisen Nitride Vorzüge auf wie bessere Löslichkeit in Salpetersäure bei der Wiederaufarbeitung und gute Stabilität in Luft und Wasser bei der Handhabung und Lagerung. Als Nachteile müssen die kompliziertere Fabrikation und das Erzeugen des Kohlenstoff-14-Isotops im Reaktor in Betracht gezogen werden.

World's Most Profitable Drug Company

Glaxo, of the United Kingdom, was the world's most successful pharmaceutical concern last year when measured by profit margin and sales increase. Chemical Insight, a newsletter published in Britain, asserts that Glaxo's return on sales, at 43.6 per cent, was well ahead of the next contender's 32 per cent.

More than 40 per cent of Glaxo's sales consist of one product, the anti-ulcer drug ranitidine, said to be the world's biggest-selling prescription drug. The progress of ranitidine also accounted for most of the group's 25.6 per cent rise in sales.

Glaxo, which also makes veterinary and food products, is among the world's top ten drug companies in terms of size, with turnover of £ 1.53 billion. It exports to mainland Europe, the Middle East, North and South America, south and south east Asia and Africa, and has subsidiaries in most parts of the world.

Terry Larkin (LPS)

EUCHEM Conference:

Diels-Alder Reaction

Assisi, 29 June–2 July 1987

The first EUCHEM Conference on the Diels-Alder Reaction will be held in Assisi at «La Cittadella». Assisi is a peaceful medieval town rich in artistic and historical monuments, situated in the centre of Italy near Perugia and about halfway between Florence and Rome.

The conference is concerned with all aspects of the Diels-Alder Reaction. Special attention will be given to the synthetic, mechanistic, theoretical, and stereochemical aspects. The Scientific Programme will be composed of plenary lectures, oral presentations, and poster sessions.

The following distinguished scientists have accepted the invitation to present plenary lectures:

- O. De Lucchi, Sassari (Italy)
- F. Fringuelli, Perugia (Italy)
- L. Ghosez, Louvain-La-Neuve (Belgium)
- K. N. Houk, Los Angeles (USA)
- J. Jurczak, Warszawa (Poland)
- K. Kanematsu, Fukuoka (Japan)
- A. I. Kononov, Kazan (USSR)
- P. D. Magnus, Bloomington (USA)
- W. Oppolzer, Genève (Switzerland)
- J.-L. Ripoll, Caen (France)
- R. J. Stoodley, Manchester (UK)
- R. Sustmann, Essen (FRG)

The Symposium language will be English. Due to EUCHEM Conferences rules the attendance will be limited to about a hundred active participants. If applicants exceed this number, a selection will be made by the organizing committee.

- Prof. A. Taticchi
Dipartimento di Chimica
Università di Perugia
Via Elce di Sotto, 8
I-06100 Perugia
Tel.: 075-41213

Internationaler Kongress:

Mit LAN über MAP zu integrierten Produktionssystemen

Hannover, 6–7 April 1987

Dem aktuellen Thema «Integration» gewidmet ist dieser Kongress im Verbund der Hannover-Messe INDUSTRIE '87 (1. bis 8. April), der zeigen soll, wie einzelne Arbeitsprogramme zu komplexen Produktionssystemen zusammengefügt oder neue Elemente in ein schon bestehendes derartiges System eingebaut werden können.

Für jeden Wissensstand ist dabei die Verknüpfung des Kongresses mit der «Messe der Messen» sehr nützlich: Im Angebot der Fachmessen MHI – Montage, Handhabung, Industrieroboter, CeMAT – Centrum für Materialflusstechnik, der spezifischen Fachzeitschrift des Weltmarktes Elektronik und Elektrotechnik sowie in der INTERMATIC-Systempräsentation – «Initiativen für die Fabrik mit Zukunft» findet der Teilnehmer die Komponenten und Applikationen vorgestellt, von denen im Kongress die Rede ist. Alle Vorträge werden in einem Kongressberichtsband zusammengefasst (Tagungssprachen Deutsch und Englisch).

Der branchenübergreifende Kongress gilt als Schlüsselereignis der Messe INDUSTRIE '87. Sein Programm ist in vier Halbtagsveranstaltungen gegliedert, die einzeln gebucht werden können:

- Lokale Netzwerke (LAN) in der Produktion;
- MAP (Manufacturing Automation Protocol) – der richtige Weg?
- Montage, Handhabung, Industrieroboter – Integration von Systembausteinen;
- Lager- und Fördersysteme – Integration von Material- und Informationsfluss.

Veranstalter sind die VDI-Gesellschaft Produktionstechnik (VDI-ADB), Düsseldorf; die Deutsche Messe- und Ausstellungen-AG, Hannover; und die Arbeitsgruppe integrierte Produktionssysteme MECHATRONIK im VDMA, Frankfurt. Am Programm mitgewirkt haben der Zentralverband Elektrotechnik- und Elektronik-Industrie (ZVEI), Frankfurt; die Universität Hannover (Fachgebiet Lager- und Transportsysteme); das Fraunhofer-Institut für Produktionstechnik und Automatisierung (IPA), Stuttgart; und das Laboratorium für Werkzeugmaschinen und Betriebslehre (WZL) der Rheinisch-Westfälischen Hochschule, Aachen. Information und Kontakt:

- Tagungsservice der
Deutschen Messe- und Ausstellungs AG
Messegelände
D-3000 Hannover 82
Tel.: (0511) 892795, Telex: 09 22 728

FAO-IAEO-Colloquium:

Agrochemie

Neuherberg bei München,
24–27 November 1987

Die UNO-Unterorganisation für Ernährung und Landwirtschaft (FAO) und die Internationale Atomenergie-Organisation (IAEO) veranstalten ein internationales Colloquium über den «Wandel der Perspektiven in der Agrochemie: Einsatz der Isotopentechnik zur Untersuchung von Nachwirkungen bei der Ernährung und in der Umwelt». Auskünfte über diese Veranstaltung erteilt in der Schweiz:

- Bundesamt für Energiewirtschaft (BEW)
CH-3003 Bern
Tel.: (031) 61 56 62 oder 61 56 70

das auch die Anmeldungen zur Teilnahme und von Fachbeiträgen von in der Schweiz niedergelassenen Interessenten entgegennimmt. Anmeldungen sind möglichst rasch, Zusammenfassungen von wissenschaftlichen Beiträgen bis spätestens am 10. April einzureichen.

International Association of Environmental Analytical Chemistry:

5th Symposium (Workshop) on Ion Chromatography

Sils-Maria, 14–16 October 1987

The chromatography of ions has become a topic of wide-spread interest and the whole renaissance of this field has started with the introduction of the suppressor column concept several years ago by Dow scientists. Since then several European workshops and symposia have been organized in ion-chromatography by the International Association of Environmental Analytical Chemistry (Petten, NL, 1980; Amsterdam, NL, 1982; Barcelona, Spain, 1984; and Lausanne, Switzerland, 1986) to discuss advances in the field.

Now a 3-day symposium is devoted to ion chromatography (preceded by a 2-day short course, October 12–13, 1987) to reassess the current status of this rapidly developing branch of column chromatography.

Major topics of interest besides the dual column concept and detection by conductivity will be single column systems, new detection principles, trace enrichment and clean-up procedures for trace ions in complex matrices, new separation mechanisms (such as ion-pairing, complexation, ligand exchange), new phases and also new application areas for organic and inorganic ion analysis in biological, environmental, and industrial samples. Automation possibilities are also of interest.

Submission for brief research presentations verbally or as poster is possible until September 1, 1987. A title and short abstract (≈ 100 words) should be submitted to

Prof. Dr. R. W. Frei
Department of Analytical Chemistry,
Free University
De Boelelaan 1083
NL-1081 HV Amsterdam

An exhibition is planned for Instrument Manufacturers. Further details from:

- Workshop Office IAEAC
M. Frei-Häusler
Postfach 46
CH-4123 Allschwil 2
Tel.: (004161) 63 27 89 and 73 29 50

International Conference:

Biotransformations

Cambridge, 27–28 April 1987

The last decade has seen dramatic developments in biotechnology and its applications in the chemical industries. These developments have linked the expertise of industrial chemists and biologists in order to develop bioconversions that use less expensive raw materials to replace several steps of the chemical process and which produce products with defined stereochemistry.

The manufacture of many speciality chemicals and pharmaceuticals could ultimately combine both chemical and biological processes and thereby result in a more economic and energy-efficient system.

Biotransformations will effect a number of sectors of industry, notably specialized organics, effluent waste treatment, analytical chemistry, and the food, pharmaceutical and agricultural industries. This Conference will discuss latest developments in microbial, plant, and animal cell biotransformations and their applications to these industries, and will be appeal to both research and technical personnel. Further details from:

- Penny Robinson
IBC Technical Services Ltd.
Bath House, 56 Holborn Viaduct
London EC1A 2EX
Tel.: (01) 236 4080, Telex: 888870

International Seminar on the Current and Potential Therapeutic Indications for Drugs Affecting Calcium:

Calcium Antagonists

London, 13–14 April 1987

Calcium ions are now recognized as having a pivotal role in the regulation of cell function in a number of organs and tissues. It is now some twenty years since the first drugs were discovered as having selective antagonistic activity against the actions of calcium ions in cardiac tissue. The role of calcium has now been explored beyond cardiac tissue and consequently the use of drugs affecting calcium has expanded beyond the treatment of cardiovascular disease.

The Seminar will review the current status of research into the role of calcium in a variety of physiological and pathophysiological situations. Research into new areas of potential therapeutic importance for drugs affecting calcium will also be discussed. The meeting will provide an essential update to research and development and commercial development personnel within the pharmaceutical industry, clinicians, and pharmacologists. Further details from:

- Penny Robinson
IBC Technical Services Ltd.
Bath House, 56 Holborn Viaduct,
London EC1A 2EX
Tel.: (01) 236 4080, Telex: 888870

European Conference and Exhibition:

Scientific Computing and Automation

Amsterdam, 13–15 May 1987

For many years the various scientific disciplines have enjoyed the increased use of more flexible and more powerful computing systems and their associated software. Developments have taken diverse directions and forms within the different disciplines, and have reached a stage where much can be learnt from applications in other areas. This cross-fertilization, «science without frontiers», is what SCA Europe intends to achieve.

Established as the European counterpart of its successful sister meeting in the USA, Scientific Computing and Automation (Europe) – SCA Europe – will be supported by a number of European societies. A full scientific programme, set up by a distinguished scientific board under the chairmanship of Prof. D. L. Massart of the Vrije Universiteit, Brussels, will form the backbone of the meeting.

A number of short courses will be run in conjunction with the conference and a full exhibition of products and services, with special sessions on new developments, will also be included. It is intended that participants be provided with suitable computer facilities for «hands-on» interface with exhibitors and other participants.

SCA Europe will devote both its interdisciplinary and specialist parallel sessions to the latest advances in computing and automation in the scientific environment, including: Chemistry (pharmaceutical, analytical, environmental, synthesis); Life Sciences (clinical, microbiological); Engineering and Technology (biotechnology, chemical technology).

Within the framework of these specialist fields, members of the international scientific community will be able to share and build upon their experiences in

- Computing: off-the-shelf software, databases, image analysis, computer-aided learning (CAL), pattern recognition, computer-assisted organic synthesis, molecular modelling, computational chemistry, chemometrics, etc.
- Automation: LIMS, networking, data acquisition, sensors and microsensors, process control, impact of new hardware on the laboratory, etc.

- Robotics – Laboratory products.
- Artificial Intelligence and Expert Systems.
For details, contact:

- Scientific Computing and Automation (Europe)
c/o Reunion International BV
Tholenseweg 3
NL-1181 KD Amstelveen (The Netherlands)
Telex: 18118 REF 231

European Corrosion Meeting:

EUROCORR '87

Karlsruhe, 6–10 April 1987

Als 143. Veranstaltung der Europäischen Föderation Korrosion (EFK) bietet dieses Treffen im wissenschaftlichen Programm, das von den Vorsitzenden und den deutschen Vertretern der EFK-Arbeitsgruppen und von der DECHEMA erarbeitet wurde, Vorträge und Posters zu folgenden Themen:

- Safety by Corrosion Protection – Various Industries;
- Safety by Corrosion Protection – Nuclear Industries;
- Inhibition of Uniform and Local Corrosion Processes;
- Marine Corrosion;
- Corrosion Education;
- Corrosion by Hot Gases and Combustion Products;
- Surface Analytical Techniques for Corrosion Studies;
- Environment Sensitive Fracture;
- Corrosion Fatigue;
- Impedance Measurement (Workshop);
- Fireside Corrosion (Workshop).

Konferenzsprache ist Englisch. Die Kurzfassungen aller Vorträge und Posters stehen zu Beginn der Tagung zur Verfügung.

Neben dem Vortragsprogramm werden eine Ausstellung messtechnischer Einrichtungen und Werksbesichtigungen bei der BASFAG und beim Kernforschungszentrum Karlsruhe durchgeführt.

Das endgültige Programm mit Zeitplan, Anmeldeformular etc. ist erhältlich durch:

- DECHEMA, Abt. Tagungen
Postfach 97 01 46, D-6000 Frankfurt 97
Tel.: (069) 7564-242, -254

Rezension

CHIMIE, 500 problèmes résolus

D. Monnier, W. Bachmann-Chapuis;
Ed. Georg, Genève (1986); 204 p., sFr. 29.–

Cet ouvrage contient des problèmes résolus et expliqués relatifs aux principaux chapitres de la chimie élémentaire, y compris la pollution.

Malgré quelques imperfections (définitions anciennes des unités de la radioactivité, de la thermochimie, etc.), ce manuel sera le bienvenu dans les gymnases et les écoles professionnelles. Les étudiants universitaires débutants en tireront grand profit pour parfaire leurs connaissances.

Robert Sandrin

Preis-Ausschreibungen

Preis des Schweizerischen Chemiker-Verbandes 1987

Der mit sFr. 5000.– dotierte Preis wird im Frühjahr 1988 für eine hervorragende Arbeit auf dem Gebiete der Chemie einschliesslich Biochemie und Chemie-Inge-

nieurwesen vergeben. Es werden persönliche Bewerbungen sowie auch Vorschläge von Dritten berücksichtigt, die bis spätestens 31. Oktober 1987 zusammen mit dem Lebenslauf der Kandidaten und ihren auszuzeichnenden schon veröffentlichten und/oder noch unveröffentlichten Arbeiten in doppelter Ausfertigung an den Vorsitzenden der begutachtenden Kommission

- Prof. Dr. D. Seebach
Laboratorium für Organische Chemie
ETH-Zentrum, Universitätsstrasse 16
CH-8092 Zürich

eingereicht werden.

Die Kandidaten sollen am Tage des Eingangs der Bewerbung das 40. Altersjahr noch nicht vollendet haben. Die Arbeit muss in der Schweiz ausgeführt worden sein oder von einem Schweizer Bürger im Ausland stammen. Hochschul-Professoren und Privat-Dozenten kommen normalerweise als Bewerber nicht in Frage, auch Doktorarbeiten können nur ausnahmsweise berücksichtigt werden. Anfragen richten Sie bitte an die oben angegebene Adresse.

Preis-Verleihungen

Branco-Weiss-Preis «Unternehmer des Jahres»

Mit der von *Branco Weiss* gestifteten Auszeichnung «Unternehmer des Jahres» wurde für 1986 *Heinz Abplanalp*, Mitbegründer und Direktor der Tecan AG in Hombrechtikon, geehrt. Das 1980 gegründete Unternehmen entwickelt Analysengeräte und Laborroboter, die in der Chemie und auf dem Gebiet des Umweltschutzes verwendet werden.

Tecan entwickelte vor allem ein Gerät, das die Messung des Stickoxidgehalts der Luft auf 10 ppt genau ermöglicht und der Kontrolle der gesundheitlichen Zuträglichkeit der Luft und der Abgase dient. Die Firma entwickelte auch eine mobile, mit Instrumenten zur Messung verschiedener Gase in der Luft ausgerüstete Meßstation. Der Umsatz der Tecan AG, der sich von 1983 bis 1986 verneunfachte, dürfte Ende 1987 26 Mio sFr. erreichen. Sie hat zwei ausländische Tochtergesellschaften, die Tecan US Ltd in North Carolina und die Tecan Asia Ltd in Singapur.

Personalien

Ehrungen

Jean-François Borel, Dr. sc. tech., Prof. für Immunologie, speziell experimentelle Immunopharmakologie, an der Universität Bern, Sandoz AG, erhielt für seine Untersuchungen des immunsuppressiven Cyclosporins zusammen mit den beiden amerikanischen Immunwissenschaftlern *Hugh O. McDevitt* (Stanford) und *Felix Milgrom* (Buffalo) in Frankfurt am Main den mit DM 90 000.- dotierten Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstädter-Preis.

Walter J. Gehring, Dr., Prof. für Entwicklungsphysiologie und Genetik am Biozentrum der Universität Basel, wurde mit dem am höchsten dotierten Forschungspreis des an Krebs verstorbenen Industriellen *Luis Jeantet* ausgezeichnet; er teilt den Preis in Höhe von 2.45 Mio sFr. mit *Sydney Brenner* (Cambridge) und *Dominique Stehelin* (Paris).

Ernennungen

Hans Bühlmann, Dr., Prof. für Mathematik an der ETH Zürich, wurde vom Bundesrat zum neuen Präsidenten der ETH und damit zugleich zum Vizepräsidenten des Schweizerischen Schulrats gewählt.

Hans Tuppy, Dr., Prof. für Biochemie an der Universität Wien, Präsident der Österreichischen Akademie der Wissenschaften, wurde zum Bundesminister für Wissenschaft und Forschung bestellt.

Andrea Vasella, Dr., a.o. Prof. für Organische Chemie an der Universität Zürich, wurde zum Ordinarius befördert.

Habilitationen

Peter Künzler, Dr., habilitierte sich an der Universität Bern für das Lehrgebiet «Molekularbiologie».

Rücktritte

Herbert Stafast, Dr., Privatdozent für Physikalische Chemie an der Universität Zürich, tritt auf Ende des Wintersemesters 1986/87 zurück.

Geburtstage

Jean-Pierre Huber, Chemiker HTL, Brent, Mitglied des SchV, feiert am 17.04.87 den 65. Geburtstag.

Hansheiri Kellenberger, Chemiker HTL, Widnau, Mitglied des SchV, feiert am 07.05.87 den 60. Geburtstag.

Max Rutishauser, Dr. sc. tech., von 1974 bis 1982 Präsident des SchV, Feldbrunnen, feiert am 25.04.87 den 75. Geburtstag.

Werner J. Rutschmann, Dr. Ing. Chem., Mitglied des SchV, Dornach, feiert am 24.04.87 den 70. Geburtstag.

Werner Schefer, Dr. chem., Sektionschef der Abteilung Chemie, EMPA St. Gallen, Mitglied des SchV, feiert am 04.05.87 den 60. Geburtstag.

Georges Stöhr, Dr. Ing. Chem., Mitglied des SchV, Basel, feiert am 14.04.87 den 65. Geburtstag.

Hermann E. Suenderhauf, Dr. sc. tech., Mitglied des SchV, Bad Ragaz, feiert am 17.04.87 den 85. Geburtstag.

Fritz von Beust, Dr. phil. nat., Mitglied des SchV, Chexbres, feiert am 01.05.87 den 65. Geburtstag.

schule (ETH) Zürich. Zweieinhalb Jahre später promovierte er an der ETH bei Prof. *Gerold Schwarzenbach* mit einer Arbeit über die Reaktivität von Koordinationsverbindungen mit neuen makrocyclischen Liganden. Während der nächsten zwei Jahre arbeitete er bei Prof. *A. M. Sargeson* an der Research School of Chemistry (Australian National University) in Canberra. Von 1973 bis 1978 war *Werner Marty* wieder am Institut für Anorganische Chemie der ETH Zürich, diesmal als Oberassistent, mit vielen neuen Ideen und dem immer gleichbleibenden Tatendrang und Enthusiasmus. Wer ihn als Lehrer im praktischen Unterricht, in Vorlesungen oder im persönlichen Gespräch erlebt hat, wundert sich nicht, dass er schon nach kurzer Zeit einer eigenen kleinen Gruppe von Diplomanden und Doktoranden vorstand. Seit 1978, nach einem kurzen Aufenthalt in den USA bei Prof. *J. H. Espenson*, war *Werner Marty* Professor am Institut de chimie de l'Université de Neuchâtel.

Werner Marty war mit der gleichen Überzeugung und Freude Forscher und Lehrer. Viele, die mit ihm zusammenkamen, haben seine Kompetenz, seine Dynamik und seinen Enthusiasmus, aber auch seine Geduld und Bescheidenheit schätzen gelernt. *Werner Marty* hatte wenig Zeit, sein Werk zu vollenden – ein Werk, das sich durch eine ausserordentliche Vielfalt und Seriosität auszeichnet. *Werner Marty* hat es immer verstanden, relevante Fragen zu stellen und sie mit den ihm zur Verfügung stehenden Mitteln zu beantworten. Beim Trauergottesdienst hat Prof. *Walter Schneider* sinngemäss gesagt, dass *Werner Marty* wie ein Gärtner inmitten eines farbigen Blumengartens von Molekülen gewirkt hat. Wir möchten dem beifügen, dass *Werner Marty* nicht nur Blumen gepflanzt und gepflegt, sondern als Lehrer auch Bäume gesetzt hat. Auch wenn diese Bäume noch seiner Pflege bedurft hätten, hoffen wir, und das wäre wohl das wertvollste Andenken an Professor *Werner Marty*, dass sie in der Zukunft Früchte tragen werden.

Klaus Bernauer, Peter Comba

Mitteilungen des Schweizerischen Chemiker-Verbandes (SchV)

Neue Mitglieder

Firmenmitglieder

Cilag AG, Hochstrasse 201/9, 8200 Schaffhausen; Tätigkeit: Herstellung von pharmazeutischen Produkten; Kontaktpersonen: Dr. Gebhard Brühwiler und Dr. Erich Hammer.

Pharmacia -pdf- (Schweiz) AG, Lagerstrasse 14, Postfach, 8600 Dübendorf; Tätigkeit: Biotechnology, Diagnostica, Health Care, Pharma; Kontaktperson: Dr. R. Looser.

Siegfried AG, 4800 Zofingen; Tätigkeit: Chemie, Pharma, Handel, Sidroga und Agro; Kontaktperson: Dr. René Gnehm.

Begründete Einsprachen sind laut Artikel 10 der Statuten innert zwei Wochen an den Präsidenten des SchV zu richten.

In memoriam Professor Werner Marty



Die Nachricht vom plötzlichen Tode unseres Kollegen, Lehrers und Freundes Prof. Dr. *Werner Marty* am 20. September 1986 hat uns tief getroffen.

In Zürich, wo er am 16. November 1943 geboren wurde, erhielt *Werner Marty* seine akademische Ausbildung. Im Herbst 1967 erwarb er sein Diplom als Chemiker von der Eidgenössischen Technischen Hoch-

Markt: Apparate, Chemikalien und Dienstleistungen

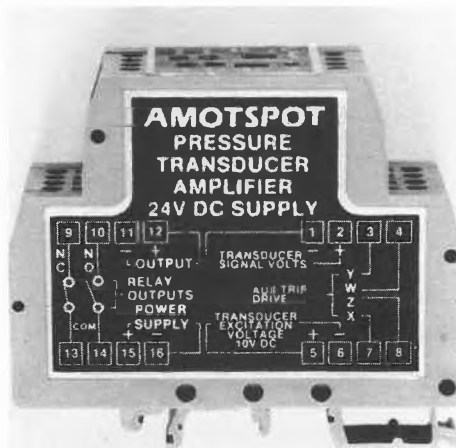
Messverstärker für DMS-Messbrücken

Die Firma AMOT Controls hat eine Palette von Messverstärkern und Schaltmodulen für DMS-Messbrücken auf dem Markt eingeführt.

Die Messverstärker AMOT SPOT 8351 sind mit den meisten Druckaufnehmern verwendbar und bieten ein analoges Standardausgangssignal von 4–20 mA oder 1–5 V. Das Gerät benötigt eine Speisespannung von 24 V nichtstabilisiertem Gleichstrom und liefert eine Erregerspannung von 10 V Gleichstrom für die Messbrücke. Die Nullpunktabweichung und die Messbereichsbreite können auf einfache Weise eingestellt werden.

Auf Wunsch können bis zu 6 AMOT SPOT 8352 Schaltmodule an den Messverstärker angeschlossen werden. Jedes Schaltmodul hat ein Relais für einen einstellbaren Schalterpunkt, dessen Schaltzustand durch ein LED angezeigt wird.

Da die AMOT SPOT Messverstärker sowohl ein analoges Ausgangssignal wie einstellbare Schalterpunkte bieten, können sie sehr vielseitig eingesetzt werden, z. B. für Anzeige und Alarm, aber auch für Datenerfassung und -verarbeitung durch Rechner und automatische Systeme.



► AMOT Controls SA, Chemin de la Tavallaz 25, CH-1816 Chailly, Tel.: (021) 64 1141, Telex: 452 109.

Leserdienst 51

Biopolymere trennen – keine Kunst

Mit BAKERBOND Wide-Pore HPLC-Säulen können Biopolymere schnell und mit hoher Rückgewinnung getrennt werden. Die biologische Aktivität bleibt dabei zu mehr als 95% erhalten. Es gelingen Trennungen von Proteinen, Peptiden und Oligonucleotiden, auch komplexer Mischungen, ohne Problem mit Molekulargewichten bis zu 150000 Dalton bei kugelförmigen und bis zu 300000 bei faserigen Molekülen.

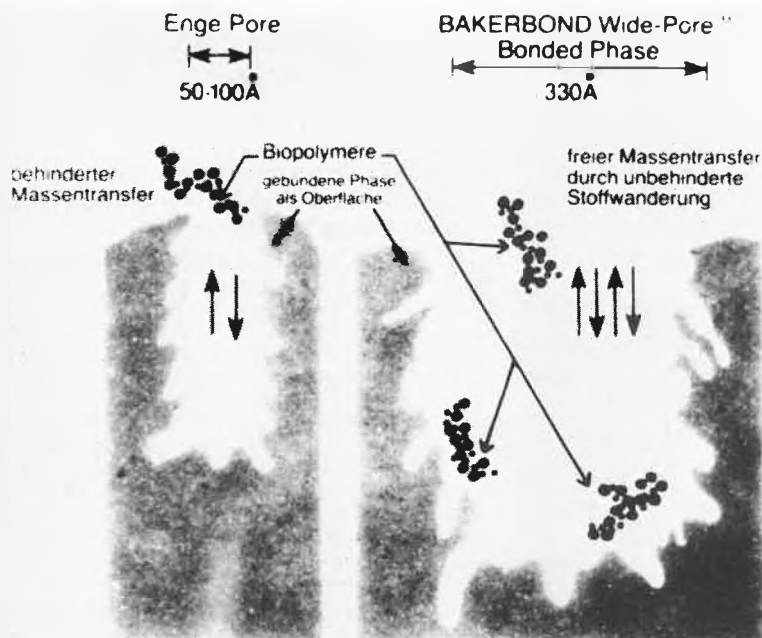
Die hohe Trennleistung beruht auf dem ausgereiften Verfahren, mit dem die funktionellen Gruppen an ausgesucht hochwertigem Silicagel enger Korngrößenverteilung gebunden werden. Zusätzlich spielt auch die sorgfältige und streng kontrollierte Säulenfülltechnik eine massgebliche Rolle. Getrennt werden die Biopolymere aufgrund polarer und unpolare Wechselwirkungen zwischen den Probetteilen, den stationären Phasen und den Eluenten.

Es gibt jetzt zehn unterschiedliche BAKERBOND Wide-Pore HPLC-Fertigsäulen. Diese sind mit hydrophoben Umkehrphasen (C₁₈, C₈, Biphenyl, C₄, Hi-C₃, CN) und schwachen Anionen- und Kationenaustauschern (PEI, CBX) gefüllt. Die Füllungen haben Korngrößen von durchschnittlich 5 µm und Porenweiten von 300 Å. Die geprüfte Proteinbindungs-Kapazität aller Phasen beträgt 0.1 bis 0.2 g Protein pro Gramm Sorbens. Alle Säulenpackungen sind im pH-Bereich von 2 bis 8.5 chemisch stabil und vertragen Reinigungs- und antimikrobielle Agentien ohne Schaden. Die Lebensdauer der Fertigsäulen übersteigt erfahrungsgemäss 900 Betriebsstunden mit immer noch hoher Trennleistung.

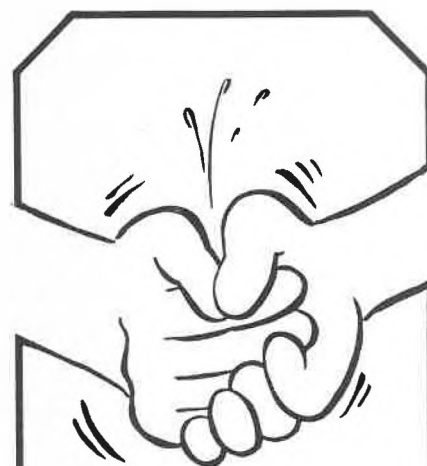
Im Programm sind auch BAKERBOND Wide-Pore Prep*-Fertigsäulen und Packmaterial mit 15 und 40 µm Korngrösse und 275 Å Porenweite. Die einheitliche chemische Bindung aller Sorbentien ermöglicht eine direkte Übersetzung der analytischen Ergebnisse vom Mikro/Milligramm-Bereich in die Multigramm-Stufe und darüber hinaus ohne wesentliche Methoden-Abweichungen.

► P.H. Stehelin & Cie. AG, Spalentorweg 62, CH-4003 Basel, Tel.: (061) 23 39 24, Telex: 62317 phst ch.

Leserdienst 52



Leserdienst Nr. 18



Pumpen

Wir bieten Know-how.

Wir helfen Ihnen bei der Auswahl und Auslegung der geeigneten Pumpe. Wir entwickeln das zuverlässigste System für Ihre Förderprobleme. Technisch perfekt, sachkundig und schnell.

Unsere Pumpen pumpen alles; dünnflüssige, hochviskose, aggressive und abrasive Produkte.

Wir bieten Pumpen für alle Anwendungsbereiche.

Bitte senden Sie uns Ihre Unterlagen.

Absender:

ALOWAG
AG

4153 Reinach, Duggingerstr. 2
Tel. 061 76 66 36, Telex 967 066

Ablesekomfort bei Waagen

Zum neuen Waagentyp PRECISA 280 sind jetzt zwei alternative Display-Stationen erhältlich: Das *Ferndisplay* mit Kabelverbindung lässt sich jedem Arbeitsplatz flexibel anpassen; das *Hochdisplay*, auf der Waagenrückseite fest montiert, vereinfacht besonders bei grösserem Wägegut den Ablesevorgang. Bei beiden Floating-Displays mit 7-Segment-Fluorescent-Anzeige ist die Stillstandskontrolle integriert.

Mit den neuen Display-Varianten, die sich dem funktionalen Design der Serie 280 optimal anpassen, konnte auf die Anforderungen der Wägepraxis punkto Ablesezuverlässigkeit noch mehr eingegangen werden. Alle 13 Modelle, die gesamthaft die Wägebereiche von 160 g/0.001 g bis 12 kg/1 g abdecken, lassen sich mit den neuen Displays nachrüsten.

Generell hat sich die Serie 280 mit ihren spezifischen Vorteilen in der Praxis bewährt. Die geringe Bauhöhe von nur 63 mm sowie die grosszügigen, runden oder rechteckigen Wägeflächen sind auf das Einwiegen in den entsprechenden Gewichtsbereichen optimal abgestimmt. Mit verschiedenen Analog- und Digitaldatenausgängen ist die Kompatibilität für Datenverarbeitung gewährleistet. Über die neue Softtouch-Tarataste kann nicht nur die Korrektur verschiedener Funktionen und Einstellungen, sondern auch die vollautomatische Kalibrierung ausgelöst werden. Die bewährten PRECISA-Spezialitäten, wie die Multifunktionsbox für Spezialwägeprogramme, die einzigartige Kapazitätsanzeige und die serienmässig eingebaute Unterflur-Wägevorrückung zählen nach wie vor zur durchdachten Ausrüstung dieses Schweizer Qualitätsproduktes.



► PAG Oerlikon AG, Postfach 8937, Wallisellenstrasse 333, CH-8050 Zürich, Tel.: (01) 41 44 44, Telex: 823 112 hpiz ch.

Leserdienst 53

Auswertung von Dünnschicht-Chromatogrammen mit System

Ein neues Auswertesystem besteht aus einem serienmässigen CAMAG TLC Scanner II, der über eine Schnittstelle RS-232 mit einem PC verbunden ist, von dem alle Befehle an den Scanner ergehen und der alle Messdaten vom Scanner zur Weiterverarbeitung bis zum Endresultat übernimmt. Als PC können verwendet werden: IBM XT oder AT sowie entsprechend kompatible Personal Computer.

Das menugesteuerte Mess- und Auswerteprogramm enthält die folgenden Teile:

- Wahlweise automatische Integration und Ergebnisberechnung oder Postrun-Verarbeitung;
- Spektrenaufnahme;

- Mehrwellenlängen-Messung (bis zu 9 Wellenlängen) einschliesslich Messungen in Absorption und Fluoreszenz;
- Video-Integration problematischer Chromatogramme;
- Ergebnisdarstellung mittels hochauflösender Graphik;
- Protokollierung in der individuell gewünschten Ausführlichkeit.

Mit diesem Programm können auch Daten auf andere Rechner übertragen werden.

► CAMAG Chemie-Erzeugnisse und Adsorptionstechnik AG, Sonnenmattstrasse 11, CH-4132 Muttenz, Tel.: (061) 61 34 34, Telex: 62649 camag ch.

Leserdienst 54



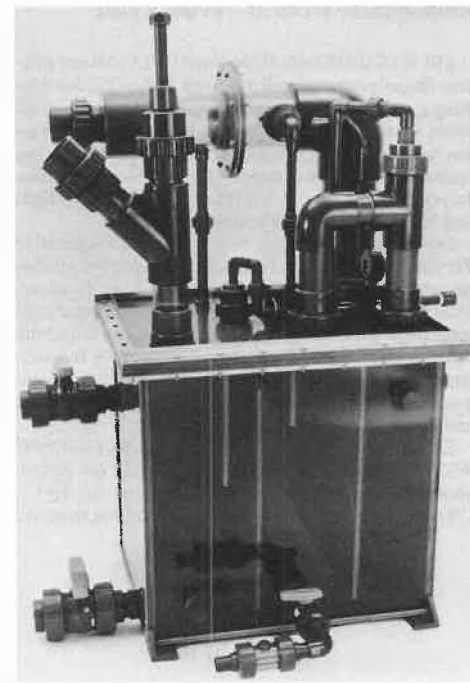
Korrosionsbeständige Kreiselpumpen

Eine neue Reihe von Prozesspumpen, «Durco Serie L», wurde für die korrosivsten Anwendungen entwickelt und zeichnet sich durch Verbesserungen insbesondere hinsichtlich Stopfbuchsabdichtung und Materialbeständigkeit aus. Stopfbuchsleckagen werden durch eine neuartige Gleitringdichtung weitgehend verhindert. Die Wartung ist durch Einbau von der Laufradseite wesentlich erleichtert; einer Einstellung bedarf es nicht. Die Korrosionsbeständigkeit und Festigkeit der Pumpengehäuse wurde durch die Entwicklung von Durcon 730 (ein modifiziertes, glasfaserverstärktes Epoxyharz; verwendbar bis 150°C) erheblich verbessert.

Um für jede Anwendung die wirtschaftlichste Lösung bieten zu können, stehen 6 Pumpengrössen mit 4 Gehäusewerkstoffen zur Verfügung: Sphäroguss PFA-ausgekleidet, massives Durcon 730, PFA-ausgekleidetes Durcon 730 (alle bis 150°C) und Vinyloxy-ausgekleidetes Durcon 730 (bis 110°C). Die Laufräder sind grundsätzlich aus mit PFA ummanteltem Stahlguss. Entwickelt für langen, störungsfreien Betrieb unter schwersten korrosiven Bedingungen, eignen sich diese Pumpen insbesondere für: Salz-, Salpeter-, Essig- und Schwefelsäure, chlorierte Lösungsmittel, anorganische Salze, Bleichmittel, Natronlauge etc.

► Durco Europe NV, rue de Genève 6, B-1140 Brussels, Tel.: + 32 2242 66 10.

Leserdienst 55



Effiziente Entsorgung von Luftschadstoffen im Laboratorium und bei der Produktion

Mit einem kleinen Kunststoff-Gewebepaket von nur 5 cm Dicke kann dieses Verfahren einen konventionellen Gaswasserturm von 7 m Höhe ersetzen. Dies ist deshalb möglich, weil das patentierte «Waterweb-Gewebepaket» eine sehr intensive Vermischung der verunreinigten Luft mit der Reinigungslösung bewirkt. Das Waterweb-Verfahren erzielt einen hohen Wirkungsgrad von z. B. 99% bei Perchlorsäure. Bewährt hat es sich beispielsweise in der Halbleiterfertigung sowie im Laboratorium für Säure-Abgase. Übelgerüche und Gefahrenstoffe werden entfernt und auf ein kleines Volumen reduziert, da die Reinigungslösung bis zur Sättigung rezirkuliert. Das Waterweb-System ist in der Laborausführung für Luftmengen bis 500 m³/h und in der Industrieausführung bis 25 500 m³/h lieferbar.

► Verkauf und Service: SKAN AG, Postfach, CH-4009 Basel, Tel.: (061) 38 89 86.

Leserdienst 56

Neuer DC-Katalog von DESAGA

28 Seiten umfasst der jetzt erschienene DC-Katalog zum Thema Dünnschicht-Chromatographie. Darin werden alle erforderlichen Geräte gezeigt und beschrieben, beispielsweise Auftragegeräte für die qualitative und quantitative DC, der TAS-Ofen zum Auftragen und zur thermischen Abtrennung von flüchtigen Substanzen, horizontale und vertikale Trennkammern, Sprühgeräte und Tauchkammern, die elektrisch geregelte Heizplatte für Nachweisreaktionen und UV-Analysenlampen. Besonders herausgestellt wird das neu entwickelte Densitometer CD 60, bei dem erstmals ein Personal Computer mit deutschsprachigem Dialogsystem fester Bestandteil ist.

Das Inhaltsverzeichnis ist übersichtlich gegliedert und ermöglicht ein rasches Auffinden von Geräten und Arbeitsmethoden. Interessenten können den DC-Katalog 1109 kostenlos anfordern bei:

► DESAGA GmbH, Postfach 101969, D-6900 Heidelberg 1.

Leserdienst 57

Programme «Johnson Matthey Chemicals»

Le nouveau catalogue «Products+Services 1986/87» représente les sujets suivants:

- réactifs de laboratoire,
- métaux et produits chimiques de haute pureté,
- métaux et produits chimiques ultrapurs pour applications électroniques,
- flux analytiques (fondants),
- terres rares et leurs composés,
- encres et pâtes conductrices,
- sels de métaux précieux pour la galvanoplastie,
- catalyseurs homogènes et hétérogènes à base de métaux précieux,
- réactifs intermédiaires de synthèse,
- matériel de laboratoire en platine,
- équipement de laboratoire.

Envoyez votre commande à:

► Johnson Matthey & Brandenberger AG, Glattalstrasse 18, CH-8052 Zürich, Tel.: (01) 302 44 88.

Leserdienst 59

Chromatographie-Zubehör: SUPELCO-Katalog 1987

Dieser erweiterte Katalog offeriert auf 260 Seiten neben GC-, Kapillar- und HPLC-Säulen eine Vielzahl von Chromatographie-Zubehör und analytischen Standards. Über 50 Seiten zeigen Anwendungsbeispiele für HPLC- und GC-Säulen. Als neue Produkte sind darin das

- OMI-1™ Indikator-Rohr, welches gleichzeitig Sauerstoff und Feuchtigkeit im GC-Trägergas anzeigt, die
- SUPELCOSIL® LC-HINT Säule für «Hydrophobic Interaction Chromatography» und der
- Trocknungsaufsatz zum Vakuum-Manifold, welcher die Festphasenextraktion noch attraktiver macht, zu finden.

Darüber hinaus steht unseren Kunden in diesem Jahr ein noch umfangreicherer, unentgeltlicher Literaturservice zur Verfügung. Der neue Katalog kann angefordert werden bei:

► SUPELCO SA, 2, chemin du Lavasson, CH-1196 Gland, Tel.: (022) 64 35 64, Telex: 289 980.

Leserdienst 60

Leserdienst Nr. 19

Flügelrad-Anemometer mit Schnappkopf-Messfühler

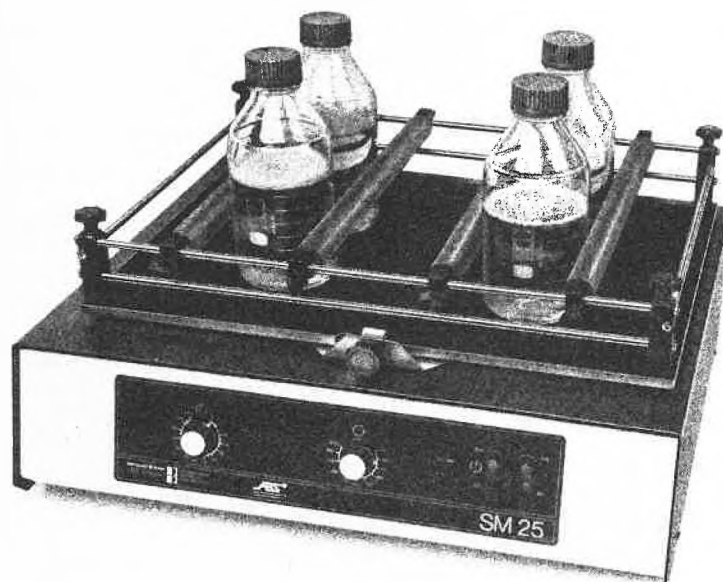
Das neue Mini-Air® 4 ist das kleinste auf dem Markt erhältliche Flügelradanemometer-System. Sein auffälligstes Merkmal ist der abnehmbare Flügelrad-Schnappkopf. Mit diesem «Schnappkopf»-Messfühler wird der Wunsch nach einem Modulsystem Wirklichkeit. Damit erübrigen sich die ärgerlichen Messreihenunterbrüche, falls der Messfühler Schaden genommen hat. Ebenso einfach ist die Messbereichserweiterung von 20 auf 40 m/s. In beiden Fällen ist dies ohne jegliche Nacheichung durch einfaches Auswechseln des Schnappkopfes möglich. Bei der Entwicklung des Messfühlers wurde der Aerodynamik besondere Beachtung gewidmet: Die charakteristische Formgebung des Mini-Air® 4-Schnappkopfes lässt es zu, dass man den Fühler, ohne Messwertverfälschung, bis zu 25° verdreht zur Strömungsachse ins Medium einführen kann. Die Lagerabdeckungen verhindern das Eindringen von Staub und Schmutz in die äusserst feinen Präzisionsspitzenlager und sorgen so für grosse Langzeitstabilität und hohe Lebenserwartung.

Das Gerät kann mit nur einer Hand bedient werden. Eine in der Gehäuserückseite vorgesehene Klemmführung erlaubt eine feste Verbindung des Messfühlers mit dem Anzeigeinstrument. Dank der elektronischen Mittelwertbildung über wahlweise 22 oder 5 Sekunden kann durch Abfahren des Strömungsquerschnitts die Durchflussmenge mit einer einzigen Messung bestimmt werden.

► Schiltknecht Messtechnik AG, Industriegebiet, CH-8625 Gossau, Tel.: (01) 935 21 21, Telex: 875 759.

Leserdienst 58

Ein geschüttelt Mass an Arbeit



Schüttelmaschinen von Bühler haben sich im täglichen Einsatz bestens bewährt. Es gibt sie in einer Typenvielfalt, die optimale Problemlösungen für Nutzlasten zwischen 2 und 75 kg ermöglicht. Was zusammen mit dem ausgebauten ABS-Service ein äusserst vorteilhaftes Leistungspaket ergibt. Das Ihnen ein geschüttelt Mass an Arbeit abnimmt.

Das ABS-Verkaufsprogramm orientiert sich an den Grundsätzen von Qualität und Wirtschaftlichkeit. Es wird ergänzt durch grosszügige Serviceleistungen, prompte Lieferbereitschaft und anwendungsbezogene Kundenberatung. Verlangen Sie weitere Unterlagen bei:

8953 Dietikon Postfach, Rüchligstrasse 20,
Telefon 01 741 14 44, Telex 825 254,
Telefax 01 740 66 42.
4002 Basel Postfach, Münchensteinerstr. 87,
Telefon 061 50 50 80, Telex 963 073,
Telefax 061 50 57 45.
1227 Carouge-Genève, 16 rue des Moraines,
Tel. 022 42 32 00, Téléfax 022 42 80 75.

ABS AUER BITTMANN SOULIÉ AG



Bringt Qualität ins Labor



Media Preparation Station «Neptune»

Fully automatically it prepares up to 8 L of media (equipment up to 16 L available). After sterilisation, media is made ready for Petri dish filling, all cycle data being possibly read on the strip chart recorder. The Petri dish filling is operated, electronically controlled, in full sterility conditions assured by UV lamp fitted in the filling chamber. Filling carousel for 200 dishes and

automatic stacking in columns assure running without any intervention of operators. The «Neptune» system can be completed with optional devices: e.g., the Blood-o-Mat is the first automatic instrument for adding to media blood, not damaging it with the temperature.

► Pool Bioanalysis Italiana, via Novara 89, I-20153 Milano, Tel.: (02) 4047941, Telex: 334883 pbi i.

Leserdienst 61



TOC/TIC/TC/VOC-Analysator für Laboratorium und Betrieb

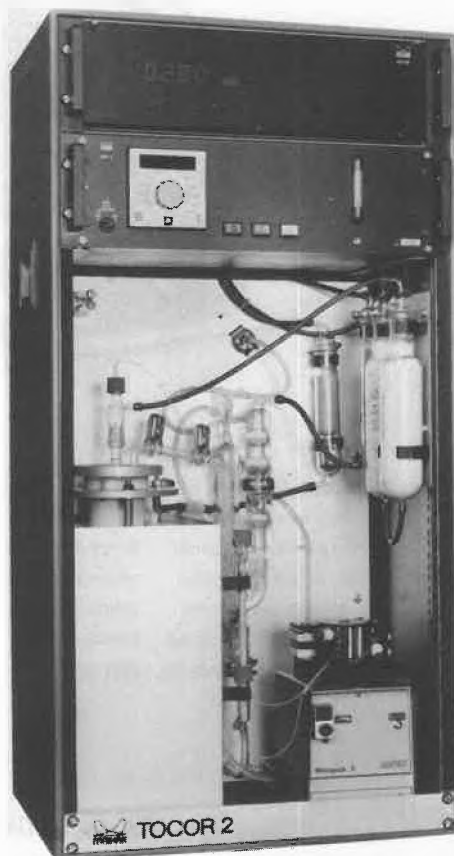
Das preisgünstige Analysengerät TOCOR 2 von Maihak wird in Kläranlagen, Wasserversorgungen, Untersuchungsanstalten und Wasserlabors eingesetzt. Das Gerät arbeitet nach dem Prinzip der thermisch-katalytischen Oxidation bei 850 °C, wobei der im Wasser enthaltene organische Kohlenstoff zu CO₂ oxidiert und mit einem Infrarot-Analysator UNOR 6N oder DEFOR gemessen und proportional linear in mg/L angezeigt wird. Als automatisches Betriebsgerät kann der Analysator zur Kontrolle in Kläranlagen und für Industrieabwasser in Bereichen von 3 mg/L bis 20 000 mg/L C verwendet werden (Maihak bietet andere Geräte auch für den Reinstwasserbereich an).

Das Messen von leichtflüchtigen Stoffen ist für TOCOR 2 auch kein Problem. Enthält die Probe leichtflüchtige organische Stoffe, z. B. Lösungsmittel, so sind diese direkt als VOC messbar.

Der Analysator TOCOR 2 ist in 19"-Technik als Tischgerät ausgeführt und enthält alle erforderlichen Analysen- und Steuereinheiten sowie eine Schlauchpumpe zum Ansaugen der Wasserprobe. Das Gerät ist betriebs- und servicefreundlich aufgebaut und hat eine wartungsfreie Standzeit, je nach Probenmenge und Art, von 4-12 Wochen. Zusätzliche Oxidationsmittel sowie Flaschengase werden nicht benötigt. Unter Verwendung des Probenwechslers können 40 einzelne Proben automatisch analysiert werden.

Zur weiteren Rationalisierung, z. B. für die Auswertung der Analyseergebnisse, steht ein neuentwickeltes Labor- und Prozess-Terminal mit Bildschirm zum Anschluss an den TOC-Analysator zur Verfügung, das die übernommenen Daten weiterverarbeitet und auf den Monitor ausgibt. Die Analysendaten werden auf einer zentralen Speichereinheit abgelegt und sind dort für einen schnellen Zugriff bereit.

► MBE Electronic AG, Bahnstrasse 25, CH-8603 Schwerzenbach, Tel.: (01) 825 33 11.



Leserdienst 62

Modulare HPLC-Pumpen mit 5 Jahren Garantie

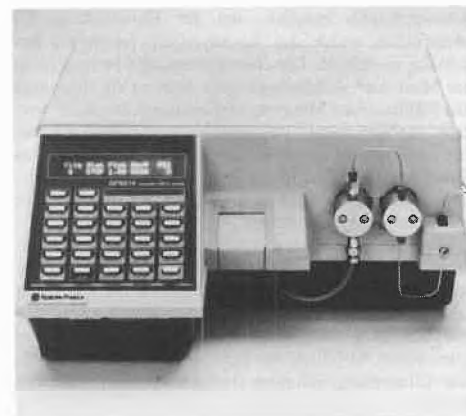
Neue Qualitätsmaßstäbe setzt Spectra-Physics bei der Erweiterung seiner Produktpalette im Bereich der Chromatographie und Laborautomation um eine isokratische und eine Gradientenpumpe für die HPLC. Beide Pumpen werden hohen Ansprüchen gerecht – nicht nur was Funktion und Zuverlässigkeit betrifft, sondern insbesondere auch einfache Bedienung und die Lebensdauer der Instrumente selbst. Das Zutrauen des Herstellers in die Geräte drückt sich in der 5jährigen Garantiezeit aus.

Die Gradientenpumpe SP 8800 verfügt über eine verbesserte Selbstdiagnoseroutine mit Frühwarn- und unabhängigen Wartungskontrollsystem. Somit kann die Pumpe kontinuierlich während des Betriebes Funktions- und Betriebsparameter überprüfen und registrieren. Das hilft, Fehlfunktionen zu vermeiden und weist rechtzeitig auf anstehende Wartungen hin. Ein automatischer Spülvorgang nach der Analyse schützt Pumpe und System vor korrosiven mobilen Phasen.

Beide Pumpen liefern pulsationsfreie Flüsse im Bereich von 10 µL/min bis 10 mL/min. Als Option ist ein präparativer Pumpenkopf verfügbar, der den Bereich auf 30 mL/min erweitert. Die Gradientenpumpe SP 8800 mischt bis zu drei Lösungsmittel im gesamten Zusammensetzungsbereich mit einer Auflösung von 0.1%, wobei die Wiederholungsgenauigkeit eines Gradientenprofils besser als 0.2% ist.

► Spectra-Physics AG, Schweizergasse 39, CH-4054 Basel, Tel.: (061) 54 11 54, Telex: 64 335 spect ch.

Leserdienst 63



Verbesserter Datenservice für Spritzgießtechnik

Die Bayer AG, Leverkusen, hat ihren Datenservice für die rheologische Berechnung von Spritzgießwerkzeugen verbessert. Für über 120 Kunststoffe werden die bereits bekannten Viskositätsdaten, wie Carreau-Funktion und Potenzansatz sowie die notwendigen thermischen Daten für alle gängigen Programm-Systeme angeboten.

Zusätzlich werden jetzt Daten zur Verfügung gestellt, um mit dem 2nd-Order-Modell von Moldflow zu rechnen. Die Viskosität wird damit bei niedrigen und hohen Schergeschwindigkeiten wesentlich besser beschrieben.

Bayer bietet diese Daten für alle bekannten Systeme den Kunden als kostenlosen Service an. Moldflow-Benutzer erhalten die neuesten Materialdaten automatisch bei den regelmässigen Updates. Die Datei wird ständig erweitert und auf dem neuesten Stand gehalten.

► Bayer (Schweiz) AG, Grubenstrasse 6, Postfach, CH-8045 Zürich.

Leserdienst 64

Hoechst kann Celanese übernehmen

Mit der Federal Trade Commission (FTC) wurde ein Abkommen getroffen, das der Hoechst AG gestattete, am 23. Februar 1987 die angebotenen Aktien der Celanese Corporation zu übernehmen und anschliessend ihre US-Tochtergesellschaft American Hoechst Corporation mit der Celanese Corporation zu fusionieren. Die neue Gesellschaft wird als Hoechst Celanese Corporation firmieren. Der Kaufpreis beträgt 245 Dollar pro Aktie, das heisst etwa 2.85 Mrd. \$ für 100 Prozent des Aktienkapitals.

Mit der Celanese erwirbt Hoechst ein gesundes, gut geführtes und technisch leistungsstarkes Unternehmen und realisiert somit das strategische Vorhaben, in den

USA – dem grössten Chemiemarkt der Welt – seine Präsenz entscheidend zu vergrössern sowie die Basis für eine starke Forschung und Entwicklung in diesem technologisch führenden Markt auszubauen. Das besondere Interesse gilt den drei Produktgruppen Specialties Operation, Advanced Technology und New Business Development von Celanese. Den grössten Anteil am Umsatz haben die Engineering Resins als Teil der ersten Produktgruppe, vor allem das Polyacetal, aber auch die technischen Kunststoffe auf der Basis von Polyester und Polyamid. Darüber hinaus befindet sich eine Reihe neuer Hochleistungspolymere wie flüssigkristalline Thermoplaste (LCP) in einem fortgeschrittenen Stadium der Entwicklung oder der Markteinführung.

Der Umsatz der American Hoechst Corporation betrug im letzten Jahr 1.7 Mrd. \$, Celanese setzte 2.9 Mrd. \$ um; das Ergebnis nach Steuern von Celanese belief sich auf 213 Mio. \$, bei American Hoechst auf 38 Mio. \$. Dieser bisher grösste Beteiligungserwerb in der chemischen Industrie setzt für die Region Nordamerika und darüber hinaus für das gesamte Weltgeschäft ein Zeichen.

► Hoechst AG, Abteilung Öffentlichkeitsarbeit, D-6230 Frankfurt am Main 80, Tel.: (069) 305 71 12, Telex: 41234-0 ho d.

Leserdienst 65

Gamma- oder Elektronenbestrahlung als industrielle Dienstleistung

Zwei Symposien über die physikalischen, chemischen und biologischen Wirkungen ionisierender Strahlen auf Materie sowie über Möglichkeiten der Anwendung ionisierender Strahlung als industrielle Dienstleistung wurden im März 1987 in der Schweiz mit Blick auf die Schaffung eines schweizerischen Bestrahlungszentrums durchgeführt; denn es hat sich erwiesen, dass das Angebot an Bestrahlungskapazität in keiner Weise der Nachfrage genügt.

In den letzten Jahren wurden überwiegend die Haltbarkeitsverbesserung und die Verbesserung der hygienischen Sicherheit von Lebensmitteln mittels ionisierender Strahlen durch die Medien bekanntgemacht. Weit weniger bekannt ist die Anwendung ionisierender Strahlung in weiteren industriellen Dienstleistungen wie

- Sterilisation von Medizinalartikeln (Spritzen, Operationsnadeln und -fäden, Petrischalen, Pipetten, Prothesen, Pharmaka);
- Hygienisierung von Futtermitteln;
- Vernetzung von Kunststoffen zur Verbesserung der mechanischen und thermischen Eigenschaften sowie des Memory-Effekts bei Schrumpfstoffen;
- Abbau von Kunststoffen, z. B. zur Verbesserung der Anfärbbarkeit von Cellulose, von Polypropylen als Nukleierungsmittel oder Aufbereitung von Polyetrafluorethylen-Abfällen zu Feinstpulver;
- Farbvertiefung und -änderung bei Edelsteinen.

Neben diesen Dienstleistungsbestrahlungen gibt es selbstverständlich noch Anwendungen ionisierender Strahlung, die in Herstellungsprozessen integriert sind. Hierzu zählen bestimmte Schritte bei der Synthese organischer Verbindungen, die Polymerisierung von Kunststoffen, Pfropfpolymerisationen bei Kunststoffen und Textilien. Weitere Anwendungen sind die Klär-

schlammhygienisierung und die Rauchgasentschwefelung.

Bei der verwendeten Strahlung handelt es sich einerseits um Gammastrahlung, die von radioaktiven Elementen wie Cobalt-60 oder Caesium-137 emittiert wird, oder andererseits um beschleunigte Elektronen, die in elektrischen Apparaten (sogenannten Elektronenbeschleunigern) erzeugt werden. Beide Strahlenarten übertragen Energie auf das Bestrahlungsgut. Die dadurch ausgelösten chemischen Reaktionen führen zu den angestrebten Effekten. Das bestrahlte Gut wird dabei jedoch nie radioaktiv.

► Gebrüder Sulzer AG, H. Fehr, CH-8401 Winterthur, Tel.: (052) 81 33 08.

Leserdienst 66

Leserdienst Nr. 20



CAPSUGEL AG
was the 1986 Interphex* Award Winner
for Innovation in Production for the development of

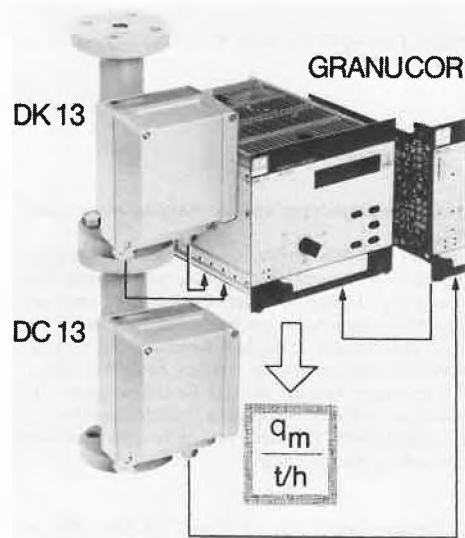


injection moulded hydrophilic polymer.

*International Exhibition for the Pharmaceutical, Cosmetic and Chemical Industry

Durchsatz bei der pneumatischen Kohlenstaubförderung nunmehr direkt messbar

Der Flugaschegehalt der ungefilterten Rohgase bei der Kohlenstaubfeuerung lässt sich durch eine geregelte Zufuhr des Kohlenstaub/Luft-Gemisches schon vor dem Brenner gezielt reduzieren. Kohlenstäube mit



schwankender Konzentration sind allerdings messtechnisch nur sehr schwer zu erfassen.

Mit der neuen Messlinie «Granucor» kann jetzt der Massendurchsatz von pneumatisch gefördertem Kohlenstaub unmittelbar, also «on-line», gemessen werden. Der Grundgedanke ist einfach: Transportgeschwindigkeit und Kohlekonzentration werden getrennt ermittelt und die beiden Messwerte zum momentanen Brennstoffdurchsatz multipliziert.

Die mittlere Feststoffgeschwindigkeit errechnet der Korrelator DMK 170 aus der zeitlichen Verschiebung von Konzentrationsschwankungen an zwei Messpositionen mit bekanntem Abstand. Sie werden, ebenso wie der absolute Wert der Kohlekonzentration, mit kapazitiven Messaufnehmern erfasst. Da keine Einbauten in die Messaufnehmer hineinragen, wird der Kohlenstaubtransport nicht beeinträchtigt.

Die Messlinie ist für Feststoffgeschwindigkeiten von wenigen cm/s bis zu 60 m/s geeignet. Da für die Feststoffkonzentration keine messtechnische Obergrenze existiert, lässt sich diese Messlinie in idealer Weise für die wirtschaftlich besonders interessante Dichtstromförderung einsetzen. Die Messlinie «Granucor», kann zur Messung des Massendurchsatzes (t/h, kg/h) oder der Menge (t, kg) von beliebigen anderen pneumatisch in Rohrleitungen geförderten Feststoffen verwenden – z. B. Zement, Kalkstein, Kunststoffgranulat oder Getreide.

► Endress + Hauser AG, Sternenhofstrasse 21, CH-4153 Reinach, Tel.: (061) 76 15 00.

Leserdienst 67



Induktiver Durchflussmesser speziell für kurze Abfüllvorgänge

Mit dem magnetisch-induktiven Durchflussmesser (IDM) Füll-MAG hat Fischer & Porter jetzt eine Geräteversion entwickelt, die dank einer extrem kurzen Einschwingzeit von ca. 20 ms auch schnelle Durchflussänderungen exakt misst. Das Gerät ist daher besonders für Abfüllvorgänge beispielsweise in der Getränke-, Nahrungsmittel- oder Pharma-Industrie geeignet. Es wird der Durchfluss aller Flüssigkeiten, Breie und Pasten mit einer elektrischen Mindestleitfähigkeit von 20 Mikrosiemens/cm genau gemessen.

Die Prozessinformationen werden über eine zweizeilige Anzeige ausgegeben. Die erste Zeile zeigt die Abfüllmenge in «L» oder «mL» und den momentanen Durchfluss in «%» an. In der zweiten Zeile erscheint die Gesamtmenge in gleicher Einheit wie die Abfüllmenge. Über Tastatur und LCD-Anzeige erfolgt die Daten-Ein- bzw. -Ausgabe am Messumformer. Parameter wie Nennweite, Abfüllmenge, Vorkontakt, Abfüllzeit, Schleichmenge oder Korrekturmenge werden ähnlich wie bei einem Taschenrechner eingegeben oder vorgewählt. Der mittels Tastatur aufgerufene Wert erscheint im Klartext in der ersten Zeile des Displays (z. B. «Abfüllmenge»). In der zweiten Zeile erscheint dann der Wert mit der dazugehörigen Einheit (z. B. «20 L»).

Durch die Verwendung der Mikroprozessortechnik lässt sich der Füll-MAG auch dezentral von einem Terminal oder Computer aus programmieren und in ein Prozessleitsystem integrieren.

- Konstruktionsmerkmale:
- Das glatte freie Messrohr ist leicht zu reinigen und zu sterilisieren, auch in automatischen CIP-Kreisläufen.
 - Bis zur vier verschiedenen Mengen mit Vor- und Endkontakt können eingegeben werden; die Nachlaufkorrektur sowie die Korrektur über Mittelwertbildung ist frei programmierbar.
 - Leichte, einfache Programmierung und Abfrage aller Prozessparameter direkt am Messumformer im Dialog über alphanumerisches Display oder über serielle Schnittstelle RS-485; Programmierkenntnisse sind nicht erforderlich.
 - Momentanwertanzeige in %. Anzeige der Einzelmenge in Milliliter oder Liter; Zahl der Messvorgänge und Gesamtmenge kann abgefragt werden.

► Kundert AG für Verfahrenstechnik + Automation, Badenerstrasse 808, CH-8048 Zürich, Tel.: (01) 62 33 13.

Leserdienst 69

Selbstreinigender Trübungsmesser für Becken, Kanäle und Rohre

Die technische «Philosophie» des selbstreinigenden Trübungsmessers ist eine laufende automatische Reinigung der Messzellenfenster. Durch saubere Messgläser wird eine Änderung der optischen Zellenkonstante zum vornherein unterbunden. Eine elektronische Kompensation der Gläser-Verschmutzung entfällt. Diese ist auch nur so lange wirksam, wie genügend Messlicht aus der Messzelle tritt, um die Photozelle anzuregen.

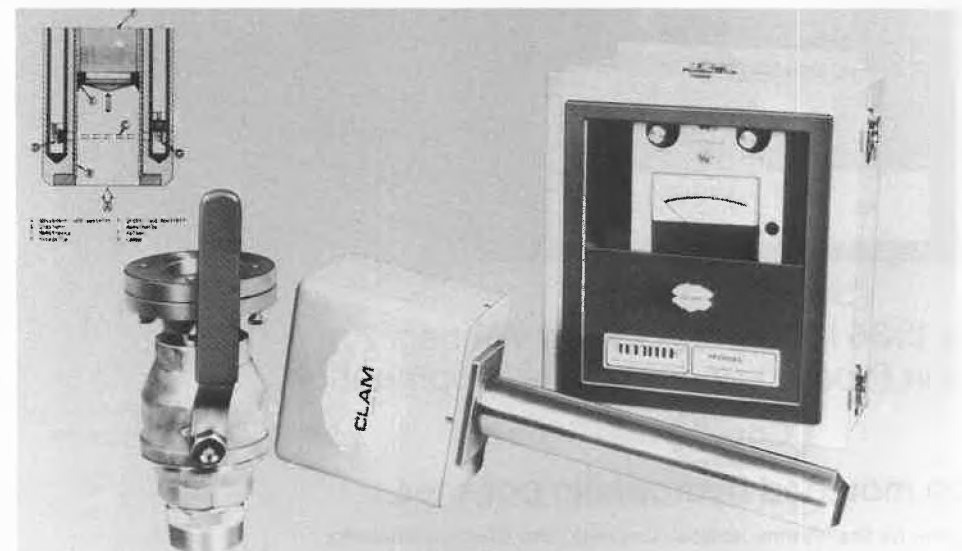
Die Geräte erreichen mit diesem patentierten Reinigungssystem Wartungsintervalle von ca. 12 Monaten. Der Trübungsmesser arbeitet ohne Signalverlust und die Notwendigkeit, das Gerät zu säubern. Er besteht aus zwei Untersystemen, dem Sensor und dem Messumformer. Der Sensor wird in zwei Ausführungen geliefert: Montage am Rohr, oder Montage an offenen Becken mit Eintauchtiefen bis max. 6 m. Die Messkammer wird nach jedem Probenzyklus gereinigt.

Die gleichzeitige Messung von Durchlicht und Streulicht macht die Messung unempfindlich gegenüber Farbveränderungen im Messmedium. Im Umformer werden Durchlicht und Streulicht ins Verhältnis gesetzt und das somit gewonnene Signal für Trübung wird analog oder digital angezeigt. Das Trübungssignal steht zudem für Schreiber, Regler oder Alarmgeräte zur Verfügung.

Dieser Trübungsmesser eignet sich hervorragend für die Überwachung und Steuerung von Klärprozessen. Er wurde speziell für industrielle und kommunale Abwasseranlagen entwickelt. Besondere Eigenschaften: Dynamischer Messbereich 0-30... 8000 mg/L; direkte Anzeige in ppm, mg/L; Luftblasenunterdrückung; Farbkompensation; Ausserordentliche Langzeitstabilität; sehr einfache Montage; sehr einfache Kalibrierung.

► Prose AG, Rheinfalstrasse 13, CH-8212 Neuhausen a. Rhf., Tel.: (053) 2 45 82.

Leserdienst 68



Schnelle, empfindliche Metalloberflächen-Analyse

Da Metalle bei vielen Fertigungsprozessen bedeutende Veränderungen ihrer Oberfläche erfahren, ist eine umfassende Kenntnis vom chemischen Zustand der Oberfläche wichtig, um verstehen zu können, wie sie sich während einer Behandlung verhält. Als vorteilhafte Untersuchungsmethode empfiehlt sich das SCAD-Verfahren (Surface Characterization And Depth Profiling), das schnell, empfindlich und einfach zu handhaben ist.

Das zu analysierende Material bildet praktisch die Kathode einer Entladungsröhre spezieller Geometrie. Ein Potential von mehreren hundert Volt wird zwischen Anode und Kathode angelegt. Die Lichtemission entsteht durch den Stromdurchgang im Argon-Gas bei niedrigem Druck in der Anodenkammer. Aufgrund der für analytische Zwecke verwendeten Glimmentladungssparameter ist die gesamte Kathodenoberfläche in die Entladung miteinbezogen. Das analytische Vorgehen gleicht dem in der quantitativen Emissionsanalyse, doch werden bei SCAD Messzeiten bis hinunter zu ein paar Millisekunden benutzt. Für die Empfindlichkeit der Methode sind allgemeine Erfahrungswerte:

- 10 ppm für Metalle und schwere Nichtmetalle;
- 1 ppm für nichtmetallische Elemente wie C, B, P und S;
- 0.1% für O, N und H, wodurch deren Bestimmung nur in der Oberfläche möglich wird.

GDL/SCAD ist eine besonders schnelle und unkomplizierte Analysetechnik; einmalig ist, dass sie viele

Elementprofile gleichzeitig produziert (Analysen mit dreissig Elementen sind üblich).

Es steht eine eigene Abfrageelektronik mit Mikroprozessor und der passenden Software zur Verfügung,

damit der Benutzer die Möglichkeiten der Methode ausschöpfen kann.

► ARL Applied Research Laboratories SA, En Va-laire, CH-1024 Ecublens, Tel.: (021) 34 97 01, Telex: 26393.

Leserdienst 70



Dosieranlage für gefährlichen Arbeitsstoff

Hydrazin vermag Sauerstoff zu binden und wird aufgrund seiner alkalischen und inhibierenden Wirkung als Korrosionsschutzmittel in Wasser-Dampf-Kreisläufen eingesetzt. Weil es auch dampfflüchtig ist, findet es ebenfalls für Prozessdampf- und Kondensat-Systeme Anwendung. Da Hydrazin ein «gefährlicher Arbeitsstoff» ist, wurde von ProMinent eine Umfüll-

und Dosieranlage unter Berücksichtigung aller entsprechenden Sicherheitsvorschriften entwickelt, bei der auch die Dosierung mit Membran-Dosierpumpen erfolgt.

Die Arbeitsweise der Anlage ist sicher: Hydrazinlösung wird mit einer Umfüllpumpe aus dem Vorrats-tank in ein Zumessgefäß gefördert. Ist die gewünschte Menge umgefüllt, schaltet die Förderpumpe automatisch ab. Durch Öffnen eines Ventils wird das Hydrazin in einen mit enthartetem Verdünnungswasser gefüllten Dosierbehälter eingeleitet. Das integrierte Rührwerk übernimmt die ordnungsgemäße Vermischung beider Komponenten. Durch eine zweite Dosierpumpe wird nun die dosierfertige Lösung der Verbrauchsstelle zugeführt.

Bei dieser Sicherheits-Anlage handelt es sich um ein geschlossenes System. Die Chemikalie sowie die dosierfähige Lösung haben keinen Kontakt mit der Umgebungsluft, wodurch eine Gefährdung des Bedienungspersonals ausgeschlossen ist. Eine Gaspandelleitung übernimmt den erforderlichen Druckausgleich beim Umfüllen aus dem Vorratsbehälter in das Zumessgefäß, aber auch die Be- und Entlüftung des Dosierbehälters. Die zusätzliche Be- und Entlüftungsleitung mit Aktivkohlefilter sorgt ebenso für einen entsprechenden Druckausgleich und saubere Atemluft.

Ist der Hydrazinbehälter leer, kann dieser nach mehrmaligem Spülen und Umfüllen in den Dosierbehälter ersetzt werden. Hierzu genügt es, nach dem Spülvorgang die Ansaugarnitur von einem leeren Behälter zu entfernen und auf einen vollen aufzuschrauben. Die Umfüll- und Dosieranlage ist praktisch wartungsfrei.

Selbstverständlich erfüllt die Hydrazin-Umfüll- und Dosieranlage auch die amtlichen Vorschriften und hat die entsprechenden Bestätigungen erhalten, z. B. die Prüfbescheinigung des TÜV-Bayern e. V. und der Berufsgenossenschaft der Chemischen Industrie.

► Chemie und Filter (Schweiz) AG, Trockenloostrasse 85, CH-8105 Regensdorf, Tel.: (01) 840 53 80, Telex: 825872 cfg ch.

Leserdienst 71



Kunststoffteilefertigung mit «PolyMat»

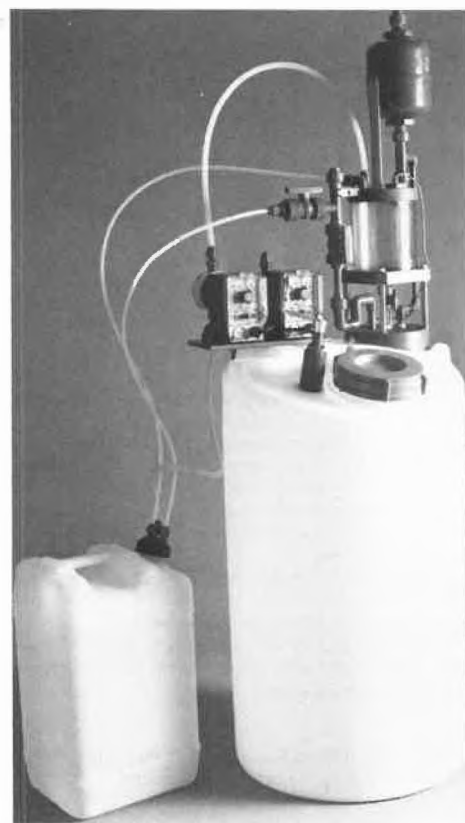
Bei «PolyMat» handelt es sich um eine Glasmatte aus geschnittenen, gekrempelten Glasfasern, die miteinander vernadelt sind. Diese *bindemittelfreie* Matte ist prädestiniert als Prepreg-Trägermaterial sowie für die Herstellung von Platten im Bereich der glasfaserverstärkten Thermoplaste (GMT).

PolyMat kann mit Harzen wie z. B. Polyester, Polypropylen oder Polyamid verarbeitet werden. Die Imprägniereigenschaften sind ausgezeichnet. Das Material weist ein optimales Fließverhalten während des Pressvorgangs auf. Das hohe Aufnahmevermögen ermöglicht ein günstiges Harz-Faser-Verhältnis. Die Eigenschaften der Glasmatte ermöglichen eine universelle Verwendung. Sie ist ein geeignetes Substitut der herkömmlichen organischen Faserverstärkungsmatten und bietet als anorganisches Trägermaterial erhebliche Vorteile für die Endprodukte. So können z. B. *Dimensionsstabilität, Wärmeformbeständigkeit, Oberflächengüte* ebenso wie die thermischen und akustischen Isolationswerte verbessert werden. Je nach Einzelfall ist eine Gewichtsersparnis im Fertigteil möglich.

Für Konstrukteure, die herkömmliche Erzeugnisse verbessern wollen oder neue Produkte planen, kann es aus wirtschaftlichen und technischen Gründen interessant sein, PolyMat einzusetzen. Es wird auch für technische Isolierungen, z. B. in der Apparate- und Hausgerätektechnik verwendet. PolyMat gibt es in Gewichten von 200 bis 1500 g/m² bis zu einer Maximalbreite von 2.48 m.

► Glaswerk Schuller GmbH, Faserweg 1, D-6980 Wertheim/Main, Tel.: (09342) 80 12 42, Telex: 689127.

Leserdienst 72





Eucalyptusöl

- Eucalyptusöl PHHVI/EUR
- In Flaschen zu 500 ml, 1l, in Kanistern zu 5l und 25 kg sowie im Fass zu 200 kg.
- Kontinuierlich geprüfte Qualität.

Diskrete Lohnfabrikation in Ihrem Namen. Auch Zwischen- und Endprodukte.

Und darum verlassen sich Kosmetik-Fachleute auf Siegfried.

SIEGFRIED 
062/50 11 11

Siegfried AG, 4800 Zofingen
 Verkauf Industrie
 Bestellung für /kg Eucalyptusöl
 Offerte für /kg
 Offerte für andere Produkte
 Stempel:
 Unterschrift:

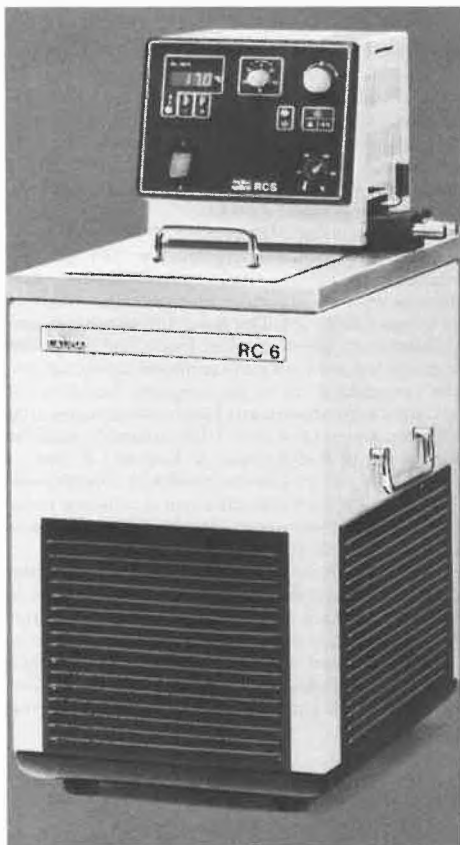
Leserdienst Nr. 21

Energiesparende Kältethermostate

Die Thermostate der Typenreihe RC und RK besitzen die neue Lauda-Proportional Kühlung, die bis zu 90% Energie-Einsparung ermöglicht. Ständiges Kühlen und Gegenheizen entfällt; die Kühlung schaltet sich automatisch ein, und zwar mit abnehmender Intensität, je dichter die tatsächliche Temperatur über dem eingestellten Sollwert liegt. Die Lauda-Proportional-Kühlung bietet eine Temperaturkonstanz von $\pm 0.02^\circ\text{C}$ und vollautomatische Temperaturprogrammierung über den gesamten Bereich von -30°C bis 150°C . Ein weiterer Vorteil ist die geringe Wärmeabgabe an die Umgebung.

► IG Instrumenten-Gesellschaft AG, Räfelstrasse 32, CH-8045 Zürich, Tel.: (01) 461 33 11.

Leserdienst 73



Fortschritt in der Inkubationstechnik

«Biocenter 2001» heisst eine apparative Neuheit im Bereich der Zellbiologie. Die herausragendsten Merkmale dieses CO_2 -Inkubators sind die perfekten Kulturbedingungen sowie die ausgezeichnete Langzeitstabilität. Ein völlig neu entwickelter Homogenisator verwirklicht eine gleichmässige Verteilung von Temperatur, CO_2 und Feuchtigkeit im Innenraum des Inkubators. Hochwertige Mess- und Regelsysteme wie Mikroprozessor und Infrarotabsorption garantieren exaktes Einhalten der vorgewählten Werte. Der eingestellte CO_2 -Wert wird auch durch Temperatur- oder Feuchtigkeitsänderung nicht beeinflusst. Der IR-Analysator verhindert ein zeitliches «Driften» bei Langzeitversuchen und erspart aufwendige Justier- und Kontrollarbeiten.

Zellkulturen sind wertvoll und häufig unersetzlich. Dauernde Gewissheit über die Bedingungen im Inku-

bator ist deshalb unerlässlich. «Biocenter 2001» trägt dieser Forderung Rechnung: einerseits durch das digitale Anzeige-Display, andererseits durch das ausgefeilte Alarmsystem, welches Temperatur, CO_2 -Gehalt, Wasserniveau etc. ständig überwacht und Abweichungen akustisch und optisch klar definiert anzeigt. Die Konstruktion des Innenraumes, absolut glatte Innenfläche ohne Ritzen und Durchführungen sowie abgerundete Ecken ermöglichen eine mühelose Dekontamination. Die übersichtliche Digital-Anzeige-Einheit sowie die Folientastatur für Eingabe bzw. Abfrage von Prozessdaten sorgen für hohen Bedienungskomfort.

Als Option sind serielle Schnittstelle RS232, Protokollprinter, Kühlmodul sowie Unterbaumöbel in passendem Design erhältlich.

► Salvis AG, Hauptstrasse 49, CH-6015 Reussbühl, Tel.: (041) 59 81 11, Telex: 78577 salag ch.

Leserdienst 74

**Spitzen-Gaschromatograph für
Forschung und Methodenentwicklung
mit flexibler Konfiguration**

Ein neuer Gaschromatograph, speziell für die Forschung und Methodenentwicklung konzipiert, wird von Varian als Flaggschiff der Serie 3000 vorgestellt. Die Möglichkeit, das Gerät mit den unterschiedlichsten Injektoren, Säulentypen und Detektoren auszurüsten, stellt sicher, dass das System durch seine hohe Flexibilität sehr komplizierte Probleme in der Analytischen Chemie lösen kann. Das Modell 3600 kann mit bis zu 4 Injektoren für gepackte, Megabore- oder Kapillar-Säulen sowie 4 Detektoren, aus einer Auswahl von 7, bestückt werden. Die Injektoren, entweder manuell oder automatisch betrieben, sind: Einlassteile für gepackte oder Kapillar-Säulen, Gas- und Flüssigkeits-Probenventile, Probenanreicherungs-zusätze. Als Detektionsmethode stehen zur Verfügung: Flammenionisation (FID), Elektroneneinfang (ECD), Wärmeleitfähigkeit (WLD), Thermoionisation (TID), Flammenphotometrie (FPD), Photoionisation (PID) und Elektrolitische Leitfähigkeit (Hall).

Der GC 3600 hat einen aussergewöhnlich grossen Ofenraum mit hervorragender Charakteristik für die Temperaturkontrolle. Dieser grosse Ofen mit «side-by-side»-Säulanordnung bietet ein Maximum an Bedienungskomfort. Die auf dem GC 3600 entwickelten Methoden kann man problemlos auf die anderen Systeme der Serie 3000 (3300, 3400, 3500) übertragen. Auf Wunsch kann das neue Gerät mit einem integrierten hochauflösenden Printer/Plotter ausgerüstet werden. Dieser wird als Ausgabeinheit für die bereits im Sy-

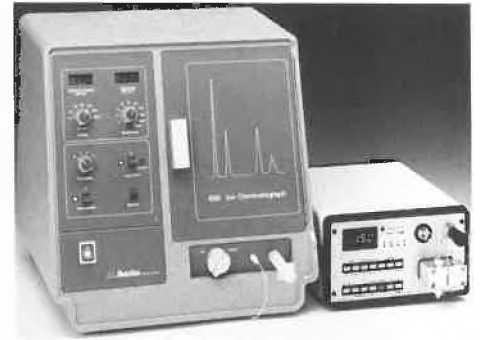
stem enthaltene Datenverarbeitungs-Software eingesetzt. Das Datensystem, das keinerlei Stellfläche beansprucht, verarbeitet mit der gleichen Genauigkeit und Reproduzierbarkeit Informationen von Kapillar-, Megabore- und gepackten Säulen. Sowohl der Gaschromatograph als auch die Datenverarbeitungsparameter werden über die gleiche Tastatur gesteuert. Dadurch wird die Methodenerstellung sehr vereinfacht. Ein einziger Report enthält die Auflistung der chromatographischen Methode, das Chromatogramm und die Ergebnisse der durchgeführten Analyse.

Mehrkanal-Datenverarbeitung wird mit den Integratoren Modell 4270/90 oder den Datensystemen DS 600 durchgeführt. Durch bidirektionale Kommunikation kann der Anwender vom DS 600 aus die jeweilige Methode im GC anwählen. Eine umfangreiche Software zur Verifizierung von Kenndaten gewährleistet höchste Betriebssicherheit. Mehr als 350 ständig durchgeführte Tests überwachen die Analog- und Digital-schaltkreise. Zusätzlich kann der Anwender Parameter definieren, um die chromatographischen Ergebnisse auf ihre Richtigkeit zu überprüfen.

Die Flexibilität des GC 3600 prädestiniert ihn zum idealen Forschungs- und Methodenentwicklungs-System auf vielen Gebieten wie etwa Petrochemie, Umweltanalytik, Pharmazeutische Chemie, Ernährungswissenschaften und Gerichtsmedizin.

► Varian International AG, Zweigniederlassung Basel, Viaduktstrasse 65, CH-4011 Basel, Tel.: (061) 223185, Telex: 62900.

Leserdienst 75



Ionenchromatographie

Chromatographische Verfahren zeichnen sich durch ihre hohe Trennschärfe, elektrochemische Methoden hingegen vor allem durch die äusserst hohe Empfindlichkeit aus. Der Wunsch wohl eines jeden Analytikers ist es, die Vorzüge dieser beiden Methoden kombiniert anzuwenden – und genau das wurde mit der Ionenchromatographie erreicht.

Die Ionenchromatographie eignet sich hervorragend für selektive und zugleich simultane Bestimmungen von Ionen in Gemischen und ist eine wichtige Ergänzung zu nass-chemischen und voltammetrischen Analysenverfahren; insbesondere dort, wo Anionen oder Kationen nur auf aufwendige Weise zu bestimmen sind. Analysen von Proben mit Chlorid-, Nitrat-, Sulfat-, Alkali- und Erdalkali-Ionen etc., wie sie in der Lebensmittel- und Wasser-Analytik täglich durchgeführt werden müssen, sind Beispiele für die Anwendung der Ionenchromatographie.

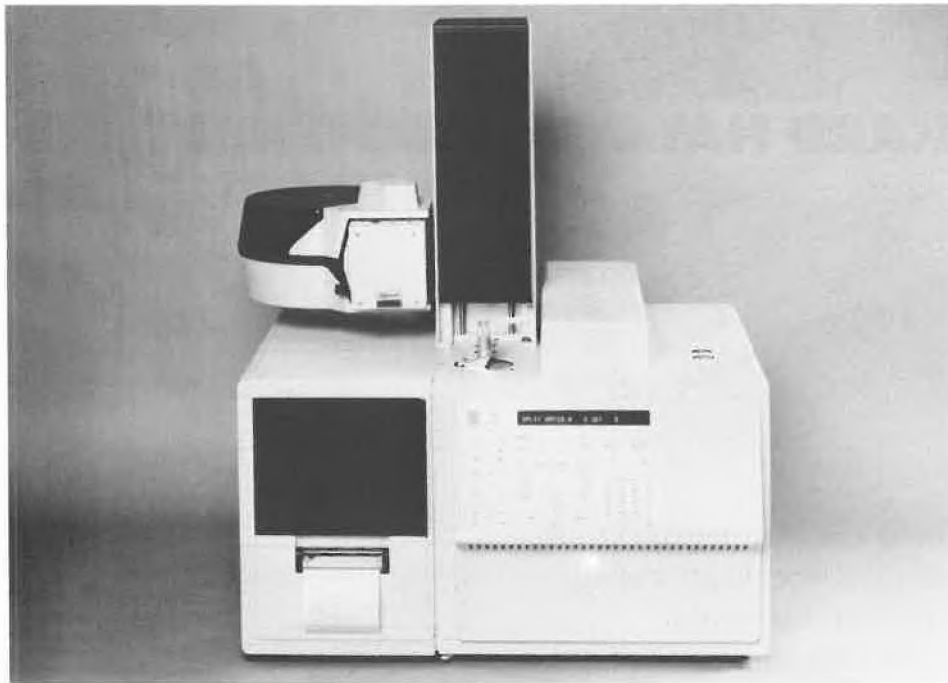
40 Jahre Beschäftigung mit elektrochemischer Ionenanalytik machen Metrohm zu einem der erfahrensten Experten auf diesem Gebiet. Metrohm-Instrumente sollen sowohl den Ansprüchen der Routinebestimmungen wie auch denjenigen der Methodenentwicklung genügen und das erwähnte Know-how soll sich vor allem in Form ausgewogener, praxisgerechter Leistungsdaten zeigen.

Alle diese Vorzüge finden sich auch im neuen Ion Chromatograph 690:

- einfache, klare Bedienung;
- komfortables «Auto Zero» im ganzen Messbereich auf Tastendruck;
- Einsäulentechnik, das heisst: eine einzige Säule für verschiedenartige Analysen;
- thermostatisierter Hochleistungs-Leitfähigkeitsdetektor für genaue Analysen bis in den ppb-Bereich;
- wärmeisolierter Raum für Säule(n), Injektor und Detektor;
- genügend Platz für zusätzliche Detektionssysteme im gleichen isolierten Raum;
- leichter Zugang zu Injektor, Säule und Detektor;
- geringer Reagentienverbrauch und daher geringe Betriebskosten.

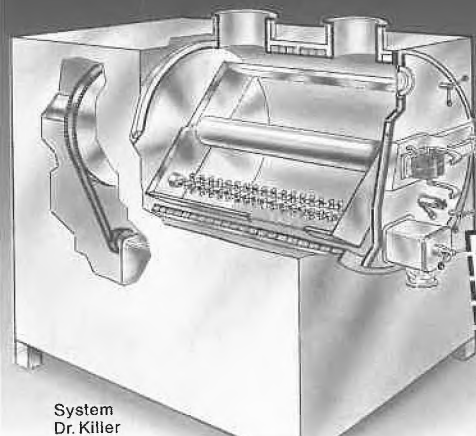
► Metrohm AG, CH-9100 Herisau, Tel.: (071) 53 11 33, Telex: 77267 metro ch.

Leserdienst 76



**Trocknen – Mischen – Granulieren
mit einer Anlage**

**Wirtschaftlich
Reinigungsfreundlich
Universell einsetzbar
Umweltfreundlich**



Info-Coupon
Ihre Mehrzweck-Anlage interessiert mich.
Senden Sie mir ausführliche Unterlagen.

Name/Vorname _____
Firma _____
Adresse _____
PLZ/Ort _____

CH

CH-Riniker AG, Maschinen- und Apparatebau
5102 Ruppertswil, Telefon (064) 470 170

Riniker
SWITZERLAND

Leserdienst Nr. 23

System
Dr. Killer



HEWLETT-PACKARD HAT DEN TASCHEURECHNER NEU ERFUNDEN.

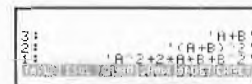
Der neue HP-28C bietet ein Leistungsspektrum, das einzigartig ist. Dieser Rechner kann weitaus mehr, als Sie in den Beispielen hier sehen.

So ist der HP-28C über seine Tastatur komfortabel programmierbar, kombiniert UPN* mit algebraischer Eingabelogik, bietet 120 Umrechnungsfaktoren für physikalische Einheiten sowie Konvertierung und Berechnung in unterschiedlichen Zahlensystemen.

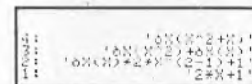
Zusätzlich hat der HP-28C leistungsstarke statistische Funktionen, eine Infrarot-Druckerschnittstelle und vieles mehr.

Der HP-28C ist der erste Taschenrechner einer neuen Generation, mit dem Sie schneller, effizienter und einfacher rechnen können. Überzeugen Sie sich selbst. Gehen Sie zu Ihrem nächsten HP-Fachhändler.

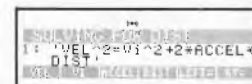
*Umgekehrte Polnische Notation



Der erste Taschenrechner mit symbolischer Algebra.



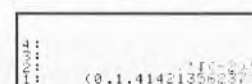
Der erste Taschenrechner mit symbolischer Differential- und Integralrechnung.



Der erste Taschenrechner mit dem Sie technisch-wissenschaftliche Gleichungen nach beliebigen Variablen auflösen können.



Der erste Taschenrechner mit dem Sie Matrix-Operationen genauso einfach durchführen können wie die vier Grundrechenarten.



Der erste Taschenrechner mit dem Sie mit komplexen Zahlen genauso einfach rechnen können wie mit den vier Grundrechenarten.

Q. E. D.

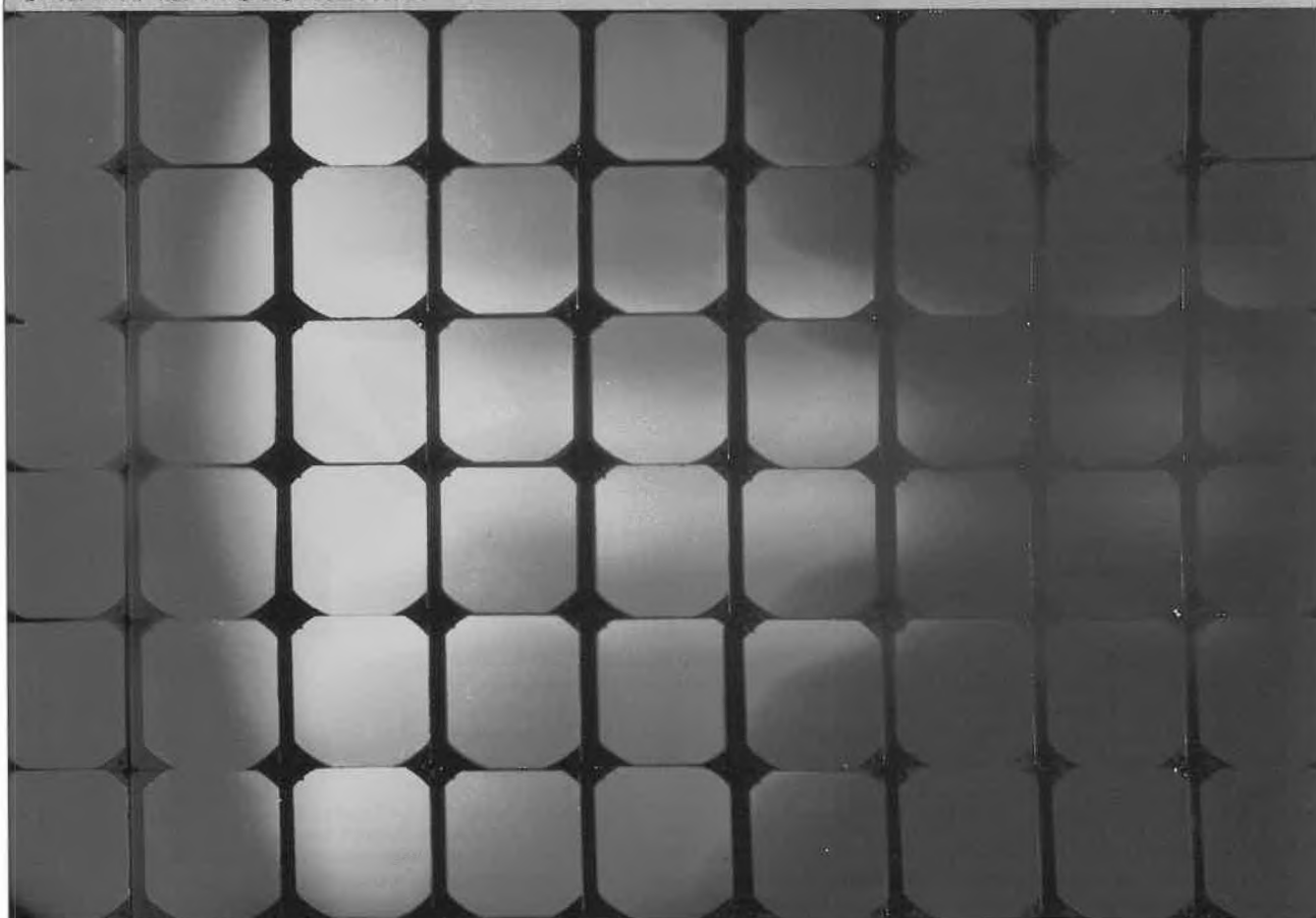
Wenn Sie mehr Informationen über unseren neuen HP-28C möchten, rufen Sie uns bitte an:

Hewlett-Packard (Schweiz) AG
Schwamendingenstrasse 10
8050 Zürich
Telefon 01/315 81 81

DER PARTNER FÜR IHRE ZUKUNFT.

hp HEWLETT PACKARD

SPEKTRALPHOTOMETRIE



Ein neues perfektes Spektralphotometer? Das PU 8620! Von Philips.

Die neuen Spektralphotometer der PU 8620-Familie eröffnen faszinierende Möglichkeiten. Ein typisches Beispiel, wie Philips Laborgeräte permanent weiterentwickelt und noch bedienungsfreundlicher macht. Das PU 8620 zeichnet sich durch einen erweiterten Spektralbereich von 195/325–1100 nm aus, besonders wichtig im Gebiet der Umweltanalytik.

Neu ist auch der Solid-State Photodioden-Detektor mit grossem Wellenlängenbereich. Von hervorragender Qualität sind das holographische Mastergitter und die quarzbeschichtete Optik. Die vorjustierten Lampen können einfach und rasch ersetzt werden. Auf einfachen Tastendruck lassen sich bis zu 10 Methoden speichern, als Resultate können direkt die echten Konzentrationen abgelesen werden. Die Eichung kann mittels Standard oder Konversionsfaktor erfolgen. Die Inkubations- und Integrationszeiten sind frei wählbar.

Das PU 8620 ist dank einem grossen Proben-Raum besonders universell anwendbar. Die Accessoires (die in grosser Auswahl zur Verfügung stehen) können einfach ausgetauscht werden.

Dass alle PU 8620-Geräte über die eingebaute RS-232 C-Schnittstelle an Peripherie oder Computer angeschlossen werden können, ist für Philips eine Selbstverständlichkeit. Möchten Sie mehr über die neue PU 8620 Spektralphotometer-Familie erfahren? Verlangen Sie unverbindlich die komplette Dokumentation.

Philips AG, Abt. Industrie und Forschung
Postfach, 8028 Zürich, Telefon 01 488 22 11



Philips. Die sichere Technologie.



Leserdienst Nr. 24

PHILIPS

Für die **Leitung eines Syntheselabors der Chemischen Entwicklung Pharma** suchen wir einen jungen

Hochschulchemiker

organisch-synthetischer Richtung mit Post doc-Erfahrung. Der Aufgabenbereich umfasst das Auffinden und Entwickeln von Syntheseverfahren für die Herstellung neuer Wirkstoffe.

Diese Aufgabe erfordert sehr gute Kenntnisse der modernen organischen Chemie (Synthesepaltung, Methodologie), Initiative und Kreativität, Freude am Experiment, Interesse für technische, ökologische und ökonomische Fragestellungen, Teamgeist und die Bereitschaft zur interdisziplinären Zusammenarbeit sowie Eignung zur Führung von Mitarbeitern im Labor.

Wir bieten eine interessante und abwechslungsreiche Tätigkeit in einem dynamischen Team, gründliche Einarbeitung, gute Kontakte zu fachlich hochstehenden Konsulenten und ein grosszügiges Weiterbildungsprogramm.

Interessenten für diese anspruchsvolle Aufgabe bitten wir um eine vollständige Bewerbung.

Sandoz AG, Personalabteilung, Ref. 7410
Postfach, 4002 Basel
Tel. 061 24 64 47 (Frau M. Grolimund)

Weitere Sandoz-
Stellenangebote
täglich im

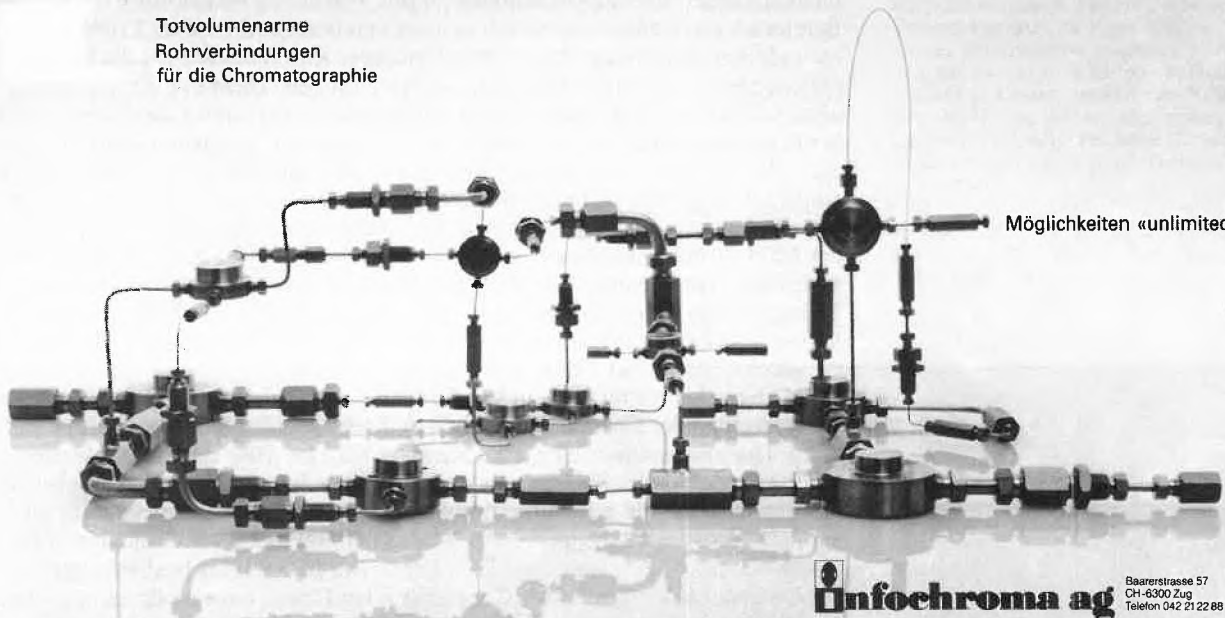
TELETEXT

auf Seite 352

SANDOZ

Leserdienst Nr. 14

Totvolumenarme
Rohrverbindungen
für die Chromatographie



Möglichkeiten «unlimited»

Infochroma ag
Baarerstrasse 57
CH-6300 Zug
Telefon 042 21 22 88

Leserdienst Nr. 15



Eucalyptusöl

- Eucalyptusöl PHHV/EUR
- In Flaschen zu 500 ml, 1l, in Kanistern zu 5l und 25 kg sowie im Fass zu 200 kg.
- Kontinuierlich geprüfte Qualität.

Diskrete Lohnfabrikation in Ihrem Namen.
Auch Zwischen- und Endprodukte.

Und darum verlassen sich
Kosmetik-Fachleute auf Siegfried.

SIEGFRIED
062/50 11 11



Siegfried AG, 4800 Zofingen

Verkauf Industrie
Bestellung für l/kg Eucalyptusöl

Offerte für l/kg

Offerte für andere Produkte

Stempel:
Unterschrift:

Leserdienst Nr. 16

Online-Datenbank-Recherchen an der Hochschule

Erfahrungen in der Abteilung für Chemie der ETH Zürich

Engelbert Zass*

Die Nutzung von Online-Literatur- und -Struktur-Recherchen ist für Chemiker an den Hochschulen im Gegensatz zur chemischen Industrie immer noch zu wenig verbreitet. Dies beruht unter anderem auf einer offenbar falschen Einschätzung der Leistungsfähigkeit und des Kosten/Nutzen-Verhältnisses dieses für Forschung und Lehre wichtigen modernen Hilfsmittels. An der Abteilung für Chemie der ETH Zürich hat man seit Februar 1979 – als eines der ersten Hochschul-Institute in Europa – Zugriff auf eine grosse Zahl öffentlich verfügbarer Datenbanken, und inzwischen sind Online-Recherchen dort allgemein als unverzichtbares Hilfsmittel anerkannt. Diese Entwicklung hat auch zu Lehrveranstaltungen in Chemie-Information unter Einschluss der «klassischen», trotz Datenbanken immer noch notwendigen gedruckten Quellen geführt. Die Erfahrungen und Massnahmen an der ETH Zürich sollten zum grössten Teil auch auf andere Hochschulen übertragbar und anwendbar sein.

1. Einleitung

Die Informationsbedürfnisse der Forschungschemiker in Industrie und Hochschule sind sehr ähnlich, die Methoden zu ihrer Befriedigung unterscheiden sich aber deutlich: In der *Industrie* gibt es eigene Dokumentationsabteilungen, in denen sich Spezialisten um die Informationsversorgung kümmern, während an der *Hochschule* die meisten Fragen vom Fragesteller alleine, allenfalls mit Hilfe eines Bibliothekars, beantwortet werden müssen.

Das in der Industrie offenbar besser entwickelte Informations- und Kostenbewusstsein führte schon früh zur Entwicklung von internen mechanisierten Dokumentationssystemen und aufgrund der so gesammelten Erfahrungen auch zur schnellen Übernahme der Benutzung von kommerziellen Online-Suchmöglichkeiten, als diese ab Mitte der siebziger Jahre verfügbar wurden. Als Konsequenz dieser Entwicklung ist festzustellen, dass nun schon viele Chemiker über die in den La-

boratorien vorhandenen Terminals/Mikrocomputer ihre Fragen *online* zum Teil selbst, d. h. nicht mehr über die Dokumentationsabteilung beantworten^[1].

An den Hochschulen^[2] sucht man Informationen mangels Zugriff auf Online-Datenbanken – dieser Mangel ist durch finanzielle Beschränkungen, aber auch durch Unkenntnis über die Leistungsfähigkeit von Online-Recherchen oder sogar eine ablehnende Haltung gegenüber dieser neuen Methode bedingt – immer noch von Hand in *gedruckter* Sekundärliteratur oder Handbüchern, oder informiert sich durch informelle Kommunikation mit Kollegen. Die Erfahrung zeigt, dass man sich der Grenzen dieses Verfahrens meist nicht bewusst ist oder nicht realisiert, dass sich mit modernen Methoden viele Fragen leichter, schneller (und damit schlussendlich billiger, denn auch an der Hochschule ist Zeit Geld, gerade wenn Sach- und Personalmittel so knapp sind wie heute) oder gar überhaupt erst so beantworten lassen.

2. Beispiele für Online-Recherchen

Zwei Beispiele aus unserer Praxis sollen noch einmal^[3] die Möglichkeiten von Online-Recherchen zeigen, die für uns inzwischen vor allem in der Forschung zu einem unverzichtbaren Werkzeug geworden sind.



Engelbert Zass, Dr. sc. nat., ist Oberassistent am Laboratorium für Organische Chemie der ETH Zürich und befasst sich dort seit 1979 mit der Durchführung und Betreuung von Online-Recherchen; seit 1984 hat er einen Lehrauftrag für Benützung der chemischen Literatur (zu Person und Arbeitsgebiet vgl. auch *Chimia* 40 (1986) 38). Vor dem Hintergrund des in letzter Zeit stark gestiegenen Interesses an Online-Recherchen in der Chemie an Hochschulen – dies manifestiert sich unter anderem durch einschlägige Veranstaltungen im Rahmen des «3e cycle en chimie» an den Universitäten Bern, Genève und Lausanne im Herbst 1986 – berichtet er von seinen persönlichen Erfahrungen auf diesem Gebiet.

Für eine Literatur-Recherche zur Frage «Reduktion von Enaminoketonen» müsste man im gedruckten *Chemical Abstracts General Subject Index* der Zeitspanne 1967–1984 in drei Sammel- und sechs Band-Registern unter so unterschiedlichen Eintragungen wie «Reduction, of enamino ...», «Reduction, electrochemical, of enamino ...», «Ketones, reactions, enamino ...», «Enamines, oxo ...», «Amines, reactions, enamino ...», «Amines, reactions, oxo ...» Tausende von Register-einträgen durchsuchen, da *Chemical Abstracts (CA)* der Verbindungsklasse «Enaminoketone» keinen eigenen Deskriptor («Index Heading») zuordnet. Auf diese Weise, die natürlich eingehende Kenntnisse über die von *CA* verwendete Terminologie und Indexierungspolitik voraussetzt, hätte man in der angegebenen Zeitspanne 7 Zitate gefunden. Eine entsprechende Online-Recherche z. B. im *CA File* des Systems *STN/CAS ONLINE* ergab aber mit dem Suchprofil «(redn OR reduc?)(L)(enamin!keton? OR enamino? OR enamino!(L)keton?)» 12 Zitate, die alle relevant waren. Bei der maschinellen Suche findet man mit einem solchen oft unmittelbar die Begriffe der Fragestellung benutzenden Suchprofil unter Berücksichtigung verschiedener Synonyme (statt des oft unzureichenden Vokabulars der *CA Index Headings*), Schreibweisen und *CA*-Abkürzungen (Eingabe mit «Masken» wie «?» = «mehrere beliebige Zeichen» für Singular/Plural, Substantiv/Adjektiv; «!» = «ein beliebiges Zeichen» für enamino/enamine) wesentlich mehr Zitate, weil hier *alle* Begriffe im Zusammenhang einer Register-einträgung (= Verknüpfung mit *(L)-Operator*) unabhängig von ihrer lexikalischen Anordnung, die ja die Suche in gedruckten Registern begrenzt, gesucht

* Korrespondenz: Dr. E. Zass
Laboratorium für Organische Chemie
Eidgenössische Technische Hochschule Zürich
ETH-Zentrum, Universitätstrasse 16
CH-8092 Zürich

werden. Ein weiterer wichtiger Vorzug von Online-Recherchen ist, dass man mit Hilfe von Operatoren viele Begriffe verknüpfen und damit im logischen oder textlichen Zusammenhang suchen kann. Oft sind ja in noch grösserem Mass als bei obigem Beispiel zur Beschreibung einer Frage mehrere Konzepte miteinander zu verknüpfen, von denen jedes durch eine Reihe von Synonymen und verschiedenen Schreibweisen ausgedrückt werden muss.

Maschinelle Methoden bieten also bei *Literatur-Recherchen* mit Schlagwörtern viele Vorteile und mehr Komfort gegenüber Suchen in gedruckter Sekundärliteratur^[4]. Eigentlicher Kernpunkt der Chemie-Information und vieler Fragestellungen in der Chemie sind aber nicht Begriffe, sondern die im täglichen Gebrauch des Chemikers durch universell verständliche Strukturformeln dargestellten chemischen *Verbindungen*. Einzelne, vollständig definierte Verbindungen waren schon immer in den bekanntesten gedruckten Registern von z. B. *CA* und «*Beilstein*» im Prinzip suchbar, wenn auch wegen der Komplexität und der Änderungen der verwendeten Nomenklatur(en) oft nur mühsam und über den Umweg der (Summen)formelregister. *Substruktur-Recherchen*, d. h. die Suche nach einer Gruppe von Verbindungen, die über eine gemeinsame, definierte Teilstruktur hinaus noch beliebige andere, nicht festgelegte Strukturelemente enthalten, sind hingegen erst durch unmittelbar auf der Struktur (Topologie) statt der Nomenklatur basierende (Sub)struktur-Suchsysteme^[5] wie *DARC*^[6] oder *CAS ONLINE*^[7] möglich geworden. Voraussetzungen dafür waren ausser den entsprechenden Suchprogrammen umfangreiche, maschinenlesbare Strukturspeicher wie das *CAS Registry System*^[8], der *ISI Index Chemicus*^[9], oder *SANSS* (structure and nomenclature search system) im Datenbanksystem *CIS*^[10]. Durch direkte Eingabe einer Strukturformel über ein (bevorzugt, aber nicht notwendigerweise grafikfähiges) Terminal lassen sich z. B. Fragen nach Literatur über die Biosynthese von allen Naturstoffen mit der in Fig. 1 angegebenen Substruktur oder nach spektroskopischen Daten solcher Verbindungen relativ leicht und schnell beantworten. Eine durchschnittliche Substruktur-Recherche im *CA Registry File* von *STN/CAS ONLINE* dauert ca. 15–20 Minuten, davon entfallen auf den eigentlichen Suchprozess in über acht Millionen Verbindungen nur etwa 5 Minuten; die Kosten dafür (ohne Kommunikationsgebühren) betragen etwa 250 DM (für Hochschulen im Rahmen des «Academic Program» nur 10% dieses Preises!^[11]), wobei die feste (zeitunabhängige) Gebühr pro Suche fast 200 DM beträgt.

Der dargebotene Strauss von Suchmöglichkeiten enthält jedoch leider einige «Dornen». Jedes der in Fig. 1 angegebenen vier Datenbank-Systeme hat nämlich seine eigene, in Einzelheiten deutlich unterschiedliche «Retrievalsprache» für Ein-

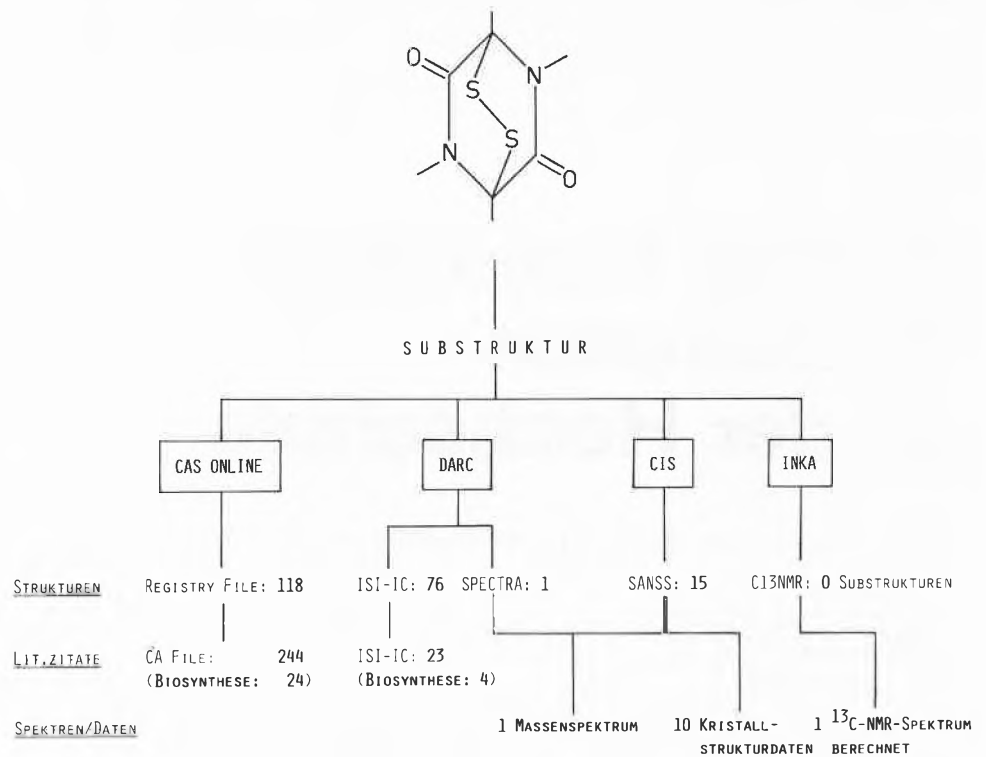


Fig. 1. Substruktur-Recherchen nach Verbindungen, Literatur (gesamte und solche zur Biosynthese) und Daten in den Systemen *STN/CAS ONLINE* (*CA*), *DARC*/*Télésystèmes Questel*^[5] (*ISI Index Chemicus*^[9], *Massenspektren des US National Bureau of Standards*), *CIS*^[10] (*Massenspektren des US National Bureau of Standards*, *Cambridge Crystallographic Database*^[12]) und *INKA* (*C13NMR*^[13]).

gabe und Suche. Ausser diesen Systemkenntnissen muss der Benutzer z. B. noch wissen und bei der Struktureingabe berücksichtigen, dass von *CA* die Bindungen der Lactam-Gruppe in der Teilstruktur je nach Substitution am Stickstoff-Atom (formal) unterschiedlich definiert werden: unsubstituiert = tautomeres System mit delokalisierten («normalized») Bindungen, substituiert = lokalisierte («exact») Einfach- und Doppelbindungen.

Wenn auch manche Fragen nur durch Online-Recherchen überhaupt oder mit vertretbarem Aufwand, vor allem an Zeit, beantwortet werden können, so sind doch die «klassischen», gedruckten Referateorgane und Handbücher keinesfalls einfach durch ein Terminal mit Zugriff auf entsprechende Datenbanken zu ersetzen und dadurch überflüssig geworden. Gerade bei orientierenden Suchen, z. B. nach Reaktionen, sind Handbücher wie «*Houben-Weyl*» oder gute Monographien unersetzlich. Zur laufenden Literaturüberwachung etwa auf dem Gebiet der präbiotischen Chemie werden neben der Lektüre («browsing») einschlägiger Spezialzeitschriften wie *Journal of Molecular Evolution*, *Origins of Life*, *BioSystems* auch die Schlagwortregister der neuesten gedruckten *CA*-Hefte unter «evolution» sowie «prebiotic» durchgeschaut und sofort die «Spreu vom Weizen» getrennt – ein automatisches Online-Suchprofil (SDI = selective dissemination of information) würde hier zuviel Ballast liefern. Ein solches Profil dient jedoch dazu, gezielt die Literatur über uns in

diesem Zusammenhang interessierende Verbindungen und auch Publikationen von anderen auf dem Gebiet tätigen Wissenschaftlern zweiwöchentlich automatisch auszudrucken. Um bisher noch unbekannte Verbindungen zu erfassen, werden periodisch in *CA Registry File* entsprechende Substruktur-Recherchen durchgeführt. Bei vielen Informationsproblemen lautet die Frage nach dem Vorgehen nicht «online oder gedruckt suchen?», sondern man muss oft alle verfügbaren Methoden und Quellen benutzen, um ans Ziel zu kommen.

Für die laufende Sammlung von Information über Methanbakterien ist ein automatisches Suchprofil die Methode der Wahl, weil hier wegen der Breite des Gebiets von der Biotechnologie über Molekularbiologie, Mikrobiologie bis hin zur präparativen organischen Chemie eine Verfolgung der neuesten Entwicklungen über die Primärliteratur praktisch nicht mehr möglich ist, da sich die Beiträge auf zu viele Zeitschriften verteilen. Aus dem gleichen Grund ist aber auch die Abfrage von *CA* allein nicht hinreichend, sondern durch ein zweites automatisiertes Suchprofil in *BIOSIS* (*Biological Abstracts online*) zu ergänzen^[14].

3. Organisation von Online-Recherchen

Unser Datenbankanschluss wurde in der Bibliothek der Abteilung für Chemie eingerichtet. Dies hat nicht nur den Vorteil

einer Betreuung, Verwaltung und Kontrolle durch den Bibliothekar, sondern vereint räumlich maschinelle Methoden mit gedruckter Sekundärliteratur und deren auch zur Vorbereitung von Online-Recherchen benötigten Suchhilfen (*CA Index Guide*, *BIOSIS Search Guide*, etc.). Da das Ergebnis der meisten Online-Recherchen nicht aus der erwünschten Information selbst, sondern aus einem Hinweis auf die Primärliteratur besteht, ist auch deswegen die Nähe zur Bibliothek mit ihren Beständen an etwa 400 laufenden Periodika von Vorteil. Der im Frühjahr 1986 bezogene Erweiterungsbau der Chemie-Bibliothek hat spezielle Räume für die Aufstellung der Terminals und Vorbesprechungen zu den Recherchen. Dies steht im Zusammenhang mit einer Neudefinition der Rolle unserer Bibliothek als Informationszentrum, die über die traditionelle Funktion als Archiv für gedruckte Literatur hinausreicht^[15].

Wir begannen Anfang 1979 mit dem System *DIALOG*, das auch heute noch neben den für Chemiker wichtigen *CA* die grösste Zahl von Online-Datenbanken eines einzelnen Hosts (Datenbank-Anbieter) verfügbar hat. Im folgenden Jahr kam *SDC ORBIT* hinzu, um den dort exklusiv verfügbaren *Chemical Reaction Documentation Service (CRDS)*^[16] von *Derwent*, die Online-Version des «*Theilheimer*» und des *J.Synth.Methods*, abfragen zu können, und für spektroskopische sowie toxikologische Daten das System *CIS*^[10]. Zugriff auf *CAS ONLINE* und damit zum Strukturspeicher (*Registry File*) von *CA* erhielten wir 1981, zu *DARC/Télesystèmes Questel* (über die ETH-Hauptbibliothek, die schon 1978 eine Informationsvermittlungsstelle für Online-Recherchen eingerichtet hatte) 1982. Der Host *DATA-STAR* folgte im gleichen Jahr, so dass wir für Literatur-Recherchen in *CA* nicht mehr auf amerikanische Hosts mit den damals noch relativ teuren Kommunikationsgebühren (vgl. Abschnitt 5) angewiesen waren. Seit 1984 haben wir, ebenfalls via ETH-Hauptbibliothek, auch Zugriff auf die *C13NMR-Datenbank*^[13] von *INKA* in Karlsruhe.

Als Terminals stehen uns für Recherchen in der Chemie-Bibliothek zur Zeit ein (Druckerterminal) *Digital DecWriterIII* und das grafikfähige *HP 2647A* (mit Matrixdrucker und Graphik-Tablett) zur Verfügung. Das für Substruktur-Recherchen 1981 beschaffte *HP-Terminal* wird ausser dafür ungeachtet seiner vielfältigen Möglichkeiten – z. B. Aufzeichnen der Recherche auf Magnetband und nachträgliches Redigieren – nur von sehr wenigen verwendet, da die meisten Benutzer für Literatur-Recherchen das einfachere zu bedienende *DEC-Terminal* vorziehen. Dies zeigt, dass leistungsfähigere, aber anspruchsvollere Systeme durchaus nicht selbstverständlich den Bedürfnissen besser entsprechen müssen. Beim unmittelbar bevorstehenden Umsteigen auf *IBM PC AT 03* als intelligente, grafikfähige Terminals werden wir diese Erfahrung beherzigen, vor allem bei

der Auswahl der notwendigen Software, die von eher einfachen (nicht grafikfähigen) Kommunikationsprogrammen^[17a, 18a] über Graphik-Terminal-Emulationen wie *EMU-Tek*, *PC-Plot* bis hin zu speziell für Online-Recherchen entwickelter Software^[18b, 19a, 20a] reicht.

Mit dieser Umrüstung folgen auch wir dem allgemeinen Trend, für Online-Recherchen statt Terminals die leistungsfähigeren oder relativ zu Graphik-Terminals auch billigeren Mikrocomputer einzusetzen^[17]. Damit bietet sich die Möglichkeit zu «uploading» (lokale Vorbereitung und Eingabe von Fragestellungen, die dann nach Anschluss an den Host mit hoher Geschwindigkeit gesendet werden können) und zu «downloading»^[20] (Zitate oder Strukturformeln werden nicht unmittelbar ausgedruckt, sondern elektronisch gespeichert und dann editiert und/oder in eine lokale Datenbank geladen).

«Uploading» spart Kosten, da nicht mehr so viel teure Anschlusszeit durch langsame Eingabe verlorengeht, problematisch ist aber, dass bei zuviel Vorbereitung der interaktive Charakter, das «Frage-und-Antwort-Spiel» als wesentliches Element der Online-Recherche, zu stark eingeschränkt werden kann.

«Downloading» erfordert fast immer die Zahlung zusätzlicher Gebühren, will man nicht die Vertragsbedingungen mit dem Host bezüglich Urheberrecht verletzen. Den Vorteilen des Aufbaus einer persönlichen Datenbank ohne manuelle Eingabe stehen Probleme gegenüber, die nach meiner Meinung oft unterschätzt werden: Solche lokalen Literaturdateien erfordern ständige Wartung und Aktualisierung, damit sie brauchbar bleiben. Eine derartige Datenbank bietet, da heute meines Wissens für Graphik (Formeln!) noch kaum wirklich zufriedenstellende Software existiert, weder die Flexibilität einer guten Handkartei noch (wahrscheinlich) ihre ständige Verfügbarkeit, und andererseits derzeit nicht die Geschwindigkeit und Suchmöglichkeiten der Online-Systeme, vor allem bei grösseren Dateien. Die Nützlichkeit einer sorgfältig kontrollierten und selektionierten Computer-Datei als «authority file» z. B. für das Publizieren mit einem Textverarbeitungs-System soll hier natürlich nicht bestritten werden. Eine Diskette mit schnell geladenen Zitaten löst aber noch keine Informationsprobleme, denn sie speichert Bits und nicht a priori «Information»; die bei einer Handkartei implizierte Informationsverarbeitung und Selektion übernimmt der Computer nicht!

4. Zugang zu Online-Recherchen

Im Prinzip kann jeder Dozent, Assistent oder Doktorand in der Abteilung für Chemie, der diese Suchmethode erlernen will oder sich über entsprechende Kenntnisse ausweisen kann, in der Bibliothek selbst in Datenbanken recherchieren, wobei der Bibliothekar für die Abwicklung der Suche –

Festlegung eines Termins, Herstellung der Verbindung zum Datenbanksystem – verantwortlich ist. Er übernimmt auch in den meisten Fällen die eventuell notwendige Hilfestellung am Terminal oder Anleitung zur Vorbereitung einer Recherche.

In der Literatur wird seit langem diskutiert, ob Online-Recherchen eher von Informations-Spezialisten oder vom Fragesteller selbst («end-user») durchgeführt werden sollen, wobei sich mit der Zeit das Gewicht zu letzterem hin verschoben hat^[21]. Die Eingabe/Ausgabe von Strukturformeln bleibt natürlich den Chemikern vorbehalten. Auch bei Schlagwort-Recherchen wäre es wegen der komplexen Fachterminologie, die ja für die Erstellung des Suchprofils bekannt sein muss, und der Beurteilung der Relevanz der Ergebnisse – und einem sich daraus ergebenden allfälligen Entschluss zur Änderung der Fragestellung – am besten, wenn der Chemiker jeweils selbst die Suche übernimmt^[22]. Die Voraussetzungen dafür, dass er dazu noch nicht einmal die Bibliothek aufsuchen müsste, sind mit der zunehmenden Computerdichte von der rein technischen Seite her gegeben, da alle diese Computer mit entsprechender Emulations-Software auch als oft sogar graphische und «intelligente» Terminals fungieren können; die Verbindung zum Host erfolgt dabei entweder über Modems/Telephone oder noch einfacher über lokale Computernetze wie *KOMETH* an der ETH und deren «gateways» zum öffentlichen Datennetz (*Telepac*, bzw. *Datex* in der BRD). In der Industrie ist diese Entwicklung schon wesentlich weiter fortgeschritten; es ist aber sehr wichtig anzumerken, dass hier von den Forschungschemikern überwiegend interne Datenbanken abgefragt werden, der Zugriff auf die (teuren) öffentlichen Datenbanken jedoch nur beschränkt zugelassen ist. Da die Hochschulen fast ausschliesslich (vgl. aber Abschnitt 7) auf letztere angewiesen sind, steht einer breiten, unkontrollierten Benutzung erst einmal die Gefahr der Kostenexplosion entgegen, wenn hier überall «geprübelt» würde. Der Datenbankzugriff ist durch Lösungsworte abgesichert, pro Lösungswort kann nur ein Benutzer gleichzeitig, dann im Prinzip aber von überall her und jederzeit suchen, wobei der Anschlussinhaber (d. h. die Hochschule) für die Bezahlung der Rechnungen und die Sicherheit des Passwortes haftet! Wie man sich leicht vorstellen kann, führt dies bei der Personalrotation an Hochschulen zu beträchtlichen Problemen der Sicherheit und der Administration, wenn man nicht für die nötige Kontrolle sorgt.

Das gewichtigere Problem ist aber, dass die derzeit öffentlich online verfügbaren Datenbank-Systeme als überwiegend «schnelle mechanische Suchhilfen» von der Abfragesprache (Suchmöglichkeiten, Zugriff zur Information) und zum Teil auch von der Indexierung her^[23] zu wenig benutzerfreundlich, d. h. zu wenig fehlertolerant und «intelligent» sind, obwohl sie leider gerade bei Anfängern den gegenteili-

gen Eindruck zu erwecken scheinen. Daher braucht man für effiziente, zuverlässige Online-Recherchen nicht nur eine entsprechende (Grund)Ausbildung, sondern wegen dieser selten offensichtlichen Schwächen der Systeme und deren laufender Erweiterung und Verbesserung eine gewisse Erfahrung und ständige Übung, die man nur durch häufiges Suchen erhält. Der einzelne Doktorand hat dazu aber nach bisherigen Erfahrungen zu selten Gelegenheit (und auch Zeit).

Zur Illustration zwei Beispiele: Eine naheliegende, «simple» Formulierung der Frage nach der Reduktion von Enaminoketonen, nämlich «reduction AND enaminoketone» (d. h. ohne Berücksichtigung von Singular/Plural, verschiedenen Schreibweisen etc.), gab nur *eines* statt 12 Zitate (vgl. Abschnitt 2). Sucht man Literatur zur Synthese von Reserpin, so geschieht dies online mit der *CAS Registry Number* (als «Synonym» des systematischen *CA*-Namens in der Online-Version von *CA*) und dem Suffix «P» für «preparation», und zwar entweder «50-55-5P» (*STN/CAS ONLINE, DIALOG*) oder «50-55-5-P» (*DATA-STAR*). Erfolgt die Eingabe nicht exakt so wie angegeben, dann ist das Resultat auf jeden Fall *Null*, wobei man nicht durch eine entsprechende Meldung auf Formatfehler (hier Bindestriche, sonst oft Leerzeichen) aufmerksam gemacht wird. In einem weniger offensichtlichen Fall als diesem lässt sich ein gelegentlicher Benutzer zur (vielleicht erwünschten?) Überzeugung verleiten, es gäbe keine publizierten Synthesen dieser Verbindung. Ein unerfahrener Benutzer verpasst wahrscheinlich, selbst wenn er keine «trivialen» Eingabefehler macht, neben den 25 Publikationen zu obiger Frage zwei weitere Totalsynthesen des *racemischen* Reserpins, das eine andere *Registry Number* (75331-15-6) als das «natürliche» Diastereomer hat.

Frustrationen und Systemfeindlichkeit durch Verallgemeinerung unbefriedigender Einzelergebnisse infolge mangelnder Anleitung und Betreuung oder, noch schlimmer, Fehlinformationen als vermeintlich sichere Grundlage für Forschungsplanung könnten die Folge unbetreuter und somit oft unkritischer Recherchen sein.

Bisher hat nicht nur die Zahl der für Chemiker relevanten Datenbanken, sondern auch die Zahl der Hosts und damit der zu erlernenden «Sprachen» für die Abfrage zugenommen. Diese an sich erfreuliche Zunahme des Informationsangebots führt zu einer Komplizierung der Situation und der Entscheidungsprozesse in der Informationssuche, vor allem dann, wenn Fragen ausserhalb eines Routinebereichs auftreten oder die zunehmenden interdisziplinären Forschungsprojekte in der Chemie neben den unentbehrlichen *CA* die Nutzung zusätzlicher spezieller, bisher unbekannter, da z. B. nicht gedruckt in der eigenen Bibliothek verfügbarer Quellen erfordern. Ob gewisse neuere Entwicklungen

wie z. B. die Vereinigung der Hosts *SDC ORBIT* und *Pergamon InfoLine*, deren verschiedene Datenbanken in Zukunft mit nur einer «Sprache» statt zweien abgefragt werden können, oder die Übernahme der *DATA-STAR*-«Retrievalsprache» durch *FIZ Technik* in Frankfurt für seine Datenbanken eine Trendwende ankündigen, lässt sich noch nicht sagen^[24].

Bisher hat auch die Komplexität einzelner Systeme durch ständige Verbesserungen noch zugenommen, wobei z. B. bei *CAS ONLINE* der Umfang der Handbücher für (Sub)struktur-Recherchen – 1981: 1 Band, 122 Seiten; 1985: 4 Bände, total 608 Seiten – noch schneller gewachsen zu sein scheint als die Leistungsfähigkeit. Eine kurzfristige Lösung der geschilderten Benutzerprobleme sehe ich nur in intensiver Ausbildung und Anleitung/Hilfestellung durch einige erfahrene «Spezialisten», ausser für einfache Recherchen oder solche vom immer gleichen Typ. Die Entwicklung «intelligenter» sogenannter «Front-Ends»^[25] befindet sich noch in den Anfängen, und bisherige Ansätze konzentrieren sich auf die Lösung eher taktischer Fragen; menu-gesteuerte Programme wie *SciMate*^[19a], die im wesentlichen Grundfunktionen wie Suchen, Ausdrucken etc. in die jeweilige «Retrievalsprache» übersetzen, lösen weder das Problem der Datenbankauswahl noch das der Frageformulierung (vgl. aber die «Scripts» in *Searchmaster*^[19b]). Die Entwicklung leistungsfähiger Suchhilfen wird nicht nur durch technische, sondern vor allem auch durch die mit dem Online-Informationsmarkt verbundenen ökonomischen und politischen Faktoren behindert.

Online-Recherchen müssen in der Hochschule eine Doppelfunktion erfüllen: Einerseits dienen sie nur als eines von vielen Hilfsmitteln zur effizienten Beschaffung der für die *Forschung* benötigten Informationen, andererseits müssen Chemiker im Rahmen einer modernen *Ausbildung* eigene praktische Erfahrungen mit dieser in der Industrie an Bedeutung noch zunehmenden Methode an sich sammeln. Die Informationsversorgung für die *Forschung* wäre am besten durch eine kleine Gruppe von «Online-Experten», etwa vergleichbar den Serviceleistungen für Spektroskopie an vielen Hochschulen, gewährleistet. Die zweite Aufgabe, die Lehre, verlangt hingegen, dass möglichst alle Doktoranden einmal selbst recherchieren, was aber aus den erwählten Gründen beträchtliche, grundsätzliche Probleme bezüglich der Effizienz und auch der Kosten bringt. Wir versuchen, dieses Dilemma durch einen *Kompromiss* zu lösen, der uns auch auf andere Hochschulen übertragbar scheint: Für jede Forschungsgruppe führen ein bis zwei Assistenten oder Doktoranden die Recherchen für die gesamte Gruppe aus. Diese «Rechercheure» vereinen damit eine eingehende Kenntnis der Forschungsgebiete und Fragestellungen mit einer meistens hinreichenden Anzahl von Suchen.

In diesem Zusammenhang wurde nicht

nur an der ETH Zürich beobachtet, dass normalerweise das zuerst erlernte System mit seiner Befehlssprache als «Online-Muttersprache» möglichst beibehalten wird – der Wechsel von *DIALOG* zum billigeren *DATA-STAR* benötigte Zeit und auch einen gewissen Druck, um die «Rechercheure» zum Umsteigen zu bewegen. Andere, speziellere Hosts und Datenbanken wie z. B. *CAS ONLINE, CRDS* bei *SDC ORBIT* oder *CIS* werden nur von wenigen, besonders Interessierten benutzt. Viele Chemiker sind anscheinend auf *CA* als nicht nur wichtigste, sondern einzige Quelle ausgerichtet. Zwar lassen sich die meisten (Literatur-)Fragen durch «Rechercheure» im derzeitigen Standardsystem *DATA-STAR* in *CA* beantworten, zur Betreuung und Durchführung von Suchen in speziellen, seltener benötigten Datenbanken/Systemen müssen noch zusätzlich einige «Spezialisten» bereitstehen. Damit nicht durch die ständige Rotation an der Hochschule immer wieder wichtige Erfahrungen verlorengehen, sollten dies Hochschullehrer oder Assistenten sein, die dann auch die Informations-Ausbildung für Chemiker übernehmen können.

5. Kosten und Nutzung

In unserer Abteilung wie auch an anderen Stellen im Schulratsbereich (ETHZ, EPFL, Annexanstalten) werden Online-Recherchen von der *Eidgenössischen Drucksachen- und Materialzentrale* finanziert. An chemischen Instituten einiger Schweizer Universitäten, die unserem Beispiel gefolgt sind, müssen Online-Recherchen hingegen aus allgemeinen Etatmitteln des Instituts oder der einzelnen Forschungsgruppen bezahlt werden (z. B. Université de Genève, Université de Fribourg^[26]). Diese zusätzliche Belastung der ohnehin knappen allgemeinen Etats ist einer notwendigen Verbreitung von Online-Recherchen abträglich; man muss dafür Auswege durch spezielle Kredite, über vermehrte Bibliotheksmittel oder eine Berücksichtigung von Informations-Kosten in der Projektförderung finden. So führen z. B. Informationsvermittlungsstellen an allen österreichischen Universitäten für Hochschul-Angehörige *gratis* Online-Recherchen durch. Infolge der geschilderten Besonderheiten der Chemie-Information lassen sich Fragen aus diesem Gebiet besser innerhalb chemischer Institute als durch zentrale Stellen beantworten; wir arbeiten in diesem Sinne mit der Datenbankstelle der ETH-Hauptbibliothek zusammen.

Wir versuchen, durch Anleitung und Kontrollen einen sinnvollen und *kostenbewussten* Einsatz von Datenbanken zu erreichen, ohne durch zu starke Restriktionen oder bürokratische Hindernisse den Zugang zur Online-Information in nachteiliger Weise einzuschränken. Der Bibliothekar sorgt jedoch dafür, dass nicht aufwendige Online-Recherchen durchgeführt wer-

den, wenn in der Bibliothek vorhandene gedruckte Quellen (vgl. Abschnitt 3) eine bessere Problemlösung ermöglichen. *Essentiell ist die sorgfältige Vorbereitung von Online-Recherchen mit entsprechenden Suchhilfen* (z. B. *CA Index Guides*). Vermeidbare Kosten entstehen etwa durch das Ausdrucken von Hunderten nur zum Teil relevanten Zitaten statt einer Optimierung und sinnvollen Einschränkung des Suchprofils oder der Fragestellung, da ja in *CA* und den meisten anderen Datenbanken für jedes ausgedruckte Zitat (bzw. Verbindung) Gebühren berechnet werden. Auch das relativ kostspielige Ausdrucken des Abstract-Texts im *CA File* von *STN/CAS ONLINE* ist meistens nicht gerechtfertigt, da man ja für die Strukturformeln sowieso auf die wohl überall vorhandene gedruckte Version zurückgreifen muss.

Gerade an der Hochschule muss darüber hinaus noch vermehrt darüber aufgeklärt werden, dass Information nicht gratis ist und bei guter Qualität auch nicht sein kann, denn nicht nur Online-Recherchen mit ihren direkt quantifizierbaren und ersichtlichen Kosten, sondern auch Bibliotheken und andere Informationsquellen kosten viel Geld. Die Zeit, während der Doktoranden in der Bibliothek in gedruckten Quellen suchen – und möglicherweise aus grundsätzlichen Schwierigkeiten (vgl. das in Abschnitt 2 angeführte, repräsentative Beispiel) oder wegen mangelnder Kenntnis (d. h. Ausbildung) nicht das Gewünschte finden – ist ebenfalls Geld; von Frustrationen nach stundenlangem Wälzen von Registern gar nicht zu reden. Der relative Komfort, die Schnelligkeit und Leistungsfähigkeit der Online-Recherche haben nun einmal ihren Preis. Diese Aspekte der Informationsbeschaffung werden aber an der Hochschule ganz im Gegensatz zur kosten- und leistungsbezwussteren Einstellung in der Industrie oft übersehen.

Bis 1982 stieg bei uns die Online-Anschlusszeit auf 180% (bezogen auf 1979 = 100%), während sich die laufenden Kosten seit 1979 sogar fast verdreifachten. Im Jahr 1983 trat dann eine vorläufige «Sättigung» und sogar Rückgang um ca. 10% ein; 1984 wurde wieder der Wert von 1982 erreicht, wobei die Kosten aber auf niedrigerem Niveau stagnierten. Dieser Effekt beruht einerseits auf der bevorzugten Abfrage des relativ zu *DIALOG* oder *SDC* günstigeren Systems *DATA-STAR* für Literatur-Recherchen und ab Mitte 1984 auch auf dem (ersten) «Academic Program» von *CAS ONLINE*, da wir für Substruktur-Recherchen statt Monatsrechnungen von bis zu über \$1000 nur noch einen Pauschalpreis von monatlich \$500 zahlen mussten. Bei den *Kommunikationskosten*, die bis 1983 etwa ein Drittel der Gesamtkosten betrugten, bewirkten andererseits zwei Änderungen eine deutliche Reduktion auf einen Anteil von ca. 10% im Jahre 1984: Erstens wurde der *DATA-STAR*-Computer in Bern^[41] direkt über eine normale Telephonleitung ausgewählt,

zweitens stand für Verbindungen nach den USA (*DIALOG*, *SDC*) statt der Vermittlung über *Radio Schweiz* mit Durchschnittskosten von 1.75 sFr./min die wesentlich günstigere Verbindung via das schweizerische Paketvermittlungsnetz *Telepac* zur Verfügung. Auch die Möglichkeit, *CAS ONLINE* statt in Columbus/USA über den *STN*-Knoten Karlsruhe/BRD anzuwählen, trug zur Kostenreduktion bei. Von 1984 nach 1985 stieg die Online-Anschlusszeit um ca. 3%, während sich die Kosten um ca. 5% (Dollarkurs!) erhöhten.

Dividiert man durch die Anzahl aller in Forschung und Lehre an der Abteilung für Chemie tätigen Doktoranden, Assistenten und Dozenten, so ergeben sich ca. 1.5 Online-Stunden und Kosten unter 500 sFr. pro Chemiker und Jahr. Solche Informationskosten sind in Relation zu den Lohn-, Material- und Infrastrukturkosten zu stellen. Das häufig gehörte Argument, dass Hochschulen sich Online-Recherchen nicht leisten können, ist vor diesem Hintergrund wohl nicht mehr haltbar. Man sollte eher fragen, ob die Hochschulen es sich leisten können, in Forschung und Lehre *nicht* die modernsten und effizientesten Mittel der Informationsversorgung zu nutzen.

In der Abfrage der verschiedenen *Hosts* haben sich seit 1979 einige Änderungen ergeben: 1981 z. B. war *DIALOG* noch das «Standardsystem» mit 77% der Anschlusszeit, schon 1984 übernahm aus den genannten Kostengründen *DATA-STAR* diese Rolle mit einem Anteil von 42% gegenüber noch 18% für *DIALOG*. In den Rest teilten sich 1984 *SDC ORBIT* mit 8% (1981: 12.5%) und *STN/CAS ONLINE* mit 32% (1981: 7%). *DATA-STAR* bietet ein grosses Datenbank-Sortiment für Chemie und verwandte Gebiete^[41], verbunden mit einem Hochschulrabatt und billigen Kommunikationskosten. Noch wesentlich günstiger ist infolge des erwähnten «Academic Program» (Literatur- und (Sub)struktur-Recherchen zu 10% des normalen Preises^[11]) das Suchen in *CA* bei *STN/CAS ONLINE*, da *CAS* als Datenbank-Produzent natürlich einen konkurrenzlosen Preis offerieren kann. Da sich kürzlich das Angebot bei *STN* stark erweitert hat – ausser den *CA*-Literatur- und -Strukturdatenbanken stehen jetzt z. B. auch *BIO-SIS*, *DECHEMA*, *COMPENDEX* und Patentdatenbanken zur Verfügung – wird ein Umsteigen auf dieses System als «Standard» erwogen. Die Vielzahl der abgefragten *Hosts* ist nicht nur durch die historische Entwicklung bedingt, sondern trotz der damit verbundenen Schwierigkeiten unterschiedlicher «Retrievalssprachen» notwendig, um auf exklusiv angebotene Datenbanken zugreifen zu können oder spezielle Suchmöglichkeiten auszunutzen. Bei Aufschlüsselung der Anschlusszeiten nach *Datenbanken* dominieren erwartungsgemäss diejenigen von *CA* mit 81% (1984; 1981: 80.5%); davon entfielen 47.5% auf Literatur-, 4.5% auf Nomen-

klatur-, und 29% auf (Sub)struktur-Recherchen. Demgegenüber hatte die zweitwichtigste Datenbank, *BIO-SIS*, 1984 und 1981 nur einen Anteil von 4%, gefolgt von *SCISEARCH* (*Science Citation Index* online) mit 3.5 bzw. 2.5%, *CRDS* (1.5 bzw. 1%) und 77 weiteren Datenbanken mit einem Anteil von insgesamt 9% (1984).

6. Online-Recherchen und die Ausbildung in Chemie-Information

Voraussetzungen für die erfolgreiche Durchführung von Online-Recherchen sind *kritische Distanz zu den eigenen Resultaten* und

1. Kenntnis der Datenbank (z. B. *CA*), ihres Inhalts, ihrer Indexierungs- und Auswahlpolitik;
2. Sachkenntnis (Terminologie des Fachgebiets);
3. Kenntnis des Datenbanksystems (Zugriffsmöglichkeiten: «Retrievalssprache», Datenstruktur).

Die Probleme liegen, wie bereits erwähnt, meistens nicht in der Bedienung des Terminals (obwohl manchem Benutzer ein Schreibmaschinen-Kurs gut tun würde) oder der «Retrievalssprache», sondern in den gesuchten, mit der gedruckten Version der Sekundärliteratur fast immer identischen Inhalten von (Literatur)datenbanken [auf Probleme bei den für Chemiker grundsätzlich einfacheren (Sub)struktur-Recherchen wurde bereits hingewiesen]. Der Schwerpunkt einer Ausbildung muss daher bei den Inhalten und Informationsstrukturen liegen, und nicht bei den technischen Aspekten, die nur selten Schwierigkeiten bereiten.

Ein Blick in die Vorlesungsverzeichnisse von Hochschulen in der Schweiz, Deutschland^[2] und Österreich zeigt, dass nicht nur Vorlesungen oder Praktika über die modernen maschinellen Methoden der Chemie-Information meist fehlen (mit bemerkenswerten Ausnahmen z. B. an der Universität Frankfurt/Main oder der Technischen Universität Wien), sondern selbst Lehrveranstaltungen über «konventionelle», d. h. gedruckte Quellen Mangelware sind^[27]. Deshalb haben wir die Nutzung von Online-Diensten als Ausgangspunkt genommen, um den gesamten Problembereich der Chemie-Information in der Ausbildung aufzugreifen^[28-30].

Wegen des kompakten Studienplans an der ETH Zürich, der in acht Semestern zum Diplom führt, sind zur Zeit eigene Lehrveranstaltungen über Chemie-Information für *Studenten* nicht vorgesehen; Grundkenntnisse über *gedruckte Quellen* (*CA*, «*Beilstein*», «*Gmelin*») werden aber teilweise im Rahmen anderer Vorlesungen oder Praktika vermittelt. Die tägliche Erfahrung mit *Studenten* und *Doktoranden* in der Bibliothek zeigt jedoch, dass dies noch nicht in ausreichendem Masse geschieht. Gerade auch im Hinblick auf die später für *Doktoranden* erfolgende Aus-

bildung in Online-Recherchen sind solide, schon während des Studiums gelegte Grundlagen und praktische Erfahrungen wichtig, denn wer z. B. Aufbau und Indizierung der gedruckten CA nicht kennt, der wird später auch online kaum erfolgreich suchen. Eine Online-Ausbildung für Studenten, wie sie an einigen Universitäten in den USA erfolgt^[29], scheint mir aus organisatorischen und finanziellen Gründen bei uns noch nicht möglich. Diese Ausbildung findet erst in höheren Semestern, also während des *Nachdiplomstudiums* für *Doktoranden* statt. Eine seit Sommer-Semester 1984 als Lehrauftrag durchgeführte *Vorlesung* «Einführung in die Benützung der chemischen Literatur» (SS + WS, je 1 Wochenst.) behandelt systematisch die wichtigen Gebiete der Chemie-Information, im ersten Teil (SS) eine allgemeine Einführung sowie Autoren- und vor allem Schlagwort-Recherchen, im zweiten Teil die Suche nach (Sub)strukturen, Reaktionen und Daten. Sie ist problemorientiert und nicht wie etwa die meisten Literaturführer quellenorientiert (Besprechung von CA, «Beilstein», etc.) aufgebaut; wir integrieren die Anleitung zur Auswahl und Benutzung gedruckter und maschinenlesbarer Quellen mit dem Schwerpunkt auf letzteren. Anhand von Beispielen aus der Praxis, die durch Projektionsfolien (vergrößerte Kopien des Originalausdrucks von Online-Recherchen) präsentiert werden, erarbeiten wir verallgemeinerbare *Suchstrategien* (vgl. Fig. 2).

Die Vermittlung von «Strategien» zur Lösung von Informationsproblemen ist bisher oft gegenüber technischen oder «taktischen» Aspekten wie Bedienung des Terminals, Befehlssprachen der Systeme, Aufbau von Datenbanken vernachlässigt worden. Gerade an der Hochschule muss sie ein wichtiger Teil der Informationsausbildung sein, denn diese Grundlagen werden in den systemorientierten Kursen der Datenbank-Anbieter (und oft auch in Kursen der Datenbank-Produzenten) zu wenig behandelt. Wegen des Mangels an geeigneten Lehrbüchern werden zur Vorlesung Unterlagen verteilt, auf denen die wichtigsten Informationen und Strategien zusammengefasst sind, z. B. durch Flussdiagramme wie das in Fig. 2 gezeigte. Die Theorie bleibt, nicht zuletzt aus Zeitgründen, auf das zum Verständnis und den praktischen Einsatz notwendige beschränkt; z. B. werden die Grundlagen von Recherchen in «inverted files», Paketvermittlungsnetze (*Telepac*, *Datex*) oder Verschlüsselungsmethoden für Strukturen nur kurz und mit Hinweis auf weiterführende Literatur behandelt. Bisher war es aus organisatorischen Gründen praktisch nicht möglich, die von den Hörern gewünschten Demonstrationen und Übungen «live» am Terminal durchzuführen. Nachdem inzwischen die technischen Möglichkeiten (über KOMETH mit Hosts verbundene Mikrocomputer als Terminals) und vor allem im Erweiterungsbau der Chemie-Bibliothek durch einen Seminarraum auch die räumli-

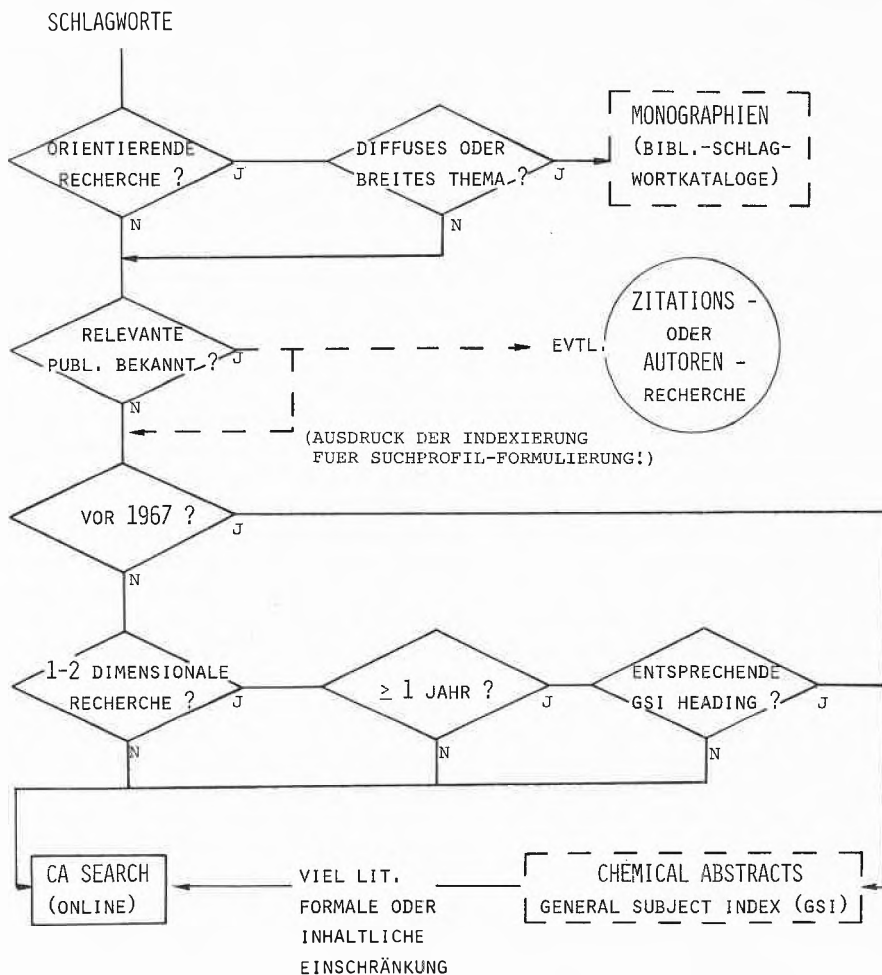


Fig. 2. Flussdiagramm zum Vorgehen («Strategie») bei Schlagwort-Recherchen in *Chemical Abstracts* (aus den Unterlagen zur Vorlesung «Einführung in die Benützung der chemischen Literatur»).

chen Voraussetzungen gegeben sind, planen wir ab SS 1987 solche Übungen zur praktischen Vertiefung des Lehrstoffs.

Eine Anleitung zur Abfrage einzelner Datenbanksysteme muss gewissermassen auf dem «taktischen» Niveau die in der Vorlesung gelegte Basis für diejenigen ergänzen, die tatsächlich selber Online-Recherchen durchführen wollen. Dies wurde bisher meistens durch eine Einzelausbildung am Terminal, vor allem für unser derzeitiges Standardsystem *DATA-STAR* durch den Bibliothekar *Josef Meienberger*, erreicht, und soll in Zukunft vermehrt durch gezielte (interne) Kurse ergänzt werden, die wir schon früher mehrmals mit Erfolg durchgeführt haben. Wir wollen die verbesserten Möglichkeiten der neuen Chemie-Bibliothek auch als Gastgeber für öffentliche Kurse der Produzenten (z. B. *CA*, *Derwent*) oder Hosts von Datenbanken (*DATA-STAR*, *DIALOG*, etc.) ausnützen; dieses Jahr werden *FIZ Chemie (Berlin)* und *STN Karlsruhe* bei uns Kurse abhalten. Solche Kurse sind vor allem der Weiterbildung der «Spezialisten» vorbehalten – wenn sie auswärts stattfinden aus Kostengründen, bei einer Veranstaltung

im Haus wegen des zumeist beschränkten Platzangebots. Sie können die genannten eigenen Ausbildungsaktivitäten für ein breiteres Publikum ergänzen, aber nicht ersetzen, vor allem auch deswegen, weil ein Hochschullehrer – zweckdienliche Ausbildung und vor allem Erfahrung vorausgesetzt – näher auf chemie- und sogar institutsspezifische Probleme eingehen und sich auf die oft sehr heterogenen Bedürfnisse und Vorbildung der Benutzer besser einstellen kann. Die meistens zu umfangreichen und daher für den Anfänger abschreckenden oder verwirrenden Handbücher sollten dabei durch an die Hörer verteilte, aus der Praxis unter besonderer Berücksichtigung der Chemie entstandene Kurz-Anleitungen ersetzt werden.

Wegen der ständigen Änderungen bei Datenbanken und Systemen ist die laufende Weiterbildung der «Spezialisten» und der Austausch der notwendigen Information mit allen online recherchierenden Chemikern sehr wichtig; die wenigsten lesen z. B. die wichtigen «Newsletter» der Anbieter. Dies kann informell (wie bisher bei uns) oder auch in Form periodischer Seminare geschehen.

7. Ausblick: Trends und Wünsche

Die Möglichkeiten zu *Literatur-* und *(Sub)struktur-*Recherchen sind auf einem befriedigend hohen Angebotsniveau, wenn man einmal von den geschilderten Problemen des Zugriffs und der Indexierung abseht. Das erwähnte «Academic Program» macht zwar *CA* als wichtigste Quelle der Chemie-Information für Hochschulen billig zugänglich, man bedauert aber, dass wichtige und zum Teil sehr teure Datenbanken wie *BIOSIS*, *SCISEARCH* (*Science Citation Index* online) und Patentdatenbanken bisher nicht diesem Beispiel gefolgt sind. Somit bleiben wesentliche Bereiche der *Forschungsinformation* für viele Hochschulen schwer erschwinglich, und es wird vielleicht eine zu einseitige Ausrichtung auf *CA* erzeugt. Noch unbefriedigender ist diesbezüglich die Lage in der *Informationsausbildung*, da selbst das «Academic Program» oder die z. B. bei *STN/CAS ONLINE* oder *DIALOG* vorhandenen «Übungsdatenbanken» mit einem Subset der vollständigen Literatur- bzw. Strukturdatenbanken noch zu teuer sind. In allen Fällen sind *zeitabhängige* Gebühren für Suche und Telekommunikation zu bezahlen, die bei einem für Trainingszwecke wünschenswerten intensiven Gebrauch und/oder einer grossen Zahl von Benutzern (auch noch durch Passwörter begrenzt) schnell unerschwinglich werden; dies macht auch eine Ausdehnung der Online-Ausbildung auf Studenten problematisch. Ein Ausweg aus diesem Dilemma wären *lokale* Implementierungen solcher Datenbank-Subsets z. B. auf im Hochschulbereich weitverbreiteten Rechnern, unter Umständen sogar auf leistungsfähigen Mikrocomputern, denn dann wird zahlreiches und langes Üben nicht mit steigenden Kosten «bestraft».

Für *Reaktionen* hat sich die Situation mit den (von uns kürzlich evaluierten^[31a]) «in-house»-Reaktionsdatenbank-Systemen *REACCS*, *SYNLIB* und *ORAC*^[31] signifikant verbessert. *CAS* wird demnächst mit einer eigenen Reaktionsdatenbank in *STN/CAS ONLINE* das Angebot noch erweitern^[32]. Zur Nutzung von *REACCS*, *SYNLIB* und *ORAC* im Rahmen der jeweiligen «Academic Programs» sind zwar von den Hochschulen Gegenleistungen in Form der Erfassung von Reaktionen aus der laufenden Literatur zu erbringen^[31a], dafür ist dann aber die Abfrage dieser lokal auf dem eigenen Rechner geladenen Datenbanken beliebig oft ohne direkt zeitabhängige Kosten möglich. Da zugleich diese Systeme durch Menu-Steuerung an Stelle von Befehlseingabe sehr benutzerfreundlich sind, entfallen die zuvor gegen eine unkontrollierte Suche in den öffentlich online verfügbaren Datenbanken vorgebrachten Argumente (vgl. Abschnitt 4), so dass Doktoranden und sogar Studenten diese Systeme jederzeit und weitgehend selbständig abfragen können. Zur praktischen Demonstration der beschrittenen Zugriffspfade zur Reaktions-Information und wegen der Ergänzung der unter-

schiedlichen Reaktions-Dateien haben wir alle drei Systeme an der ETH Zürich implementiert. Diese für Ausbildung und die Bereitstellung von Information für die Forschung gleichermaßen hervorragend geeigneten Quellen mit schnellem und leichtem Zugriff auf insgesamt über 100 000 Reaktionen stehen uns im Prinzip seit Frühjahr 1986 zur Verfügung; ein intensiver Zugriff beginnt aber erst jetzt mit der kürzlichen Anschaffung von *Macintosh-Plus*-Computern als unter anderem «intelligente» graphische Terminals (mit Terminal-Emulations-Software *Versa-Term-PRO 2.0*) in den Arbeitsgruppen des Laboratoriums für Organische Chemie^[33], so dass heute noch zu wenig Erfahrungen über die Akzeptanz und breite Nutzung vorliegen.

Weitere Beispiele für kommerziell verfügbare «in-house»-Datenbanken sind die ¹³C-NMR-Spektren von 20 000 Verbindungen von *Sadtler*, die *GenBank Nucleotide Sequence Database*^[34a] mit mehr als 6000 Nucleotidsequenzen (beide für IBM PC) oder das *Chemical Hazard Response Information System* als Datenbank der *US Coast Guard* mit unter anderem toxikologischen Daten^[34b] (öffentlich online im System *CIS* verfügbar). Das Angebot an solchen (Teil)datenbanken wird mit fortschreitender Hardware-Entwicklung zunehmen; welche Rolle Bildplatten in der Verbreitung dezentraler Informationssysteme spielen werden, ist noch nicht abzusehen^[35]. Es ist aus technischen und auch finanziell-politischen Gründen klar, dass sich diese Lösungen zumindest zur Zeit nicht auf die um Grössenordnungen umfangreicheren Literatur- oder gar die mit relativ aufwendiger Hardware suchbaren Struktur-Datenbanken^[7] etwa von *CA* übertragen lassen, so dass wir für Forschungsinformation in der näheren Zukunft nach wie vor auf die existierenden (zentralen) Online-Hosts angewiesen sein werden.

Für *Daten* und *Spektren* von Verbindungen besteht eine Lücke zwischen *CA* mit seiner umfassenden Abdeckung der gesamten Chemie, aber mangelhafter oder fehlender Indexierung für Daten (und als *Sekundär*-Quelle natürlich ohne die Daten selbst), und den spezialisierten, auf relativ wenige (Grössenordnung 50 000) Verbindungen beschränkten (spektroskopischen) Datenbanken (vgl. Fig. 1), die dafür aber unmittelbaren Zugriff auf Daten einschliesslich deren graphischer Darstellung und Manipulierung, zum Teil sogar deren Interpretation (*C13NMR*^[13]) erlauben. In diese Lücke werden bald «*Beilstein*»- und «*Gmelin*»-Online-Datenbanken stossen^[36]. Dies wird nicht nur unsere Möglichkeiten für gezielte Daten-Recherchen wesentlich erweitern, sondern auch schlussendlich die gesamte ältere Literatur (vor 1960^[37]) online zugänglich machen.

Die bisherige Diskussion bezog sich stets auf der Sekundärliteratur entsprechende oder diesem Bereich zuzuordnende Datenbanken. Inzwischen ist zwar auch ein Teil

der *Primärliteratur*, nämlich die Zeitschriften der *American Chemical Society*^[38] ab 1982 online als Volltext-Datenbank (aber ohne die wichtige graphische Information wie Formeln) bei *STN* suchbar. In Anbetracht der Verfügbarkeit der gedruckten Zeitschriften scheint mir eine Recherche in diesem File *CJACS* trotz eines «Academic Program» mit reduzierten Preisen nur in sehr wenigen Ausnahmefällen sinnvoll. Schon bei Literatur-Recherchen im *CA File* unter Einbeziehung des (such- und ausdrückbaren) Abstract-Textes findet man sehr häufig zu viele nicht relevante Zitate, in Volltext-Datenbanken dürfte sich dieser Ballastanteil noch deutlich erhöhen. Unser Hauptproblem ist der *gezielte* Zugriff auf die relevante Information aus der Masse der Publikationen, «Computer Power» und maschinell abfragbare Primärliteratur sind da kein Ersatz für besser indexierte Sekundärliteratur^[39].

An den Hochschulen müssen diese Entwicklungen der Chemie-Information besser als bisher verfolgt und schneller als bisher in die Informationsversorgung für die Forschung und in eine moderne Ausbildung integriert werden. In den Richtlinien der American Chemical Society für «Undergraduate Professional Education in Chemistry»^[40] steht zu «Chemical Literature and Information Retrieval»:

“Students preparing for professional work in chemistry must learn how to retrieve specific information from the enormous and rapidly expanding chemical literature. The increasing volume and complexity of the literature means that students can no longer acquire skills in information retrieval without some formal instruction. . . .

It is highly desirable that students gain some experience with on-line interactive computer files. It is essential, however, that students understand the organization and use of printed information sources in order to use the computer readable files to best advantage.”

Diese Bedingungen sind an den meisten Hochschulen in der Schweiz, Deutschland und Österreich derzeit offensichtlich weder für Studenten noch für Doktoranden erfüllt; dass es auch in anderen Ländern und sogar in den USA mit der Informationsausbildung für Chemiker häufig nicht viel besser bestellt ist^[29, 30], muss uns Ansporn und nicht etwa «Trost» sein.

Wir danken der Eidgenössischen Druck-sachen- und Materialzentrale (EDMZ), Bern, für die grosszügige Finanzierung der Online-Recherchen an der Abteilung für Chemie der ETHZ, und PD Dr. Annetta Weber von der Datenbankstelle der ETH-Hauptbibliothek für gute Zusammenarbeit. Der Autor bedankt sich beim Bibliothekar der Chemie-Bibliothek, Josef Meienberger, für jahrelange erfolgreiche und erfreuliche Zusammenarbeit, seinen ständigen Einsatz

und seine Hilfsbereitschaft, die wesentlich dazu beigetragen haben, dass Online-Recherchen den Stellenwert erreicht haben, den sie jetzt an unserer Abteilung besitzen.

Eingegangen am 20. März 1987 [FR 35]

- [1] M.K. Huber, in H. Grunewald (Ed.): *Chemistry for the Future* (Proc. 29th IUPAC Congr. 1983), Pergamon, Oxford (1983), p. 439; P. Rhyner, *Chimia* 37 (1983) 263.
- [2] Vgl. U. Jurgeleit, *Nachr. Dok.* 36 (1985) 271.
- [3] E. Zass, in E. Ziegler (Ed.): *Computer in der Chemie* (2. Aufl.), Springer-Verlag, Berlin (1985), p. 24; D. Rehm, F.-P. Montforts, M. Ockenfeld, G. Wess: *Online-Recherchen in Datenbanken des Chemical Abstracts Service*, Verlag Chemie, Weinheim (1982); W. Krietsch, *Chem. Labor Betr.* 37 (1986) 163; J. Harnisch, *Kontakte (Merck)* (1984) {3} 3; E. Zass, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 32 (1984) 424, 502, 578.
- [4] G. Naber, *Database* 8 (1985) {1} 20.
- [5] H. R. Pichler: *Online-Recherchen für Chemiker*, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim (1986); A. B. Wagner, *Online Rev.* 10 (1986) 173.
- [6] R. Attias, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 23 (1983) 102; M. Pfau, *Actual. Chim.* (1985) {4} 45.
- [7] P. G. Dittmar, N. A. Farmer, W. Fisanick, R. C. Haines, J. Mockus, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 23 (1983) 93.
- [8] P. G. Dittmar, R. E. Stobaugh, C. E. Watson, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 16 (1976) 111; F. A. Tate, *Chemistry* 41 (1968) {7} 18.
- [9] Online z. Z. nicht mehr verfügbar; E. Garfield, M. Sim, *Pure Appl. Chem.* 49 (1977) 1803; E. Garfield, *Curr. Contents* 24 (1984) {26} 3; ISI = Institute for Scientific Information.
- [10] CJS = Chemical Information System; S. R. Heller, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 25 (1985) 224; S. R. Heller, *Drexel Libr. Quart.* 18 (1982) {3-4} 39; S. R. Heller, G. W. A. Milne, *Anal. Chim. Acta* 122 (1980) 117.
- [11] Auskunft erteilt FIZ Chemie, Steinplatz 2, D-1000 Berlin 12.
- [12] F. H. Allen et al., *Acta Crystallogr. B* 35 (1979) 2331; F. H. Allen, O. Kennard, R. Taylor, *Acc. Chem. Res.* 16 (1983) 146; C. Kratky, H. Bernhard, *Fakten, Daten, Zitate* 4 (1984) {1} 6; die *Cambridge Crystallographic Database* ist in vielen Hochschulen lokal (auf dem eigenen Rechner) verfügbar.
- [13] W. Bremser, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 31 (1983) 456; W. Bremser, H. Wagner, B. Franke, *Org. Magn. Reson.* 15 (1981) 178.
- [14] Für eine vergleichende Recherche zu diesem Thema in *CA/BIOSIS* vgl. E. Zass, *Naturwissenschaften* 69 (1982) 276.
- [15] Um das auch im Erweiterungsbau der Chemie-Bibliothek nicht zuletzt infolge der Zusammenlegung mehrerer bisher im Bereich der Abteilung für Chemie bestehender (Instituts)Bibliotheken zu einer leistungsfähigen Bibliothek bald wieder akute Platzproblem langfristig zu lösen, stehen die Zeitschriften auch auf Mikrofilm zur Verfügung, so dass ältere oder selten gebrauchte Jahrgänge sukzessive ins Archiv verlagert werden können, ohne den Zugriff zu erschweren.
- [16] A. Finch, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 26 (1986) 17.
- [17] Siehe z. B. a) S. J. Kolner, *Online* 9 (1985) {1} 37, {2} 39, {3} 44, {4} 27, {6} 42, 10 (1986) {4} 32; b) A. Mullen, E. Möller, M. Blunck, *Online Inf.* 8 (1984) 305; H. Jüngling, *Nachr. Dok.* 36 (1985) 144.
- [18] a) J. Bruman, *Proc. 4th Natl. Online Meet. New York* (1983) 75; S. Clancy, *Database* 9 (1986) {4} 52; b) INFOLOG (Information und Kommunikation) D. Rieth, Hartmann-von-Aue-Strasse 9, D-7801 Au bei Freiburg, GENESYS IuD-Software (GENESYS GmbH, Schulstrasse 5, Niederroth, D-8062 Markt Indersdorf).
- [19] a) E. Garfield, *Curr. Contents* 23 (1983) {12} 5, {14} 5; C. Stout, T. Marcinko, *Online* 7 (1983) {3} 112; b) K. R. Walton, *Online* 10 (1986) {5} 70.
- [20] a) O. Oberhauser, *ABI-Technik* 6 (1986) 177; b) E. Mortensen, *Online Inf.* 8 (1984) 331; C. J. Armstrong, J. A. Large, *ibid.* 9 (1985) 231.
- [21] M. Ockenfeld, *Online Inf.* 5 (1981) 307; S. G. Faibisoff, J. Hurych, *Spec. Libr.* 72 (1981) 347; K. R. Walton, P. L. Dedert, *Online* 7 (1983) {5} 42; J. S. Haines, *ibid.* 6 (1982) {6} 14; M. Eisenberg, in C. Keren, L. Perlmutter (Ed.): *The Application of Mini- and Microcomputers in Information, Documentation, and Libraries*, Elsevier/North-Holland, Amsterdam (1983), p. 611; J. A. Hunter, *Proc. 4th Natl. Online Meet. New York* (1983) 223; J. A. Hunter, *Online* 8 (1984) {3} 36; C. L. Borgman, D. O. Case, D. Ingebræten, *Online Rev.* 9 (1985) 307; R. E. Buntrock, A. K. Valicenti, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 25 (1985) 415; M. A. S. Palma, C. Sullivan, *ibid.* 25 (1985) 422; M. Ojala, *J. Am. Soc. Inf. Sci.* 37 (1986) 197; W. Sewell, S. Teitelbaum, *ibid.* 37 (1986) 234.
- [22] R. Fugmann, *Angew. Chem.* 94 (1982) 581; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 608.
- [23] In gewissem Sinne gilt dies sogar bei den für Chemiker «einfacheren» (Sub)struktur-Recherchen, bei denen unter anderem Nichtbeachten von CA-Bindungsdefinitionen eine häufige Ursache von unvollständiger Information ist; vgl. dazu die Diskussion zu Fig. 1.
- [24] Die existierenden oder geplanten «gateways» (automatischen Verbindungen) zwischen verschiedenen Hosts wie etwa *Pergamon InfoLine* und *ESA-IRS* oder *BRS (Inf. Intell. Online Newslett.* 7 (1986) {6-7} 1) vereinfachen die Administration (nur noch eine Rechnung) und die Verbindungsaufnahme zum Host, aber bisher nicht die Abfrage.
- [25] C. Tenopir, *Libr. J.* 110 (1985) {12} 40; D. T. Hawkins, L. R. Levy, *Online* 9 (1985) {6} 30, 10 (1986) {1} 33, {3} 49.
- [26] Persönliche Mitteilungen von Prof. Dr. W. Oppolzer (Genève) bzw. Dr. R. Neier (Fribourg).
- [27] Eine kurze und deshalb kaum ausreichende Behandlung dieses Gebiets innerhalb anderer Lehrveranstaltungen (vgl. dazu die Diskussion in ref. [29]) lässt sich natürlich so nicht ermitteln. Wesentlich besser sieht es bei Lehrveranstaltungen über allgemeine Computernutzung (einschliesslich Programmierkurse) oder speziellen EDV-Einsatz in der Chemie aus.
- [28] S. H. Wilen, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 24 (1984) 112; Y. Wolman, *ibid.* 24 (1984) 135; J. D. Graybeal, *ibid.* 24 (1984) 193.
- [29] A. N. Somerville, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 25 (1985) 314.
- [30] H. Skolnik, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 24 (1984) 95; G. McKinney, A. P. Mosby, *Online Rev.* 10 (1986) 107.
- [31] a) E. Zass, S. Müller, *Chimia* 40 (1986) 38; b) Beiträge von W. T. Wipke et al. (p. 92), D. F. Chodosh (p. 118), A. P. Johnson, A. P. Cook (p. 184), in P. Willett (Ed.): *Modern Approaches to Chemical Reaction Searching*, Gower, Aldershot (1986).
- [32] P. E. Blower, R. C. Dana, in ref. [31]b, p. 146.
- [33] Die Benutzung einer «Maus» zur Abfrage menugesteuerter Datenbank-Systeme ist nach unserer Erfahrung allen anderen Möglichkeiten wie Tastatur, Graphik-Tablett, Lichtgriffel oder «Touch Screen» vorzuziehen.
- [34] a) H. S. Bilofsky, C. Burks, J. W. Fickett, W. B. Goad, F. I. Lewitter, W. P. Rindone, S. D. Swindell, C.-S. Tung, *Nucleic Acids Res.* 14 (1986) 5; b) *Chem. Eng. News* 65 (1987) {2} 23.
- [35] N. K. Herther, *Online* 9 (1985) {6} 17; M. Q. Adams, *ibid.* 10 (1986) {4} 60; vgl. aber auch *ibid.* 10 (1986) {5} 11.
- [36] C. Jochum, *Mitt. GdCh-Fachgruppe Chemie-Inf.* 11 (1987) 12; C. Jochum, in: *Tagungsbericht 2. Vortragstagung Fachgruppe Chemie-Information (Aachen, 25.3.1985)*, Gesellschaft Deutscher Chemiker, Frankfurt am Main (1986), p. 51; L. Kiessling, B. Roth, *ibid.*, p. 58; vgl. auch *Chimia* 41 (1987) 41.
- [37] Vgl. dazu das «Pre-1965 Registration Project» von CAS, das zur Zeit alle in *Chemical Abstracts* ab 1962 (ab 7th Collective Index) vorkommenden Verbindungen erfasst hat und im *CA Registry File* als (Sub)struktur suchbar macht; eine Erweiterung zurück bis 1920 hängt von der Finanzierung ab, siehe *CAS Report* 21 (1986) 11.
- [38] S. W. Terrant, L. R. Garson, B. E. Meyers, S. M. Cohen, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 24 (1984) 230; *CAS ONLINE News* 6 (1986) {5} 4.
- [39] R. Fugmann, G. Ploss, *Angew. Chem.* 85 (1973) 978; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 12 (1973) 882.
- [40] ACS Committee on Professional Training: *Undergraduate Professional Education in Chemistry: Guidelines and Evaluation Procedures*, American Chemical Society, Washington DC (1983), p. 13.
- [41] Vgl. H. Ochsner, *Chimia* 41 (1987) 132.

Hochauflösende Röntgen-Strukturanalyse

Paul Seiler*

Die genaue, hochauflösende Röntgen-Strukturanalyse kann uns wesentlich mehr chemische oder physikalische Information vermitteln als die rein statische Beschreibung der Kristallstruktur. Seit ungefähr 20 Jahren spielt die genaue Röntgen-Strukturanalyse vor allem bei der Bestimmung der Elektronendichte (Bindungsdichte) in kristallinen Verbindungen eine wichtige Rolle. Sie erfordert allerdings einen experimentellen Aufwand, der denjenigen der Routineanalyse bei weitem übersteigt. Der vorliegende Übersichtsartikel soll einerseits die experimentellen Probleme der hochauflösenden Strukturanalyse veranschaulichen; andererseits wird an einigen interessanten Beispielen gezeigt, dass der Erfolg dieser Methode entscheidend von der Qualität des Röntgen-Experiments abhängt.

1. Einleitung

Das Ziel der traditionellen Röntgen-Strukturanalyse ist die Bestimmung der räumlichen Anordnung von Atomen in kristallinen Verbindungen. Sind die Atompositionen einmal bekannt, so lassen sich interatomare Abstände, Bindungswinkel, Torsionswinkel und andere Eigenheiten der molekularen Geometrie berechnen. Für den Chemiker, der oft nur an der Aufklärung der Konstitution oder der Konfiguration einer Substanz interessiert ist, genügt diese Information vollauf. Strukturanalysen dieser Art erfordern keine hohe Genauigkeit der Atomparameter. Sie können routinemässig in wenigen Tagen (Stunden) durchgeführt werden, oft auch von Personen, die nur über geringe kristallographische Kenntnisse verfügen. Diese für den Chemiker erfreuliche Entwicklung ist eine Folge der vollautomatischen Erfassung von Röntgenintensitäten sowie der Verwendung von raffinierten Computerprogrammen, die uns das kristallographische «Phasenproblem» lösen.

Die hochauflösende Strukturanalyse hat sich in den letzten 20 Jahren zu einem interessanten und wichtigen Zweig der chemisch-kristallographischen Forschung

entwickelt. Ihre Genauigkeit, und somit ihre Aussagekraft, wurde in jüngster Zeit wesentlich verbessert. Im Idealfall kann uns die genaue Strukturanalyse ein sehr detailliertes Modell der molekularen Struktur vermitteln. Dies ist einerseits ein Verdienst der Experimentatoren, denen es gelungen ist, die Messmethoden entscheidend zu verbessern; andererseits ist es aber auch ein Verdienst der Theoretiker, die bei der Behandlung von systematischen Fehlern wichtige Fortschritte erzielt haben. In den Publikationen, in welchen über die Resultate der genauen Strukturanalyse berichtet wird, sind die experimentellen Probleme meistens nur am Rande erwähnt. In diesem Übersichtsartikel möchte ich versuchen, dem Chemiker die experimentellen Aspekte, die durchaus ihren Reiz haben können, etwas näher zu bringen. Darüber hinaus werden auch einige interessante Resultate der genauen Strukturanalyse diskutiert.

2. Ziele der genauen Röntgen-Strukturanalyse

Was auch immer das Ziel einer genauen Strukturanalyse sein mag, wir benötigen in jedem Fall einen Satz von genauen Atomparametern, d. h. Koordinaten (X_i) und Verschiebungsparameter (Vibrationsparameter, U_{ij}). Die Genauigkeit dieser Parameter hängt von verschiedenen Faktoren

Der Autor dieses Beitrags hat den Preis des Schweizerischen Chemiker-Verbandes 1985 «für die Schaffung von neuen Maßstäben bei der exakten Bestimmung von Kristallstrukturen» erhalten (vgl. auch Chimia 40 (1986) 136, 224, 225). Auf Einladung der Redaktion berichtet er über sein Arbeitsgebiet.

ab: der Kristallqualität, dem Messverfahren und der Verarbeitung der gemessenen Röntgenintensitäten, der Auflösung unseres Diffraktionsexperiments, der Methode der Strukturverfeinerung und anderem. Bevor wir uns mit den experimentellen Problemen im einzelnen befassen, sei an einigen Beispielen angedeutet, welche zusätzliche Information chemischer oder physikalischer Art aus genauen Röntgen-Strukturanalysen gewonnen werden kann.

2.1. Deformationsdichte-Studien

Das Hauptinteresse der genauen Strukturanalyse konzentriert sich heute auf die experimentelle Bestimmung der Elektronendichte (Bindungsdichte) in kleineren Molekülen.

Das Röntgen-Experiment liefert uns ein dreidimensionales Abbild der totalen Elektronendichte $\rho_e(r)$. Fig. 1 zeigt die Elektronendichtekarte für TFT (Tetrafluorethylphthalonitril, $C_8F_4N_2$), gemessen bei 98 K, mit Elektronendichtemaxima bis zu $40 e/\text{\AA}^3$ für das schwerste F-Atom. Im Prinzip ist darin die gesamte Information über die chemische Bindung enthalten. Um jedoch die feinen Details der Bindungsdichte besser sichtbar zu machen, wurde das Konzept der Deformationsdichte $\Delta\rho(r)$ eingeführt. Sie ist definiert als Differenz zwischen der beobachteten Dichte $\rho_o(r)$ und derjenigen $\rho_c(r)$, die dem sphärischen Atommodell (Promolekül) entspricht. Die Deformationsdichte $\Delta\rho(r)$ für das TFT-Molekül ist in Fig. 2 abgebildet. In der Molekülebene sehen wir eine deutliche Bindungsdichte im Benzolring (ca. $0.6 e/\text{\AA}^3$), für die exocyclische C-C-Bindung (ca. $0.4 e/\text{\AA}^3$), für die C-N-Dreifachbindung (ca. $0.75 e/\text{\AA}^3$) sowie für das einsame Elektronenpaar am Stickstoffatom (ca. $0.25 e/\text{\AA}^3$). Die Bindungsdichte entlang der polarsten Bindung in diesem Molekül, der C-F-Bindung, ist hingegen sehr gering (ca. $0.1 e/\text{\AA}^3$)^[1].

Falls die Röntgendaten sehr genau sind (und dies ist für TFT der Fall), lohnt es sich, via Multipolverfeinerung die statische Deformationsdichte zu berechnen. Bei diesem Verfahren werden die erwarteten Abweichungen vom sphärischen Atommodell parametrisiert und in die Strukturverfeinerung einbezogen^[2]. Die statische Deformationsdichte, d. h. jene, die dem nicht vibrierenden Molekül entspricht, kann direkt mit der theoretischen Dichte des gleichen oder eines chemisch verwandten Moleküls verglichen werden. Die theoretisch und experimentell bestimmten Bindungsdichten können einander ergänzen, da die Approximationen bzw. Fehler, die bei der einen

*Korrespondenz: P. Seiler
Laboratorium für Organische Chemie
Eidgenössische Technische Hochschule Zürich
ETH-Zentrum, Universitätstrasse 16
CH-8092 Zürich

Methode gemacht werden, im wesentlichen unabhängig sind von denjenigen der anderen Methode. Für TFT wurden sowohl die statische als auch die theoretische Deformationsdichte berechnet^[3,4]. Ein Vergleich der beiden zeigt eine detaillierte Übereinstimmung für die C-C-, C-N- und C-F-Bindungsdichte, hingegen sind die experimentell bestimmten Dichtemaxima der einsamen Elektronenpaare an den N- und F-Atomen kleiner als die theoretisch berechneten^[4].

Eine Übersicht über die Erforschung von Elektronendichteverteilungen in Molekülen findet man z. B. im Sammelwerk «Electron Distributions and the Chemical Bond»^[5].

Sehr genaue Röntgenbeugungsdaten enthalten im Prinzip auch Information über den Ionisierungsgrad der Atome in Kristallen. Viele Festkörper, wie zum Beispiel LiF, werden üblicherweise als ionisch bezeichnet. Es ist jedoch schwierig, einen experimentell eindeutigen Beweis zu erbringen, dass diese tatsächlich aus Ionen aufgebaut sind. So zeigt eine vor kurzem veröffentlichte^[6], sehr genaue Röntgen-Strukturanalyse bei 81 K, dass Lithium-tetrafluoroberyllat (Li_2BeF_4) eher aus den neutralen Atomen Li, Be und F aufgebaut ist, als aus den Ionen Li^\oplus , $\text{Be}^{2\oplus}$ und F^\ominus . Die Deformationsdichtekarten für Li_2BeF_4 , die auf dem neutralen oder ionischen Pro-Kristallmodell basieren (Fig. 3), sind sehr ähnlich. Die Dichtemaxima (bis ca. $0.25 \text{ e}/\text{\AA}^3$ entlang den Be-F-Bindungen und bis ca. $0.10 \text{ e}/\text{\AA}^3$ entlang den Li-F-Bindungen) deuten auf einen gewissen Grad von kovalenter Wechselwirkung zwischen den Atomen hin. Die eigentlich erwünschte Information, den Ionisierungsgrad der Atome, können wir aus dieser Darstellung der Ladungsdichte allerdings nicht entnehmen.

Das Hautproblem bei der Ermittlung des physikalisch realen Modells rührt von der Tatsache her, dass sich die Streufaktoren der neutralen Atome von jenen der entsprechenden Ionen nur in einem kleinen Bereich des reziproken Raumes, nahe dem Ursprung, signifikant unterscheiden. Im Rahmen der Röntgen-Strukturanalyse kann das Problem am ehesten im reziproken Raum gelöst werden und zwar folgendermassen: In einem ersten Schritt werden die Atomparameter X_i und U_{ij} aus sehr genauen («high-order»)-Röntgenbeugungsdaten für zwei Modelle bestimmt. Das eine Modell basiert auf sphärischen Neutralatomen, das andere auf konventionellen Ionen. Aus den berechneten Struktur Faktoren der beiden Modelle werden dann die modellempfindlichen Reflexe ermittelt, d. h. jene, die einen Intensitätsunterschied $\Delta I(\text{calc.}) = I(\text{calc.})_{\text{neutral}} - I(\text{calc.})_{\text{ionisch}}$ von mehr als 2% aufweisen. Dies sind grösstenteils Reflexe mit sehr kleinem Streuwinkel θ , die teilweise mit grossen systematischen Fehlern behaftet sind (z. B. Extinktion, Umweganregung etc., siehe Abschnitt 5). Für den Experimentator ist es eine echte Herausforderung, diese Intensitäten genügend genau (auf ungefähr 1%)

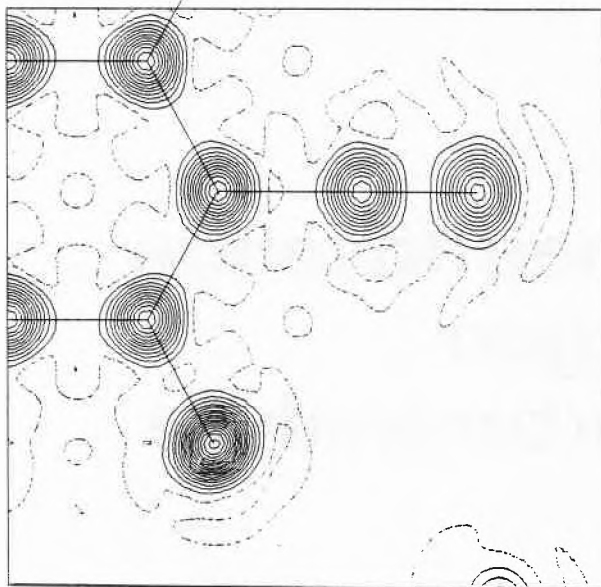


Fig. 1. Elektronendichtekarte $\rho_0(r)$ für Tetrafluoroterephthalonitril (TFT). Die maximale Elektronendichte für das schwerste F-Atom beträgt ca. $40 \text{ e}/\text{\AA}^3$. (Zur Numerierung der Atome vgl. Fig. 2.) In dieser sowie den folgenden Elektronendichtekarten werden volle Linien für positive Dichte, punktierte für Null und gestrichelte für negative Dichte verwendet.

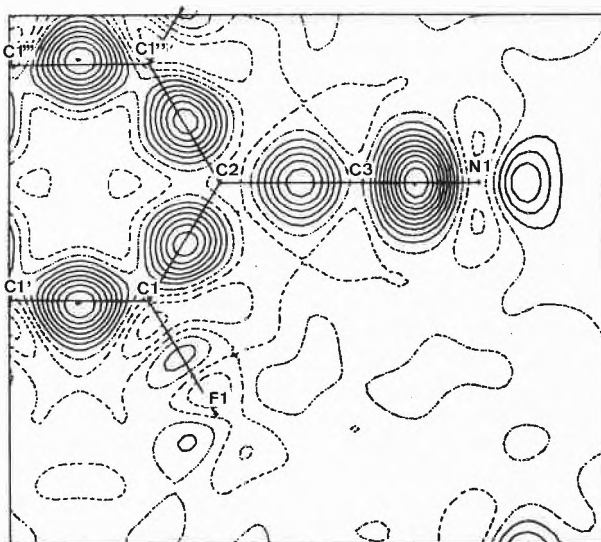


Fig. 2. Deformationsdichtekarte $\Delta\rho(r)$ für TFT in der Molekülebene. Die Konturen sind in Intervallen von $0.075 \text{ e}/\text{\AA}^3$ gezeichnet. Die höchste Dichte befindet sich in der C3-N1-Dreifachbindung (ca. $0.75 \text{ e}/\text{\AA}^3$), jene der C1-F1-Bindung ist sehr gering (ca. $0.1 \text{ e}/\text{\AA}^3$).

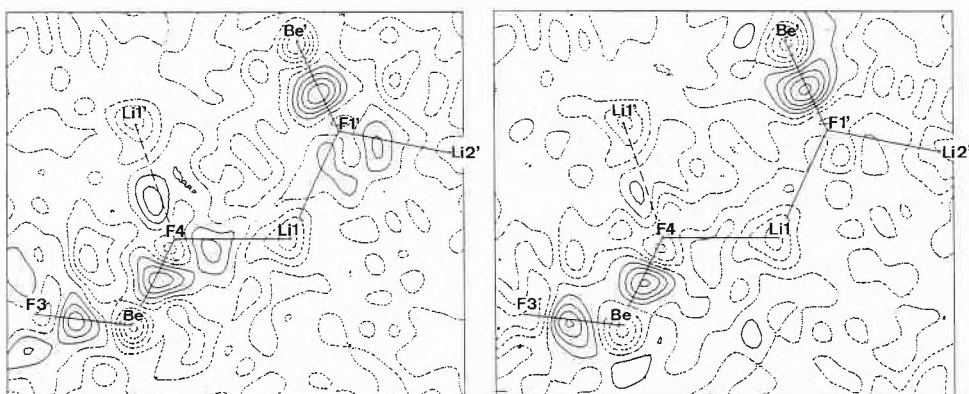


Fig. 3. Deformationsdichte für Li_2BeF_4 , ermittelt bei 81 K. Die Karte links basiert auf dem Neutralatom-Modell, jene rechts auf dem Ionen-Modell. Die Konturen sind in Intervallen von $0.045 \text{ e}/\text{\AA}^3$ gezeichnet. (Die entsprechenden Intervalle wurden in der Erstveröffentlichung^[6] irrtümlicherweise mit $0.015 \text{ e}/\text{\AA}^3$ statt $0.045 \text{ e}/\text{\AA}^3$ angegeben.)

zu messen. Für unsere Analyse von Li_2BeF_4 haben wir 22 Reflexe nach obigem Kriterium ausgewählt, genau gemessen und mit den berechneten Werten verglichen. Tabelle 1 zeigt klar, dass die beobachteten Intensitäten besser mit den Werten des Neutralatom-Modells übereinstimmen. (Die Ladungsdichte im Kristall muss selbstverständlich weder dem einen noch dem anderen Extrem entsprechen, siehe z. B. [6].)

2.2. Analyse der Molekülbewegung in Kristallen

Die Information, die aus routinemässigen Röntgen-Strukturanalysen gewonnen wird, entspricht grösstenteils einer rein statischen Beschreibung der Kristallstruktur. Die genaue Analyse kann jedoch auch zuverlässige Information über die mittlere quadratische Verschiebungsamplitude (U_{ij}) der individuellen Atome liefern. In vielen kristallographischen Publikationen sind die anisotropen Verschiebungsellipsoide qualitativ in Stereozeichnungen (ORTEP) festgehalten. (Zur genauen Definition der U_{ij} -Parameter und deren Verwendung bei der Analyse der Molekülbewegung in Kristallen siehe Ref. [7a].)

Alle Untersuchungen des dynamischen Verhaltens von Molekülen basieren auf einer sorgfältigen Analyse dieser anisotropen Verschiebungsparameter von einer oder mehreren Kristallstrukturen. Als wegweisende Arbeiten auf diesem Gebiet seien erwähnt: «Internal Molecular Motions in Crystals: The Estimation of Force Constants, Frequencies and Barriers from Diffraction Data – A Feasibility Study» von Trueblood und Dunitz [8], «From Crystal Statics towards Molecular Dynamics» von Dunitz [9].

3. Bestimmung von genauen Atomparametern: Das Problem der Auflösung

Die bestmögliche Auflösung, die wir vom Röntgen-Diffraktionsexperiment erwarten können, ist $\lambda/2$ (λ = Wellenlänge des Primärstrahls). Für die im allgemeinen verwendete $\text{MoK}\alpha$ -Strahlung ($\lambda = 0.7107 \text{ \AA}$) bedeutet das, dass wir strukturelle Details unterhalb 0.36 \AA nicht mehr unterscheiden können. In der Praxis wird diese Auflösungsgrenze (mit Mo-Strahlung) jedoch nicht erreicht. Dies ist erstens bedingt durch die Geometrie der üblichen Röntgen-Goniometer ($2\theta_{\text{max}} \approx 150^\circ$); zweitens nehmen die Intensitäten mit zunehmendem Betrag des Streuvektors oft so stark ab, dass sie sich nicht mehr signifikant vom Untergrund unterscheiden (infolge der Vibration der Atome und der räumlichen Ausdehnung der Elektronenwolken). Die meisten Röntgen-Strukturanalysen, die bei Raumtemperatur durchgeführt werden, begnügen sich mit «low-order»(lo)-Daten, die $S = 2 \sin \theta/\lambda = 1.3 \text{ \AA}^{-1}$ nicht übersteigen (S ist der Streuvektor, θ der Streuwinkel). Mit so begrenzter Auflösung ist es nicht möglich, sehr genaue Atomparameter zu erhalten, da diese durch die diffusen Valenzelektronen systematisch beeinflusst sind. Um die Positions- und Verschiebungsparameter genau zu bestimmen, gibt es zwei Möglichkeiten: Entweder wir führen eine kostspielige Neutronenbeugungsstudie durch, die uns X_i und U_{ij} der Atomkerne liefert, oder wir bestimmen diese aus genauen «high-order»(ho)-Röntgendaten ($S > 1.7 \text{ \AA}^{-1}$), wo der Streubeitrag der Valenzelektronen praktisch vernachlässigt werden kann.

Dazu ein Beispiel: Für TFT, gemessen bei 98 K, haben wir den Effekt auf X_i und U_{ij} untersucht, wenn nur lo-Daten ($S < 1.30 \text{ \AA}^{-1}$) oder ho-Daten ($S > 1.70$

\AA^{-1}) oder alle Daten für die («least-squares»)-Verfeinerung verwendet werden [10]. Fig. 4 zeigt systematische Unterschiede in den interatomaren Abständen von mehr als 0.01 \AA (oder mehreren Standardabweichungen) zwischen den drei Verfeinerungen. In der lo-Verfeinerung sind die C(1)-F- und die C(2)-C(3)-Bindungen zu lang, die C(3)-N-Bindung ist jedoch zu kurz verglichen mit den ho-Werten; in der lo-Verfeinerung werden die Atome C(3) und N(1) in die Richtung der Deformationsdichte der Dreifachbindung gezogen (siehe Fig. 2). Die Verfeinerung, welche alle Reflexe bis $S = 2.30 \text{ \AA}^{-1}$ (all) enthält, führt zu Abständen, die ungefähr zwischen den lo- und ho-Werten liegen. Bei Raumtemperatur-Daten und niedriger Auflösung können Abweichungen vom «wahren» Wert noch wesentlich grösser ausfallen [11]. (Für eine detaillierte Analyse der U_{ij} -Parameter siehe [10].)

Der Effekt ist besonders ausgeprägt für leichte Atome. Dies ist auch der Grund, warum X-H-Bindungslängen, bestimmt aus der lo-Röntgenbeugung, um ca. 0.1 \AA kürzer sind als entsprechende Atomabstände aus der Neutronenbeugung. Bei

Tabelle 1. Intensitätsvergleich der 22 sehr genau gemessenen «low-order»-Reflexe ($I(\text{obs.})$) von Li_2BeF_4 mit den berechneten Werten des Neutralatom-Modells ($I(\text{calc.})_{\text{neutral}}$) und des Ionen-Modells ($I(\text{calc.})_{\text{ionisch}}$). Die gemessenen Intensitäten stimmen viel besser mit den Werten des Neutralatom-Modells überein.

<i>h</i>	<i>k</i>	<i>l</i>	$\frac{\sin \theta}{\lambda}$	<i>I</i> (obs.)	<i>I</i> (calc.) Neutral	ΔI	<i>I</i> (calc.) Ionisch	ΔI
1	0	1	0.071	977	933	44	920	57
1	1	0	0.075	91 095	90 928	167	93 124	-2 029
2	0	-1	0.104	720	748	-28	546	174
1	0	-2	0.121	46 337	46 331	6	41 221	5 116
1	2	-1	0.128	77 364	77 501	-137	67 563	9 801
2	1	1	0.128	54 495	54 252	243	47 929	6 566
2	0	2	0.142	10 028	9 777	251	9 108	920
2	1	-2	0.161	13 887	13 636	251	12 461	1 426
1	2	2	0.161	13 557	13 461	-96	11 938	1 619
3	1	-1	0.167	594	620	-26	367	227
1	3	1	0.167	10 972	10 947	25	9 622	1 350
0	0	3	0.169	615	489	126	551	64
4	0	1	0.183	8 840	8 441	399	8 912	-72
3	1	2	0.193	177	180	-3	158	19
1	3	-2	0.193	80	76	4	52	28
3	2	1	0.198	3 184	3 043	141	3 304	-120
2	3	-1	0.198	821	779	42	752	69
4	0	-2	0.207	175	161	14	54	121
2	3	2	0.220	11 099	10 774	325	11 809	-710
4	2	-1	0.237	2 805	2 729	76	2 949	-144
2	4	1	0.237	146	176	-30	257	-111
2	0	-4	0.241	322	287	35	268	52

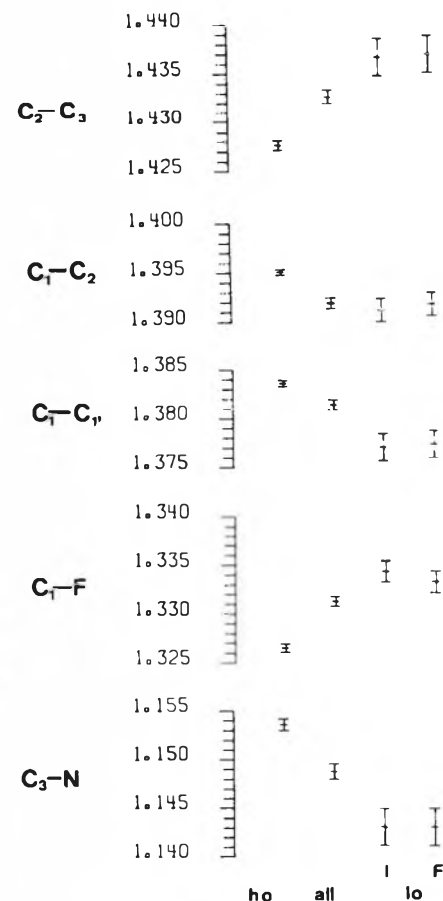


Fig. 4. Vergleich der interatomaren Abstände für das TFT-Molekül (98 K). Die Abstände wurden aus vier «least-squares»-Verfeinerungen ermittelt: (ho) «high-order»-Daten, $S = 2 \sin \theta/\lambda > 1.7 \text{ \AA}^{-1}$; (all) alle Daten, $0 < S < 2.3 \text{ \AA}^{-1}$; (lo) «low-order»-Daten, $S < 1.3 \text{ \AA}^{-1}$, I für Verfeinerung mit Intensitäten, F für Verfeinerung mit den Strukturamplituden [10].

günstigen Bedingungen, d. h. wenige und leichte Atome in der Elementarzelle, kleine atomare Verschiebungsparameter und hohe Auflösung des Röntgen-Experiments, lassen sich jedoch auch die H-Positionsparameter recht genau bestimmen. Erstmals demonstriert wurde dies in der Strukturanalyse von 1,2-Diformylhydrazin ($C_2H_4N_2O_2$) bei 85 K, in welcher die C-H- und N-H-Abstände innerhalb von ca. 0.02 Å mit dem Erwartungswert übereinstimmen^[12].

4. Zum Ablauf der Röntgen-Strukturanalyse

4.1. Züchten eines geordneten Einkristalls

Die Kristallqualität entscheidet vielfach über Erfolg oder Misserfolg der genauen Röntgen-Strukturanalyse. Die Herstellung eines brauchbaren Einkristalls kann in gewissen Fällen allerdings viel schwieriger und zeitraubender sein als die Strukturanalyse selber. Das folgende, interessante Beispiel mag dies verdeutlichen.

Ferrocen ($C_{10}H_{10}Fe$) kristallisiert bei Raumtemperatur stets *ungeordnet* in der monoklinen Raumgruppe $P2_1/a$ ($Z = 2$). Das molekulare Symmetriezentrum, bedingt durch diese Raumgruppe, ist jedoch nur statistischer Natur und *simuliert* eine gestaffelte Anordnung der beiden C_5H_5 -Ringe (Fig. 5)^[13]. Mit andern Worten, die in vielen Lehrbüchern abgebildete Struktur von Bis(η^5 -cyclopentadienyl)eisen mit gestaffelten Ringen ist nicht korrekt.

Kühlt man einen Ferrocen-Kristall auf eine Temperatur unterhalb 164 K ab, so entsteht eine neue, trikline Phase. Der transformierte Kristall ist allerdings *verzwillingt* und *ungeordnet* und deshalb *unbrauchbar* für eine genaue Strukturanalyse. Durch Sublimation einer kleinen Menge Ferrocen in einer feinen Glaskapillare konnte jedoch ein *geordneter* Einkristall – unterhalb von 164 K – direkt auf dem Diffraktometer gezüchtet und anschliessend ohne aufzuwärmen vermessen werden^[14]. In der neuen, *geordneten* Tiefemperaturphase (Raumgruppe $F\bar{1}$, $Z = 16$) mit zwei Molekülen in der asymmetrischen Einheit sind die C_5H_5 -Ringe *beinahe ekliptisch angeordnet* (Fig. 6). Aufgrund dieser geordneten Struktur lässt sich die Unordnung der monoklinen Hochtemperaturphase erklären: Sie entspricht in erster Näherung der Überlagerung von *zwei Molekülen* mit *fast ekliptisch angeordneten* C_5H_5 -Ringen.

Bei noch tieferer Temperatur (unterhalb ca. 110 K) konnte auch die dritte, orthorhombische Phase von Ferrocen kristallisiert werden^[15]. Die wiederum geordnete Struktur, gemessen bei 98 K, ist isomorph mit Ruthenocen^[16] und stabil bis ungefähr 250 K. Die C_5H_5 -Ringe sind hier *exakt ekliptisch* angeordnet.

Es versteht sich von selbst, dass diese Art von Tieftemperaturkristallisation extrem schwierig, zeitraubend und frustrierend sein kann.

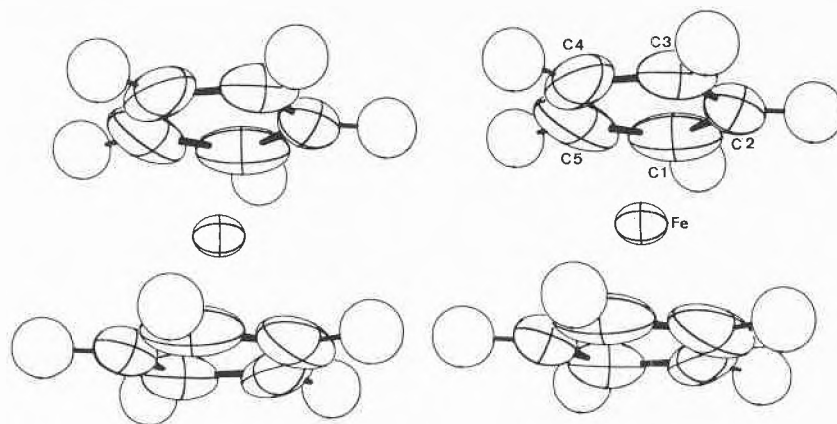


Fig. 5. Ungeordnete Struktur von Ferrocen – mit gestaffelter Anordnung der C_5H_5 -Ringe – bestimmt aus den Raumtemperaturdaten. Das molekulare Symmetriezentrum ist nur statistischer Natur. Die grossen Verschiebungsellipsoide, z. B. am C1- und am C5-Atom, sind teilweise auf die statische Unordnung dieser Struktur zurückzuführen.

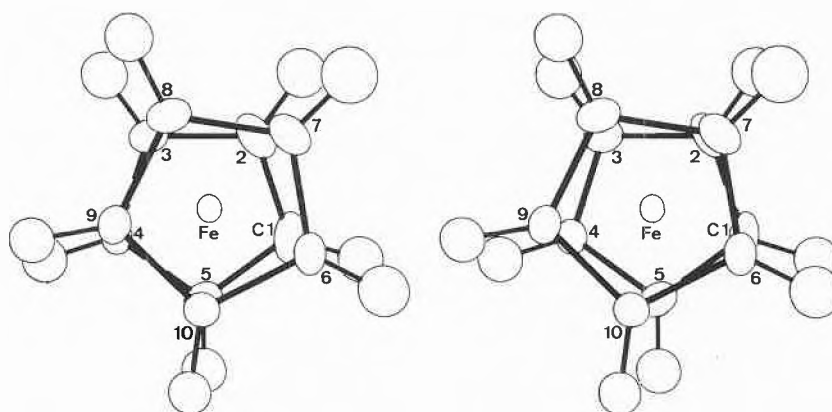


Fig. 6. Geordnete Struktur von Ferrocen – mit fast ekliptisch angeordneten C_5H_5 -Ringen – bestimmt aus den Einkristalldaten bei 100 K.

4.2. Messen der Reflexintensitäten

Das Beugungsbild, welches beim Belichten eines Einkristalls mit monochromatischer Röntgenstrahlung produziert wird, kann auf verschiedene Arten registriert werden^[7a]. Genaue Messungen der relativen, integrierten Reflexintensitäten werden heute jedoch vorwiegend mit einem automatischen Vierkreis-Diffraktometer durchgeführt. Fig. 7a zeigt die Achsenbezeichnung und Geometrie eines solchen Diffraktometers (Euler-Winkel-Geometrie). Mit den Kreisen ϕ und χ wird der Kristall so orientiert, dass irgendein reziproker Gitterpunkt (r.l.p.) in die Äquatorebene und nahe an die Oberfläche der Ewald-Kugel zu liegen kommt. Mit dem ω -Kreis rotiert man diesen Gitterpunkt durch die Oberfläche der Ewald-Kugel, und mit dem θ -Kreis wird der Zähler positioniert, um die gestreute Intensität zu messen. In Fig. 7b befindet sich der Kristall

im Zentrum der Ewald-Kugel, S_0 ist ein Einheitsvektor entlang des Primärstrahls, S_1 ist ein Einheitsvektor entlang des gebeugten Strahls eines Reflexes. Die Bedingung für die Beobachtung der Röntgenbeugung (Braggsches Gesetz) ist

$$\lambda = 2d \sin \theta \tag{1}$$

Falls diese Bedingung für einen reziproken Gitterpunkt erfüllt ist, so steht $S = S_1 - S_0$ senkrecht auf der reflektierenden Netzebene, und es gilt

$$S = S_1 - S_0 = H = \frac{1}{d^*} = 2 \sin \theta / \lambda \tag{2}$$

S ist der Streuvektor, H der Vektor eines r.l.p. (hkl), d^* der reziproke Abstand der Netzebenen im Kristall, θ der Beugungs- (Bragg-) Winkel, λ die Wellenlänge des Röntgenstrahls.

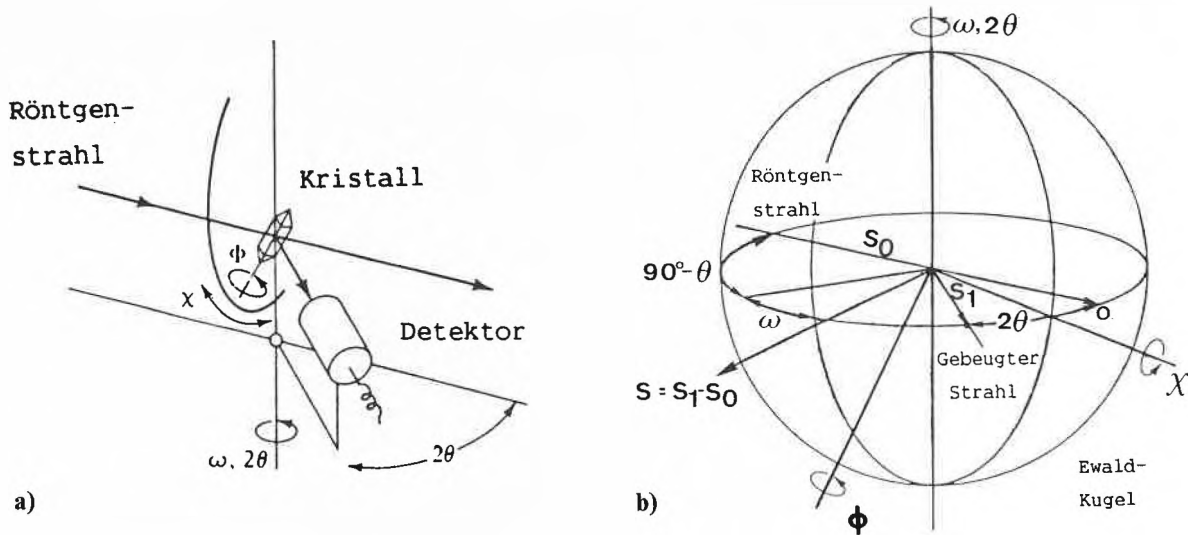


Fig. 7. Achsenbezeichnung und Geometrie für ein Vierkreis-Diffraktometer (Euler-Winkel-Geometrie): (a) Relative Anordnung der Hauptkomponenten (nach Azároff, 1968). (b) Ewald-Kugel mit dem Kristall im Zentrum (nach Young^[34a]); S_0 ist ein Einheitsvektor entlang des Primärstrahls, S_1 ist ein Einheitsvektor entlang des gebeugten Strahls eines Reflexes. Falls das Braggsche Gesetz für einen Reflex (hkl) erfüllt ist, steht $S = S_1 - S_0$ senkrecht auf der reflektierenden Netzebene.

4.3. Ermittlung der beobachteten Strukturamplituden

Die total integrierte Reflexintensität $I_{meas}(H)$ für einen Kristall in einem homogenen Strahl ist gegeben durch^[17]

$$I_{meas}(H) = I_{Bragg}(H) \cdot A(1 + \alpha) + \sum_m p_m I_{Bragg}(H_m) + \text{Untergrund} \quad (3)$$

$$I_{Bragg}(H) = \mathcal{J}_0 \cdot v \cdot Q(H) \cdot y \quad (4)$$

$$Q(H) = \frac{a^2 \lambda^3}{V^2} \cdot \frac{P}{\sin 2\theta} \cdot F^2(H) \quad (5)$$

H : Vektor eines r.l.p.; \mathcal{J}_0 : Intensität des Primärstrahls pro Einheitsfläche; $I_{Bragg}(H)$: integrierte gestreute Intensität für einen Reflex (H) (nur elastische Streuung); $I_{meas}(H)$: total integrierte Intensität; A : Transmissionskoeffizient (Absorption); α : TDS-Korrektur; $p_m I_{Bragg}(H_m)$: Beitrag durch Umweganregung eines Reflexes H_m (p_m kann positiv oder negativ sein); $Q(H)$: integrales Reflexionsvermögen pro Volumen des Kristalls; v : Volumen des Kristalls; y : Extinktionsfaktor; $a = e^2/mc^2 = 0.2818 \cdot 10^{-12}$ cm für Röntgenstrahlen; λ : Wellenlänge; V : Volumen der Einheitszelle; P : Polarisationsfaktor; θ : Bragg-Winkel, $1/\sin 2\theta = L$: Lorentz-Faktor; $F(H)$: Strukturfaktor.

Um die effektive Bragg-Intensität zu ermitteln, müssen wir den diffusen Untergrund (B) von I_{meas} subtrahieren (Gleichung (3)) und für verschiedene systematische Fehler korrigieren, wie Absorption, Umweganregung, Extinktion, zu kleiner Scan, thermisch-diffuse Streuung (TDS), Strahlenschäden, etc. Nach allen diesen Korrekturen können wir schreiben:

$$I_{Bragg}(H) = K(L \cdot P) F^2(H) \quad (6)$$

oder

$$F^2(H) = K^{-1}(L \cdot P)^{-1} I_{Bragg}(H) \quad (7)$$

Die einzigen Faktoren in Gleichung (7), welche von Reflex zu Reflex variieren, sind L , P und F^2 ; die ersten beiden können leicht berechnet werden, und der dritte ist das Quadrat des Strukturfaktors, dessen Wert wir für jeden einzelnen Reflex messen wollen. K ist ein Skalenfaktor. Für Routineanalysen wird meist auf die Korrektur von systematischen Fehlern verzichtet und für I_{Bragg} wird die Netto-Intensität $I_{net} = I_{meas} - B$ eingesetzt.

4.4. Lösen der Struktur

Um die Elektronendichte rekonstruieren zu können, brauchen wir nicht nur den Betrag der gemessenen Strukturamplituden $F(H)$, sondern auch deren relative Phase $\alpha(H)$. Da diese Phasen im allgemeinen nicht experimentell ermittelt werden können, müssen sie durch mathematische Verfahren zurückgewonnen werden. Dies geschieht in den meisten Fällen durch Anwendung der sogenannten direkten Methoden, ein Verfahren, welches die Struktur – zumindest für kleinere Moleküle – fast automatisch ermittelt^[7a]. Für ihre Pionierleistungen auf dem Gebiet der direkten Methoden wurden Herbert A. Hauptman und Jerome Karle mit dem Nobel-Preis für Chemie 1985 ausgezeichnet^[7b].

4.5. Verfeinerung der Strukturparameter

Normalerweise wird das Strukturmodell beschrieben durch einen Satz von Atompositionen (X_i), den Atomtypen, welche diese Positionen besetzen, und entspre-

chenden Verschiebungsparametern (U_{ij}), die der Vibration dieser Atome Rechnung tragen. Die noch relativ ungenauen Strukturparameter aus der Fourier-Synthese werden schliesslich durch Anwendung von «least-squares»-Methoden verfeinert, d. h. man versucht, zwischen der vorgeschlagenen Struktur und den beobachteten Röntgen-Daten eine optimale Übereinstimmung zu erreichen. Am Ende einer Verfeinerung wird ein Zuverlässigkeits-Index berechnet, bekannt als R -Faktor:

$$R = \frac{\sum ||K F_o| - |F_c||}{\sum |K F_o|} \quad (8)$$

F_o und F_c sind die beobachteten bzw. berechneten Strukturamplituden, K ist ein Skalenfaktor.

Ein guter R -Faktor bedeutet allerdings nicht unbedingt, dass die Strukturparameter sehr genau sind. Ein besseres Kriterium für die Genauigkeit sind die berechneten Standardabweichungen der einzelnen Strukturparameter; allerdings muss man die Zuverlässigkeit dieser Werte ebenfalls relativieren (vgl. Abschnitt 3).

Zur Einführung in die Methoden der Röntgen-Strukturanalyse sei hier auf die Monographie «Crystal Structure Analysis» von Glusker und Trueblood verwiesen^[18].

5. Systematische Fehler der gemessenen Röntgenintensitäten

Die kinematische Beugungstheorie bildet die Grundlage für fast alle Röntgen-Diffraktionsexperimente seit 1912. Ein wesentlicher Nachteil dieser Theorie besteht darin, dass der Energieverlust des Primärstrahls beim Streuprozess durch den Kristall ignoriert wird. Mit anderen Worten: Alle Energie, welche im gebeugten Strahl

enthalten ist, wird zum unmodifizierten Primärstrahl addiert. In der Quantensprache stellt die kinematische Theorie die einfache Kollision zwischen Photon und Kristall dar. Sie ist im Prinzip nur anwendbar für den Grenzfall des sehr kleinen Kristalls und in modifizierter Form für den des ideal imperfekten Kristalls. Im Gegensatz dazu berücksichtigt die dynamische Beugungstheorie die Mehrfachkollision im Kristall, d.h. den dynamischen Energieaustausch zwischen dem Primär- und dem mehrfach gebeugten Strahl^[19]. Der Anwendungsbereich dieser Theorie ist in der Praxis allerdings auf den (perfekten) Idealkristall beschränkt. Systematische Fehler wie Absorption, Extinktion oder Umweganregung sind im wesentlichen auf die Unzulänglichkeit der kinematischen Theorie zurückzuführen.

5.1. Abschätzen der Kristallqualität

Die sorgfältige Auswahl des Einkristalls ist von grösster Bedeutung, wenn Röntgen-Daten von hoher Qualität erreicht werden sollen. Der «ideale» Kristall für die Datensammlung sollte auf der molekularen (atomaren) Ebene so rein sein wie möglich, nicht verzwilligt, optimal in Grösse und Form, und zudem sollte er eine homogene Mosaikverteilung aufweisen. Mit einem sphärischen Kristall lassen sich Fehler reduzieren, die durch den inhomogenen Querschnitt des Primärstrahls verursacht werden. Darüber hinaus kann die photoelektrische Absorption für sphärische Kristalle mit bekanntem Radius einfach berechnet werden*).

Hinsichtlich der Approximationen der kinematischen Theorie sollte der Kristall so klein wie möglich sein, um Absorption, Umweganregung und Extinktionsfehler zu reduzieren. Wenn aber Hochauflösungsdaten erwünscht sind ($S > 1.7 \text{ \AA}^{-1}$), muss der Kristall gross genug sein (typische lineare Abmessungen ca. 0.3 bis 0.5 mm), damit die Reflexintensitäten bei hohen Beugungswinkeln überhaupt registriert werden können. Da die Vibration der Atome bei Raumtemperatur für die meisten weichen molekularen Verbindungen gross ist, müssen genaue Intensitätsmessungen bei tiefer Temperatur (ca. 80 bis 100 K) durchgeführt werden. Solche Tieftemperaturmessungen sind nicht trivial und verlangen eine besondere experimentelle Sorgfalt, damit die Genauigkeit der Daten nicht zusätzlich beeinträchtigt wird.

*) Die Vernachlässigung der Absorptionskorrektur für sphärische, absorbierende Kristalle führt im wesentlichen zu einem zu kleinen mittleren Temperaturfaktor. Für einen Kristall mit ungleichen Abmessungen (z. B. ein Kristallplättchen) kann der Absorptionsfehler zu einer zusätzlichen Anisotropie der atomaren Verschiebungsparameter führen. Methoden zur Absorptionskorrektur wurden von Walker und Stuart zusammenfassend beschrieben^[20].

5.2. Extinktion

Extinktion ist ein Hauptproblem bei der exakten Röntgen-Strukturanalyse. Sie mindert insbesondere die Genauigkeit der starken Reflexe, da diese den grössten Energieanteil vom einfallenden Primär-

strahl wegstreuen. In der kinematischen Approximation ist die gebeugte Intensität von einem ideal imperfekten Kristall proportional zu $F^2(H)$. Für (perfekte) Idealkristalle ist sie jedoch proportional zu $F(H)$, entsprechend der dynamischen

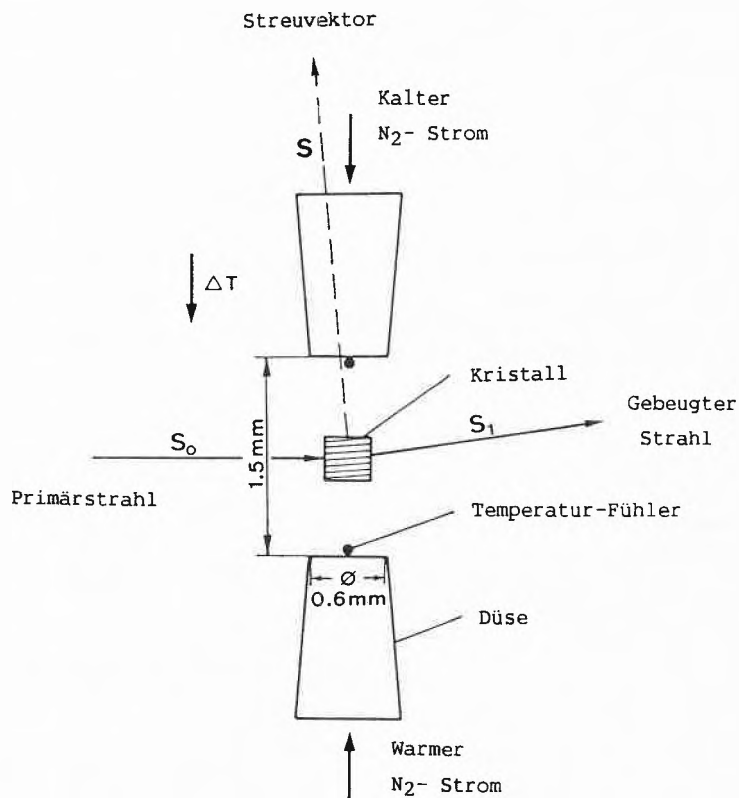


Fig. 8. Schematische Darstellung einer Vorrichtung zur Erzeugung eines Temperaturgradienten am Kristall. Der Gradient muss in der Ebene von S_1 und S_0 und senkrecht zu S_0 auf den Kristall einwirken. Die mittlere Temperatur am Kristall wurde bei ca. 293 K konstant gehalten.

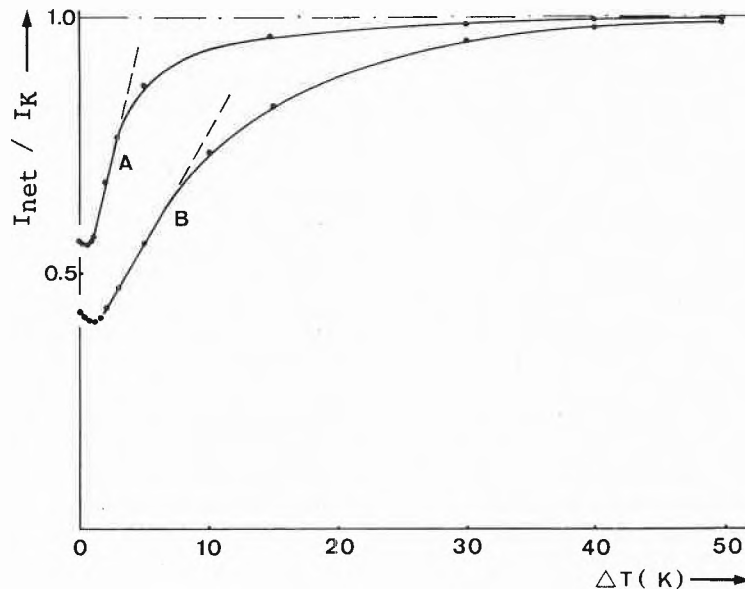


Fig. 9. Annäherung der integrierten Intensität I_{net} des starken (1,0,0)-Reflexes an die erwartete kinematische Intensität $I_k(1,0,0)$ mit zunehmender Temperaturdifferenz ΔT am Kristall von $C_{12}H_{24}O_6 \cdot KNCS$: Kurve A für $Mo_{K\alpha}$ -Strahlung, Kurve B für $Cu_{K\alpha}$ -Strahlung. Beim Entfernen des Temperaturgradienten ist die Intensität vom Ausgangszustand ($\Delta T = 0$) nicht zu unterscheiden.

Theorie. Für reale Kristalle kann die beobachtete Intensität zwischen den zwei Extremen liegen.

Die Abweichung von gemessenem und kinematisch berechnetem integralem Reflexionsvermögen bezeichnet man als Extinktion. Darwins^[21] erste Behandlung von Extinktion basierte auf dem Mosaik-Kristallmodell und führte zur Unterscheidung zwischen «Primär»- und «Sekundär»-Extinktion. Primärestinktion beruht auf der Schwächung des einfallenden Strahls beim Durchdringen einer kohärent streuenden Domäne (Mosaikblock). Primärestinktion ist umgekehrt proportional zu λ und $F(H)$ und wird erst signifikant, wenn die perfekten Kristalldomänen eine kritische Grösse, die sogenannte Primärestinktionslänge erreichen. Sind die Domänen kleiner als ca. 10^{-5} cm, so kann Primärestinktion vernachlässigt werden. Trotzdem kann ein einfallender Strahl geschwächt werden, und zwar als Folge der parallelen Orientierung der kleinen, perfekten Domänen. Diese Art von Intensitätsverlust wird Sekundärestinktion genannt. Sie ist um so grösser, je dicker der Kristall und je besser die Domänen untereinander ausgerichtet sind. Darwins Extinktionstheorie ist inzwischen wesentlich verbessert und in die «least-squares»-Verfeinerung von Kristallstrukturen integriert worden (siehe z. B. die Beiträge von Zachariasen^[22], Bekker und Coppens^[23]). Die neueren Extinktionsmodelle sind zwar erfolgreich, trotzdem ist die kinematische Behandlung des Problems, d. h. die Unterscheidung zwischen Primär- und Sekundärestinktion (oder zwischen kohärenter und inkohärenter Streuung) nach wie vor mangelhaft. Kato^[24] postuliert, dass eine wellenoptische Behandlung des Problems der kinematischen vorgezogen werden sollte, wenn die mittlere räumliche Korrelationslänge im Kristall grösser ist als eine kritische Distanz Λ (vergleichbar mit der Primärestinktionslänge).

Die berechneten Extinktionskorrekturen, insbesondere für sehr starke Reflexe, sind oft mit grosser Unsicherheit behaftet. In gewissen Fällen ist es jedoch möglich, die kinematischen Intensitäten experimentell zu bestimmen. So kann die Intensität eines Reflexes als Funktion der Kristalldicke q gemessen und für den Wert $q = 0$ extrapoliert werden^[25]. Oder man misst die Reflexintensität als Funktion der Wellenlänge λ und extrapoliert daraus den Wert für $\lambda = 0$ ^[26]. Beide Methoden können zu zuverlässigen Resultaten führen, falls Primärestinktion vernachlässigt werden kann.

Bei einer anderen Methode werden elastische Spannungen im Kristall erzeugt, um dadurch die Kristallperfektion zu reduzieren. Den Zusammenhang zwischen einer graduellen elastischen Änderung der Kristallperfektion und dem Extinktionsverhalten haben wir für einen Kristall der Additionsverbindung $C_{12}H_{24}O_6 \cdot KNCS$ untersucht^[27]. In diesem Experiment wurde ein Einkristall einem Temperaturgradienten

ausgesetzt (Fig. 8). Fig. 9 zeigt, dass die integrierte Intensität des starken (1,0,0)-Reflexes ($F_c = 63.7$) mit zunehmendem Temperaturgradienten drastisch erhöht, die Extinktion also verringert wird. In der Tat erreicht die integrierte Intensität bei einer Temperaturdifferenz $\Delta T \approx 50K$, gemessen in der Nähe der beiden gegenüberliegenden Kristallflächen, fast den erwarteten kinematischen Wert I_k für $MoK\alpha$ -Strahlung (Kurve A) und für $CuK\alpha$ -Strahlung (Kurve B). Aus Fig. 10 geht hervor, dass der Temperaturgradient nicht nur einen Intensitätszuwachs, sondern auch eine Verbreiterung des Reflexprofils bewirkt. Bis zu einem Grenzwert sind beide Effekte reversibel, d. h. nach Entfernen des Temperaturgradienten sind sowohl die integrierte Intensität als auch das Reflexprofil vom Originalzustand nicht zu unterscheiden. Die Intensitätszunahme kann wie folgt interpretiert werden: Wenn der Kristall einem Temperaturgradienten ausgesetzt ist, werden die Netzebenen senkrecht zum Gradienten infolge der ungleichen thermischen Ausdehnung in verschiedenen Kristallregionen gekrümmt (Fig. 11). Wir können annehmen, dass diese Gitterdeformationen die exakte Phasenbeziehung zwischen den verschiedenen Kristallregionen (eine Voraussetzung für Primärestinktion) zerstört. Im Sinne des allgemeineren Formalismus von Kato^[24] wäre die Intensitätszunahme eine Folge der Verkleinerung der mittleren räumlichen Korrelationslänge im Kristall.

5.3. Umweganregung

Umweganregung oder Mehrfachbeugung^[28] verschlechtert besonders die Ge-

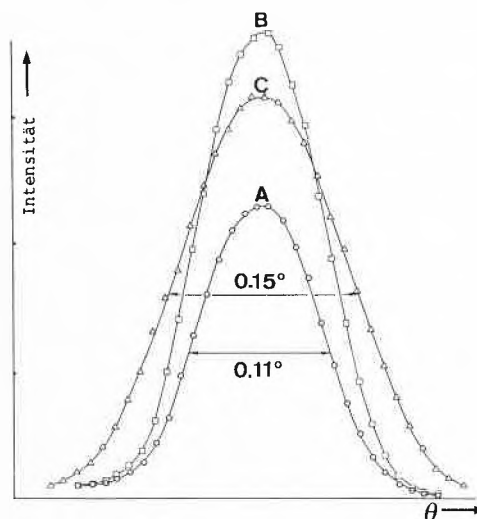


Fig. 10. Intensitätszunahme und Profilverbreiterung des (1,0,0)-Reflexes (vgl. Fig. 9) mit zunehmender Temperaturdifferenz: Für A ist $\Delta T = 0$, für B ≈ 5 K und für C ≈ 50 K. Mit $\Delta T \approx 50$ K beträgt der Extinktionsfehler weniger als 2%. Beim Entfernen des Temperaturgradienten ist sowohl die integrierte Intensität als auch das Reflexprofil vom Ausgangszustand nicht zu unterscheiden. Das Experiment kann beliebig oft wiederholt werden.

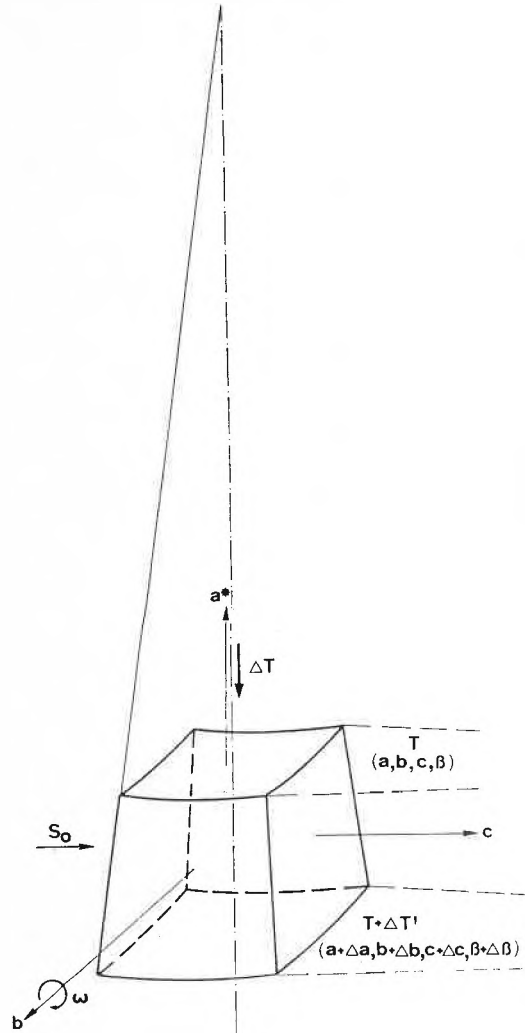


Fig. 11. Schematische Darstellung der Kristalldeformation bei Induzierung eines Temperaturgradienten senkrecht zu S_0 und der Kristallachse b. Die Krümmung der Netzebenen zerstört die exakte Phasenbeziehung zwischen den verschiedenen Kristallregionen, was zu einer drastischen Reduktion der Extinktion führt.

naugigkeit der schwachen lo-Reflexe. Wenn zwei reziproke Gitterpunkte die Oberfläche der Ewald-Kugel gleichzeitig berühren, kann Intensität vom stärkeren Reflex in Richtung des schwächeren Reflexes gebeugt werden, wie dies in Fig. 12 schematisch dargestellt ist. Wir nehmen an, die Ebenen H_1 und H_2 seien in bezug auf den Primärstrahl so orientiert, dass das Bragg'sche Gesetz für beide Ebenen erfüllt ist.

$$H_1 = \frac{S_1 - S_0}{\lambda} \tag{9}$$

$$H_2 = \frac{S_2 - S_0}{\lambda} \tag{10}$$

S_1 und S_2 sind Einheitsvektoren entlang der beiden gebeugten Strahlen, S_0 ist entlang des einfallenden Strahls gerichtet. Subtrahiert man Gleichung (10) von (9), so erhält man

$$H_1 - H_2 = \frac{S_1 - S_2}{\lambda} \tag{11}$$

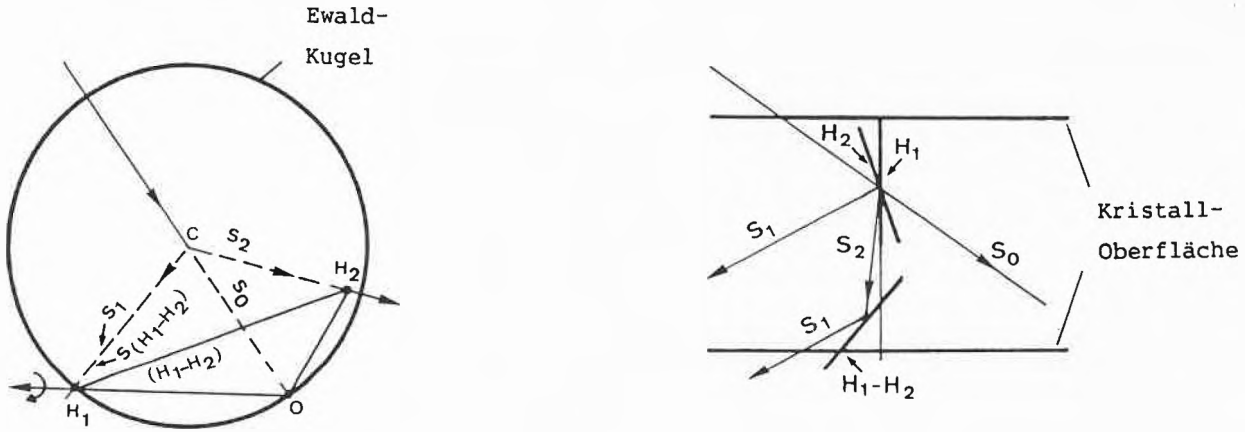


Fig. 12. Schematische Darstellung der Umweganregung (nach Post, 1979). Links: Die Ebenen H_1 und H_2 sind in bezug auf den Primärstrahl so orientiert, dass das Braggsche Gesetz für beide erfüllt ist. Der von der Ebene H_2 gebeugte Strahl (S_2) agiert wie ein «Primärstrahl», welcher durch die Ebene $H_1 - H_2$ nochmals gebeugt wird, und zwar in Richtung von S_1 . Daher enthält die am Detektor gemessene integrierte Intensität nicht nur den gewünschten H_1 -Reflex, sondern auch den diesem überlagerten $(H_1 - H_2)$ -Reflex. – Rechts: Veranschaulichung von Umweganregung innerhalb des Kristalls.

Der gebeugte Strahl von H_2 agiert nun wie ein «Primärstrahl», welcher nochmals durch die Ebene $H_1 - H_2$ in die Richtung von H_1 gebeugt wird. Daher enthält die am Detektor gemessene integrierte Intensität nebst dem H_1 -Reflex die Intensität des überlagerten $(H_1 - H_2)$ -Reflexes. Ähnlich kann der $(H_2 - H_1)$ -Reflex, welcher durch Doppelbeugung von S_1 entsteht, dem H_2 -Reflex überlagert sein. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Umweganregung wird um so höher, je grösser die Ewald-Kugel, je dicker deren Oberfläche und je grösser die Einheitszelle ist. Umweganregung wird auch öfter auftreten, wenn ein Kristall mit einer Symmetrieachse parallel zur ϕ -Achse eines Vierkreis-Diffraktometers orientiert ist^[29]. Die zusätzliche Reflexintensität, die durch Umweganregung erzeugt wird, hängt vom Streuvermögen der involvierten Ebenen ab, von der Kristallperfektion und anderen Faktoren^[30]. Umweganregung kann beobachtet werden, wenn ein Kristall um den Beugungsvektor H_1 rotiert und die Intensität bei verschiedenen (ψ)-Winkeln gemessen wird. Fig. 13 zeigt das Intensitätsprofil für drei sehr schwache, symmetrieäquivalente «low-order»-Reflexe eines Li_2BeF_4 -Kristalls (Raumgruppe $R\bar{3}$, $\text{Mo}_{K\alpha}$ -Strahlung, $T = 81\text{K}$)^[6]. Die Intensitätsfluktuationen, verursacht durch Umweganregung, treten als scharfe Spitzen auf, welche zwischen einem kleinen Betrag und mehreren hundert Prozent variieren. Wenn man den Mittelwert nur aus den individuell gemessenen Intensitäten innerhalb der eingezeichneten flachen Region des Profils berechnet, so ist die interne Übereinstimmung zwischen symmetrieäquivalenten Reflexen besser als 1%.

Um Umweganregung zu reduzieren, sollte der Kristall nicht parallel zu einer Rotationsachse des Diffraktometers orientiert werden. Jeder Reflex muss bei verschiedenen ψ -Winkeln oder in verschiede-

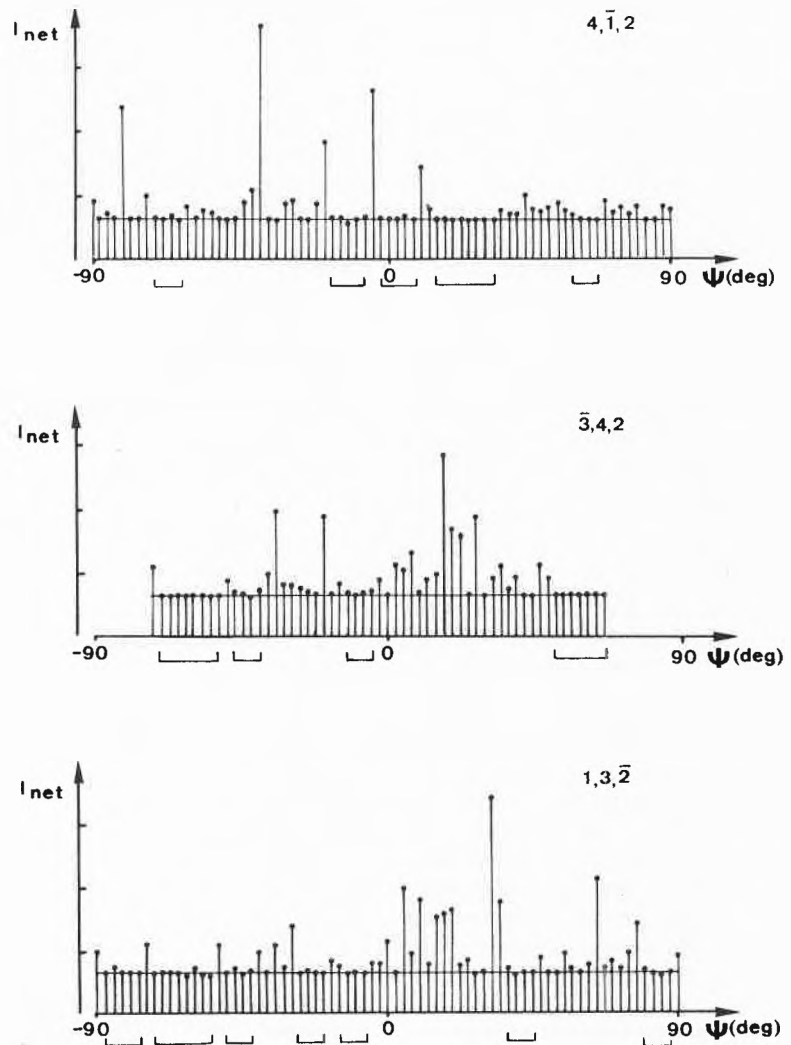


Fig. 13. Azimut-Intensitätsprofil für drei symmetrieäquivalente, schwache lo-Reflexe, gemessen an einem Li_2BeF_4 -Kristall ($\text{Mo}_{K\alpha}$ -Strahlung, $T = 81\text{K}$). Im Azimut-Scan wird der Kristall um H_1 gedreht. Dadurch kommen zusätzliche Gitterpunkte (z. B. H_2 in Fig. 12) nach und nach in die Reflexionsposition, so dass wiederholt Umweganregung auftreten kann. Die durch Umweganregung verursachten Intensitätsfluktuationen sind als scharfe Spitzen zu erkennen. Bleibt die Mittelung der individuell gemessenen Intensitäten auf die eingezeichnete flache Region beschränkt, so ist die Übereinstimmung zwischen den drei Reflexen besser als 1%.

nen symmetrieäquivalenten Positionen gemessen werden. Beim Überprüfen der gemessenen Daten können durch Umweganregung «verunreinigte» Intensitäten grössenteils entdeckt und eliminiert werden. Es gibt auch Methoden zur Berechnung von Kristallorientierungen, bei denen grosse Beiträge von Umweganregung vermieden werden^[31].

5.4. Effektive Integration der Intensitäten

Die beiden gebräuchlichsten «Scan»-Arten zur Messung der integrierten Reflexintensitäten auf einem Vierkreis-Diffraktometer sind in Fig. 14 dargestellt. Im ω -Scan wird der Reflex in kleinen Schritten durch die Oberfläche der Ewald-Kugel bewegt, die gestreute Intensität durch einen stationären Szintillationszähler registriert.

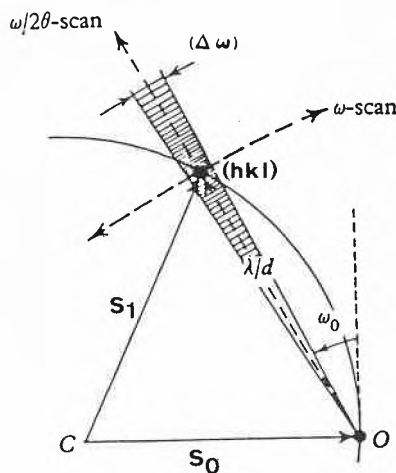


Fig. 14. Schematische Darstellung des ω - und $\phi/2\theta$ -Scans (nach Alexander und Smith, 1962). Die Grösse des Scan-Winkels $\Delta\omega$ ist abhängig von der Dispersion des Primärstrahls, dessen Divergenz, der Grösse des Kristalls und dessen Mosaikverteilung.

Im $\omega/2\theta$ -Scan rotieren beide Kreise konzentrisch, wobei die Winkelgeschwindigkeit von 2θ doppelt so gross ist wie jene von ω . Die Grösse des Scan-Winkels und die Form des Intensitätsprofils (Fig. 14 und 15) sind abhängig von der Dispersion des Primärstrahls (τ_x), dessen Divergenz (τ_x), der Grösse des Kristalls (τ_c) und dessen Mosaikverteilung (τ_m). In Wirklichkeit kann man das Intensitätsprofil als Konvolution dieser vier Komponenten betrachten^[32]. Der minimale Scan-Bereich sollte den ganzen Bragg-Peak einschliessen; er wird normalerweise als $\Delta\omega = A + B \tan \theta$ bestimmt, wobei A von τ_c , τ_m und τ_x und B von τ_x abhängt. Fig. 15 zeigt ein idealisiertes Reflexprofil. Die Untergrundintensität (B), verursacht durch Luftstreuung, Fluoreszenz, Compton-Streuung, weisser Strahlung, TDS, elektronisches Rauschen etc., muss von der Peak-Intensität (I_{meas}) subtrahiert werden. Der homogene Beitrag kann durch Messungen an den Scan-Grenzen abgeschätzt werden. Wenn $B = B_1 + B_2$,

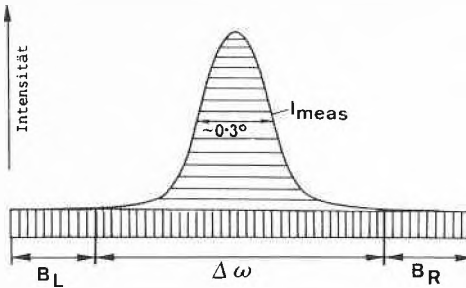


Fig. 15. Idealisiertes Profil eines «low-order»-Reflexes. Um die integrierte Netto-Intensität zu ermitteln, muss der Untergrund ($B_1 + B_2$) von der Peak-Intensität I_{meas} subtrahiert werden.

während der Zeit $2t_B$ gemessen wird und wenn t_p die für das Abtasten eines Reflexes erforderliche Zeit ist, so beträgt die integrierte Netto-Intensität

$$I_{net} = I_{meas} - [(B_1 + B_2) t_p / 2t_B] \quad (12)$$

Die Standardabweichung von I_{net} kann abgeschätzt werden als

$$SIGSTAT = \{ I_{meas} + [(B_1 + B_2) (t_p / 2t_B)^2] + p^2 I_{net}^2 \}^{-1/2} \quad (13)$$

wobei der letzte Term der Instabilität unserer Messapparatur Rechnung tragen sollte^[33].

«High-order»-Reflexe misst man im allgemeinen mit dem $\omega/2\theta$ -Scan wegen der zunehmenden Dispersion (τ_x) mit zunehmendem Beugungswinkel. Für «low-order»-Reflexe kann ein ω -Scan vorteilhaft

ter sein, besonders wenn die Mosaikverteilung (τ_m) gross ist. Die optimale Wahl der Scan-Art, des Scan-Winkels ($\Delta\omega$) und der Zählrohrlende ist wichtig für die genaue Datensammlung^[34]. Deshalb wurde ein Verfahren entwickelt, welches das Profil für jeden einzelnen Reflex analysiert sowie den Peak- und Untergrundbereich optimiert^[35]. Eine Alternative besteht darin, dem beobachteten Reflexprofil eine Peak- und Untergrundfunktion anzugleichen^[36]. Das Hauptziel dieser Verfahren ist es, I_{net}/σ (I_{net}) zu verbessern oder die totale Messdauer zu reduzieren, ohne die relative Genauigkeit wesentlich zu beeinträchtigen. Das Kriterium des optimalen Peak- und Untergrundbereichs ist jedoch für alle Verfahren mehr oder weniger willkürlich, besonders in bezug auf «high-order»-Reflexe.

5.5. Fehler durch Begrenzung des Integrationswinkels

Das Hauptproblem bei der genauen Bestimmung des wahren Werts von $\Delta\omega/\Delta 2\theta$ (insbesondere bei hohem θ) besteht darin, dass die Bragg-Intensität innerhalb eines machbaren Integrationswinkels nicht auf Null fällt. Die Dispersion der Wellenlänge $d\theta/d\lambda$ für einen Bragg-Reflex ist $\tan \theta/\lambda$. Der in der Praxis verwendete Scan-Winkel hingegen ist beinahe unabhängig von θ , auch wenn man die $(\alpha_1 - \alpha_2)$ -Aufspaltung zu einem konstanten Wert addiert. Der Fehler, schematisch dargestellt in Fig. 16, führt zu einer zunehmenden Unterschätzung der effektiven Netto-Intensität bei zunehmendem Beugungswinkel.

Nach einem Vorschlag von Alexander und Smith^[32] müssen wir die Intensität ei-

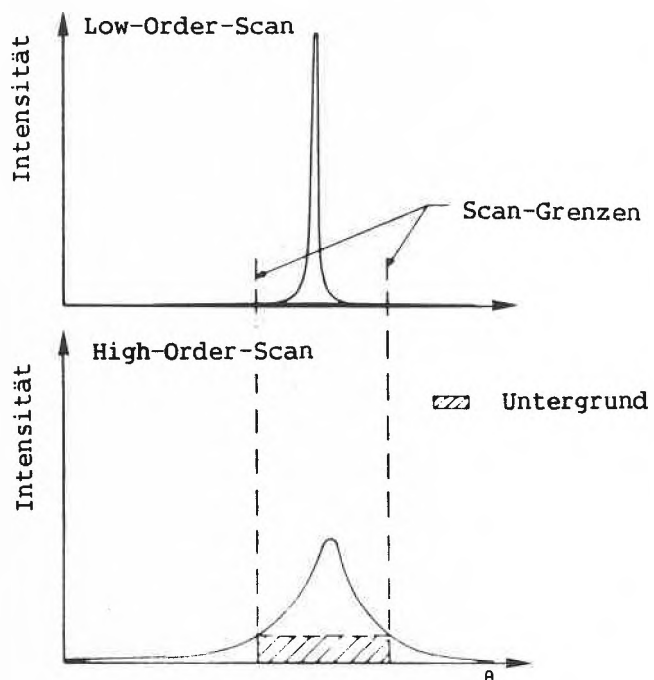


Fig. 16. Fehler durch Begrenzung des Integrationswinkels, schematisch dargestellt für einen «low-order»- und einen «high-order»-Reflex (nach Denne^[37]). Die Bragg-Intensität fällt nicht auf Null innerhalb eines machbaren Integrationswinkels. Dies führt zu einer zunehmenden Unterschätzung der effektiven Bragg-Intensität bei zunehmendem Beugungswinkel.

nes «high-order»-Reflexes ($S = 2.4 \text{ \AA}^{-1}$, $\text{MoK}\alpha$ -Strahlung, $3^\circ \omega/2 \theta$ -Scan) um ca. 8% anheben, jene eines «low-order»-Reflexes ($S = 1.4 \text{ \AA}^{-1}$) jedoch nur um ca. 1%. Denne^[37] hat eine Korrektur für diesen Fehler hergeleitet, die auf einem Wellenlängenspektrum eines Diffraktometers basiert, und gezeigt, dass die mittleren atomaren Verschiebungsparameter nach der Korrektur kleiner werden. Ob die korrigierten Werte physikalisch realistischer sind als die unkorrigierten, hängt jedoch davon ab, wieviel thermisch-diffuse Strahlung (TDS) in den integrierten Intensitäten enthalten ist. In der Praxis ist die Form eines Reflexprofils nicht einfach, und eine Unterscheidung zwischen den Schwänzen vom Bragg-Peak und der nicht-linearen TDS-Intensität ist schwierig. Der zu kleine Integrationswinkel verringert die Bragg-Intensität, während sie durch TDS erhöht wird.

5.6. Thermisch-diffuse Streuung (TDS)

Die Temperaturbewegung der Atome vermindert nicht nur die Bragg-Intensität, sie produziert auch eine diffuse Strahlung, welche im reziproken Raum nicht homogen verteilt ist. Bei der Bragg-Streuung bleiben die Energie und die Wellenlänge des Röntgen-Photons unverändert, d.h. die Streuung ist elastisch. Bei der thermisch-diffusen Streuung wird Vibrationsenergie (Phononen von einem oder mehreren Quanten) zwischen dem einfallenden Photon und dem Kristall ausgetauscht, die einfallende Strahlung wird inelastisch gestreut. Die Änderung der Energie bzw. Wellenlänge ist sehr klein für Röntgenstrahlen, da die Energie der Phononen (10^{-2} eV) nur einen kleinen Bruchteil der Energie der Röntgenstrahlung (ca. 10^4 eV) ausmacht. Die inelastische, jedoch kohärente Einphonon-Streuung, welche am meisten zur Phonon-Streuung beiträgt, hat ein Maximum am reziproken Gitterpunkt. Verglichen mit dem Bragg-Peak ist das TDS-Profil jedoch weniger scharf (vgl. Fig. 17).

Der nicht-lineare TDS-Anteil in einem Reflexprofil wird bei der üblichen Untergrundkorrektur nur teilweise subtrahiert, was zu einer Überschätzung der wahren Bragg-Intensität führt. Der TDS-Beitrag hängt von den physikalischen Eigenschaften des Kristalls ab (elastische Konstanten, Temperatur, Kristallperfektion), vom Instrumentenprofil sowie vom Messverfahren (Scan-Typ, Scan-Winkel, Blenden-grösse^[25,38]). TDS ist gross für weiche molekulare Verbindungen mit relativ niedrigen elastischen Konstanten und erhöht sich mit steigender Temperatur und zunehmender Länge des Streuvektors. Der relativ gemessene TDS-Anteil im Reflexprofil nimmt zu, je grösser der Scan-Bereich und die Zählrohrblende gewählt werden. Mit einem Standard-Vierkreis-Diffraktometer lässt sich TDS zwar leicht feststellen, jedoch nur mit enormen Zeitaufwand befriedigend korrigieren^[34].

TDS-Korrekturen werden meistens

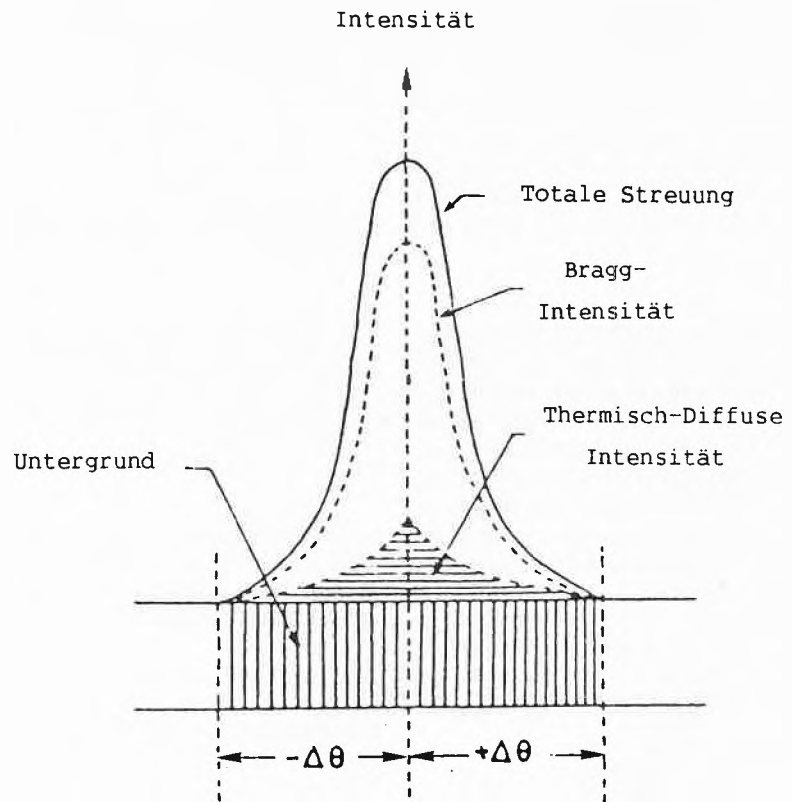


Fig. 17. Beitrag von Bragg-Streuung und thermisch-diffuser Streuung zur integrierten Reflexintensität (nach Lucas, 1969). Der nicht-lineare TDS-Anteil im Reflexprofil wird bei der üblichen Untergrundkorrektur nur teilweise subtrahiert. Dies führt zu einer zunehmenden Überschätzung der wahren Bragg-Intensität bei zunehmendem Beugungswinkel.

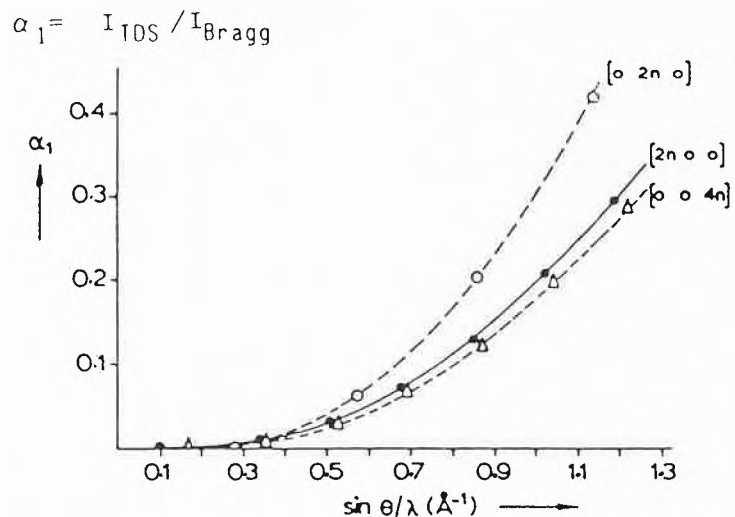


Fig. 18. TDS-Korrekturfaktoren α_1 , berechnet für axiale Reflexe eines Kristalls von α -Oxalsäure-dihydrat bei 100 K (nach Dam et al.^[40]).

nicht auf experimentelle Weise ausgeführt, sondern durch Berechnung eines Korrekturfaktors $\alpha_1 = I_{\text{TDS}}/I_{\text{Bragg}}$, wobei I_{TDS} die integrierte (Ein)Phonon-Streuung und I_{Bragg} die Bragg-Intensität bedeutet^[38,39]. Diese Rechnungen sind jedoch nur möglich, wenn die elastischen Konstanten bekannt sind, was nur für sehr wenige molekulare Verbindungen zutrifft.

Für α -Oxalsäure-dihydrat^[40] wurde α_1 für Einphonon-TDS bei 100 K berechnet. Die Korrekturfaktoren zeigen, dass TDS für diese Verbindung anisotrop ist; sie betragen bei hohem $\sin \theta/\lambda$ bis zu 50% (Fig. 18). Eine «least-squares»-Verfeinerung mit den korrigierten Daten ergab zwar keine wesentliche Änderung der atomaren Positionsparameter, hingegen er-

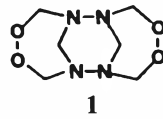
höhten sich die Verschiebungsparameter (U_{ii} -Werte) um ca. 12%.

5.7. Einfluss der Kristallzersetzung auf das integrale Reflexionsvermögen

Für Routineanalysen und besonders für Intensitätsmessungen, die Wochen oder Monate dauern (z. B. für Deformationsdichte-Studien) ist es unentbehrlich, die Stabilität der experimentellen Einrichtung (Kristall, Röntgenquelle, Zählkette, Tieftemperaturanlage etc.) zu überwachen. Zu diesem Zweck werden die Intensitäten einiger ausgewählter Bragg-Reflexe (Standard-Reflexe) in regelmässigen Intervallen gemessen. Falls eine langsame Drift dieser Standard-Reflexe auftritt, wird jeder gemessene Reflex entsprechend korrigiert, damit ein einheitlicher Skalenfaktor für alle Intensitäten gewährleistet ist^[33]. Um Messzeit zu sparen, wählen die Kristallographen meistens starke «low-order»-Reflexe als Standards aus. Allerdings ist die Annahme, dass der Intensitätsverlust für

«low-order»- und «high-order»-Reflexe gleich ist, nicht unbedingt gerechtfertigt – besonders für Kristalle, die sich unter Einwirkung des Röntgenstrahls zersetzen.

Die Proteinkristallographen haben seit Jahren erkannt, dass die Wirkungen der Strahlenschäden bei höheren Beugungswinkeln zunehmen^[41]. Wir haben dieses Problem in einer Deformationsdichte-Studie an der tricyclischen Verbindung **1** bei 96K untersucht^[42].



Am Anfang unseres Experimentes wurden die Intensitäten von 23 Standard-Reflexen, verteilt zwischen $S = 0.32 \text{ \AA}^{-1}$ und $S = 2.30 \text{ \AA}^{-1}$, als Funktion der Temperatur gemessen (Fig. 19). Danach haben wir die gleichen Reflexe während einer Messdauer von sechs Wochen periodisch kontrolliert. Fig. 20 zeigt eindeutig, dass der Intensitätsverlust nicht nur von der Be-

strahlungsdauer, sondern auch vom Betrag des Streuvektors abhängt. Beispielsweise nimmt die Intensität des (1,1,0)-Reflexes bei $S = 0.32 \text{ \AA}^{-1}$ nur um ungefähr 4% ab, jene des (-9,12,4)-Reflexes bei $S = 2.30 \text{ \AA}^{-1}$ hingegen um ungefähr 40%. Aus Fig. 21 ist zudem ersichtlich, dass die Strahlenschäden nach sechswöchiger Bestrahlung eine Zunahme des Einheitszellvolumens von ca. 0.6% verursachen. Diese Volumenzunahme (ΔV) entspricht jener, die durch Erwärmen eines frischen, unbeschädigten Kristalls von 96 K auf 136 K entstehen würde.

Wir können ΔV deshalb als Funktion der Bestrahlungszeit, $\Delta V = f(t)$, oder als Funktion der Temperatur, $\Delta V = f(T)$ betrachten. Die Abszissen in Fig. 19 bzw. Fig. 20 sind so skaliert, dass die Temperaturintervalle bzw. die Zeitintervalle das gleiche ΔV erzeugen. Der Vergleich dieser Diagramme demonstriert die auffallende Ähnlichkeit der Intensitätsverluste mit zunehmender Bestrahlungsdauer und mit zunehmender Temperatur. Wir können an-

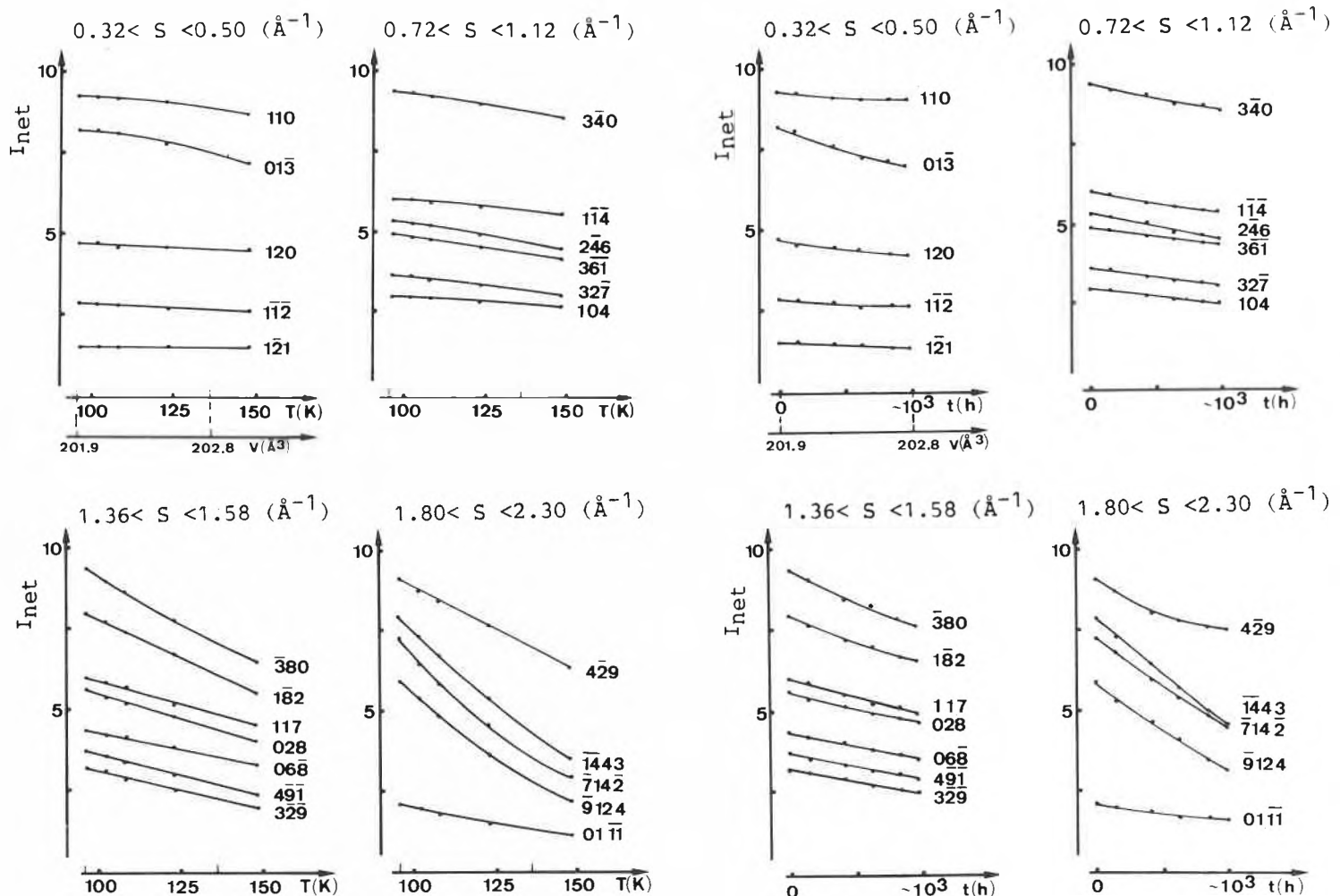


Fig. 19. Temperaturabhängigkeit der Intensitäten von 23 Standard-Reflexen eines Kristalls von **1**, gemessen am Anfang des Röntgen-Experimentes^[42].

Fig. 20. Intensitätsabnahme von 23 Standard-Reflexen, beobachtet während einer sechswöchigen Röntgenbestrahlung eines Kristalls von **1** bei 96 K. Die Abszisse ist so skaliert, dass die Zeitintervalle die gleiche Zunahme des Einheitszellvolumens (ΔV) erzeugen wie die Temperaturintervalle in Fig. 19. Der Vergleich der Diagramme demonstriert die auffallende Ähnlichkeit zwischen dem Intensitätsverlust mit zunehmender Bestrahlungsdauer und mit zunehmender Temperatur.

Unusual Luminescence of Titanium(III) in Aluminium Oxide**

Renata Reisfeld, Marek Eyal, and Christian K. Jørgensen*

Abstract: Titanium(III) in corundum shows a short-lived (3.1 μ s) broad ${}^2E - {}^2T_2$ luminescence around $\lambda = 740$ nm, and a 10 times longer-lived 2A_1 ("4s") - 2T_2 centered around $\lambda = 410$ nm. Both these broad-band emissions with large Stokes shift offer prospects for tunable lasers. The absorption spectrum has been studied in detail, and traces of titanium(IV) are shown not to be involved in the "violet" emission, in contrast to a parasitic absorption around $\lambda = 700$ nm due to $Ti^{III,IV}$, like sapphire is blue due to $Fe^{II} Ti^{IV} \rightarrow Fe^{III} Ti^{III}$ electron transfer bands.

Corundum, the α -modification of Al_2O_3 , has almost exactly regular octahedral sites for the cation, though spectroscopic characteristics in polarized light clearly indicate the uniaxial hexagonal crystal type. Those trivalent ions which form hydrated alums can be incorporated on the octahedral site, and for instance Al_2O_3 , Cr_2O_3 , and Fe_2O_3 are fully miscible. The absorption spectra of trivalent 3d-group ions in corundum were studied^[1] when the first laser, the ruby $Cr_xAl_{2-x}O_3$ with $x \approx 0.01$, was operated in 1960. Though the colorless corundum (nearly as hard as diamond, and used in optical components transparent in the far ultraviolet) frequently is called sapphire, this blue mineral contains simultaneously small amounts of iron(II) and titanium(IV) on the octahedral sites, and the broad absorption band^[2,3] at $\lambda = 575$ nm with a shoulder at $\lambda = 720$ nm is due to electron transfer forming, to the first approximation, $3d^5$ iron(III) and $3d^1$ titanium(III) in the excited state, as frequently found^[4-6] in

compounds containing iron(II) at short distances from oxidizing ions, including iron(III). The black mineral ilmenite, $FeTiO_3$, has an ordered super-structure of corundum. It may be noted that ilmenite-type $Ni_xMg_{1-x}TiO_3$ and $Ni_xCd_{1-x}TiO_3$ were studied by Reinen, allowing important conclusions^[7] about the $3d^8$ states of nickel(II) corresponding to the absorption bands.

Some lasers, based on gaseous atoms or positive ions, emit spectral lines. This is almost true also for lanthanoid salts containing a partly filled 4f shell^[8,9]. On the other hand, fluorescent organic colorants in solution, or excimer lasers based on ephemeric diatomic molecules in gases, emit broad luminescence bands, and under favourable conditions, can be used for tunable lasers, such as certain cases of $3d^3$ chromium(III) emitting a broad band in the near infrared from the first excited quartet state 4T_2 to the electronic ground state 4A_2 . Since 4T_2 has one strongly anti-bonding d-like electron, the Franck-Condon principle demands the co-excitation of a broad vibronic continuum belonging to the ground state. The situation is quite different in the narrow-band emission of ruby, where the first doublet state 2E involves the same three roughly non-bonding electrons as 4A_2 . Tunable lasers emitting from 4T_2 in the isoelectronic vanadium(II) incorporated in rutile-type $V_xMg_{1-x}F_2$ have been studied^[10] but present difficulties of black-out due to color centres formed during large-scale operation.

Titanium(III) has one 3d electron which can be excited (by light close to $\lambda = 500$ nm) to the two anti-bonding orbitals with angular functions proportional to $(x^2 - y^2)$ and $(3z^2 - r^2)$. If the octahedron TiX_6 was exactly regular, these two orbitals would have identical energies. Actually, the hexa-aqua ion in acidic, non-complexing solu-

tions^[11,12] shows a shoulder at $\lambda = 575$ nm on the asymmetric peak at $\lambda = 492$ nm. This can hardly be ascribed to a distorted environment, as would be conceivable in a doped crystal (especially in the case of quite differing ionic radii). It may be relevant that the isoelectronic vanadium(IV) forms the highly anisotropic^[12,13] blue vanadyl aqua ion $OV(OH)_2^{2+}$ containing its unpaired electron in the orbital (xy) which is the only non-bonding 3d orbital in the case of strong π -anti-bonding effects of oxo ligands on the z Cartesian axis. The diamagnetic ground state of MO_2X_4 complexes^[14] of M = ruthenium(VI), rhenium(V), and osmium(VI) corresponds to two electrons in (xy).

It is generally argued that the splitting of the visible absorption band of titanium(III) is due to the Jahn-Teller effect. The slightly problematic side of this explanation is that Jahn-Teller-stable ground states do not provide band splittings by transitions to even highly separated potential surfaces in the 16-dimensional space corresponding to 7 nuclei in MX_6 ^[13]. However, a quite weak deviation from O_h in the ground state can produce strong energy separations by Franck-Condon projection on high-lying potential surfaces, much in the same way as the width of "ligand field" absorption bands, though originating in the thermal (and zero-point) vibration^[15], frequently is 10 times kT , and largest for the lightest ligands. In the octahedral d-group complexes, the typical cases of strong Jahn-Teller splitting occur for unbalanced occupation of $(x^2 - y^2)$ and $(3z^2 - r^2)$ in the ground state, actually by 0 and 1 electron in the quintet ground states of $3d^4$ chromium(II) and manganese(III); and by 1 and 2 electrons in $3d^9$ copper(II). A few instances are known^[16] of pronounced band splitting of iron(II) hexa-aqua ions and in the quintet ground state hexafluoro complex of cobalt(III). Since the two σ -anti-bonding orbitals have each one electron, the phenomenon is here ascribed to Jahn-Teller effect in the (at most) π -anti-bonding (xy), (xz), and (yz) accommodating 4 electrons. It is known from chromium(III) complexes^[17] that π -anti-bonding effects are up to 30 percent of the σ -anti-bonding effect, the highest ratio is observed for fluoride ligands. Hence, it can be concluded that the weak Jahn-Teller effect on titanium(III) is induced by the π -anti-bonding only. Because of the mechanism of the Stokes shift, the consequences are likely to be more pronounced for luminescence than for absorption. Jahn-Teller effects for the excited 4T_2 of chromium(III) in cubic crystals have been detected^[18] in the vibrational fine-structure (below 10 K) of the broad emission band.

Powell et al.^[9] recently studied the absorption and emission spectra of $Ti_xAl_{2-x}O_3$ and found an asymmetric band (we find the maximum at $\lambda = 483$ nm and a shoulder at $\lambda = 550$ nm) surprisingly similar to the aqua ion in alums^[11] and in acidic solutions. The near-infrared emission occurs in

* Correspondence: Prof. Dr. C. K. Jørgensen
Département de Chimie minérale,
analytique et appliquée
Université de Genève
Quai Ernest Ansermet 30
CH-1211 Genève 4

Prof. Dr. R. Reisfeld, Dr. M. Eyal
Department of Inorganic Chemistry
Hebrew University
91904 Jerusalem (Israel)

** Acknowledgments: We are very grateful to Dr. J. L. Caslavsky and Dr. R. N. Katz, Ceramics Research Division, U.S. Army Materials Technology Laboratory, Watertown, MA 02172, for the highly valuable crystalline samples studied here. This work was supported in part by the U.S. Army European Research Office (London) under contract DAJA 45-85-M-0344. The grant no. 2.820-0.85 from the Swiss National Science Foundation made the collaboration possible between the universities in Jerusalem and Genève.

a broad band around $\lambda = 740$ nm, satisfying one of the necessary conditions for tunable lasers^[10]. This emission in corundum has been studied by two other groups^[19-21] and one of the difficulties for obtaining a positive amplification along the laser path is a somewhat unpredictable absorption between $\lambda = 700$ and 850 nm. Though it is difficult to study trace impurities in crystals almost as hard as diamond, it does not seem to be Fe^{II}, Ti^{IV} providing the blue color of sapphire^[3] but rather adjacent Ti^{III,IV} sites known^[12] in 12 M hydrochloric acid, where simultaneously present (very pale yellow) Ti^{IV} and a sky-blue Ti^{III} chloro complex (with maximum at $\lambda = 525$ nm) form a dark brownish-purple 1:1 complex with a 8 times stronger, broad band at $\lambda = 482$ nm, having a shoulder at $\lambda = 670$ nm. The formation constant of this complex is 12 M⁻¹ showing a pronounced affinity between the two (chloro-bridged) oxidation states. The diagnosis is that parasitic absorption can be avoided in titanium(III) doped corundum if all traces of Ti^{IV} can be reduced to Ti^{III}, or at least kept at large average distance from the Ti^{III} providing the main absorption.

As described in the experimental section, we studied three crystalline samples, among which one (R 10) does not present the flat background absorption slightly decreasing from $\lambda = 650$ to 850 nm, as do the samples R 4 and R 8. In all three samples, excitation at $\lambda = 488$ nm, monitoring emission at $\lambda = 732$ nm, and also in R 10 excited at 488 nm and monitored at 650 and 850 nm, the decay curve (after an initial rise-time of $3 \cdot 10^{-7}$ s suggesting rapid energy transfer from states producing much stronger ultraviolet absorption than the "4s" state discussed below) is almost exactly exponential with the life-time ($3.1 \pm 0.1 \mu\text{s}$). This is comparatively short, since the radiative life-time

$$\tau_{\text{rad}} = (e_2/e_1) 2.3 \cdot 10^{-8} \text{s} / [P(h\nu/\text{eV})^2] \quad (1)$$

is close to $3 \cdot 10^{-5}$ s for the Ti^{III} aqua ion^[15] having the oscillator strength $P = 1.2 \cdot 10^{-4}$ if the debatable ratio between e_2 excited states and e_1 states in the ground level is put equal to 1. As seen in the experimental section, the ϵ values at $\lambda = 488$ nm for Ti^{III} in corundum are closely similar to 4.1 for the aqua ion in solution, as well as the shape of the absorption band. Hence, it seems that the order of magnitude for the quantum yield of near-infrared luminescence is close to 0.1.

A much more spectacular luminescence of all three samples is a broad emission band (Fig. 1) having the maximum at $\lambda = 410$ nm and half the peak intensity at $\lambda = 365$ and 460 nm. This "violet" emission was already reported by Powell et al.^[3] at $\lambda = 420$ nm with observed life-time $\tau = 2.3 \mu\text{s}$. As seen in Table 1, we find life-times gliding from 15 toward 35 μs for most of the emission wave-lengths studied, for excitation of all three samples at $\lambda = 337$ nm. On the other hand, we did not

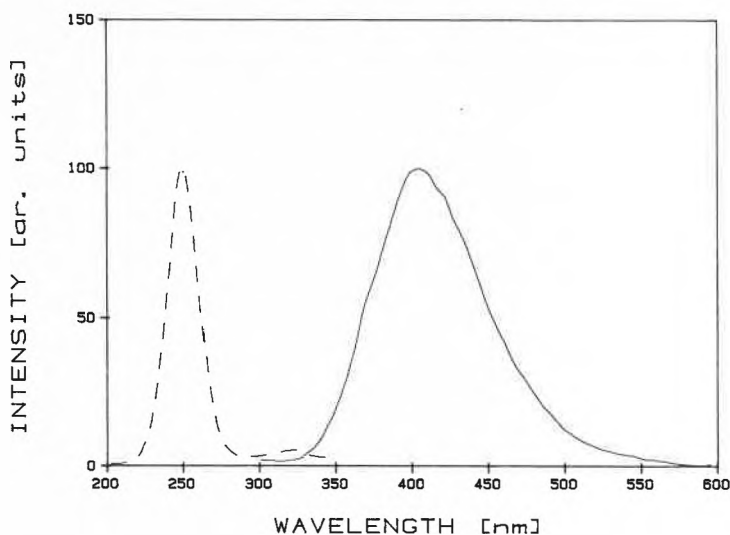


Fig. 1. Emission spectrum (full line; excited in an interval around $\lambda = 265$ nm) and excitation spectrum (dashed line; emission measured at $\lambda = 450$ nm) of sample R 4.

find any dependence on the exciting wavelength of the position and shape of the emission band. The luminescence may very well be due to a superposition of two or several mechanisms, the slowest corresponding to the asymptotic value of τ close to 30 microseconds.

Searching the emitting state, we measured the excitation spectra for emission at $\lambda = 350, 400,$ and 450 nm and found in all three samples an (energy-wise) quite broad band at 265 nm. One may feel some doubts whether superposed competing absorption bands shift this excitation maximum at 265 nm from the average position of the emitting state. Going from the absorption maximum toward ultraviolet, the minimum $\epsilon \approx 2$ occurs at 405 nm, and $\epsilon = 5$ is crossed close to 310 nm. The subsequent increase is very smooth, and reaches $\epsilon = 200$ close to 245 nm. There are no evident shoulders between 300 and 250 nm, and $\epsilon \approx 25$ at 265 nm.

Since mixed oxides containing titanium(IV) absorb very strongly in the near ultraviolet, in contrast to the much less oxidizing zirconium(IV) and thorium(IV), one might expect an electron transfer state of Ti^{IV} producing the "violet" emission in analogy to solid vanadates^[22]. This is rendered unlikely by the essentially similar absorption spectra in the ultraviolet, and the emission characteristics, of R 4 and R 8 compared with the sample R 10 lacking near-infrared absorption indicating absence of admixed Ti^{IV}. Hence, the "violet" emission seems to originate in Ti^{III}.

The most attractive hypothesis is a transition of the single 3d electron to a 4s-like orbital. Such a transition may be very weak, and if the asymptotic $\tau \approx 30 \mu\text{s}$ is not an artefact of energy trapping^[23], equation (1) provides $\tau_{\text{rad}} \approx \tau$ for $P = (e_2/e_1) \cdot 4 \cdot 10^{-5}$. Since the quantum yield η cannot be > 1 , this is a higher limit for P (which is to be multiplied by η if below 1). This means that the absorption corresponding to "violet" emission is a few

times weaker than the band at $\lambda = 483$ nm, and one can hardly hope a contribution to ϵ below 2 to be detectable below 300 nm.

3d-"4s" transitions have only been detected in compounds of a few reducing d-group ions. The best characterized case^[15] is the band of $\text{Fe}(\text{OH}_2)_6^{2+}$ at 248 nm ($40\,300 \text{ cm}^{-1}$) having $\epsilon = 18$ and $P = 3.5 \cdot 10^{-4}$. The position may be compared with the two levels of $3d^5 4s$ of gaseous Fe^{2+} , ${}^7\text{S}_3$ situated at $30\,089 \text{ cm}^{-1}$ and ${}^5\text{S}_2$ at $40\,999 \text{ cm}^{-1}$ above the $3d^6$ ground state. Two counteracting influences modify the 3d-4s separation: the effective positive charge is smaller^[7-9] in the compound; but the 4s orbital is always anti-bonding with respect to any set of ligating atoms, as can be seen from gaseous Cu^{\oplus} of which the levels ${}^3\text{D}_3$ (21 929), ${}^3\text{D}_2$ (22 847), ${}^3\text{D}_1$ (23 998), and ${}^1\text{D}_2$ (26 264) of $3d^9 4s$ are situated the number of cm^{-1} (given in parenthesis) above the closed-shell ground state. These levels may be compared with a band^[24] of the newly detected complex $\text{Cu}(\text{NH}_3)_3^{\oplus}$ at 290 nm ($34\,000 \text{ cm}^{-1}$) having $\epsilon \approx 300$, whereas $\text{Cu}(\text{NH}_3)_2^{\oplus}$ absorbs less and begins at higher energy. The strong dependence of intensities of parity-forbidden transitions on the local symmetry is well-known from internal transitions in the partly filled 3d shell, e.g. of octahedral and tetrahedral cobalt(II) complexes. The 3d-"4s" transitions start at $31\,500 \text{ cm}^{-1}$ in $\text{Cu}_x\text{Na}_{1-x}\text{F}$ and are quite weak^[25].

Besides corundum, there are very few cases known of titanium(III) luminescence. Recently^[26], a fluorophosphate glass was studied in Shanghai. The absorption increases strongly below $\lambda = 350$ nm and shows a peak at 529 nm and a shoulder at 685 nm. Excitation at $\lambda = 308$ nm produces a very broad emission centered around 530 nm with τ of order 10 μs at 77 K, but depending to some extent on the emission wave-length, as one might expect from differing sites in the glass^[9,23]. It is likely that this green emission with an enormous Stokes shift (from a maximum

Table 1. Life-times in microseconds of "violet" emission of titanium(III) in corundum excited at $\lambda = 337$ nm, and emission measured at the nm value given. τ_n are defined in the experimental section.

Sample	nm	τ_1	τ_2	τ_3
R 4	350	1.8	6.3	10.3
	400	3.1	12.6	19.4
	450	11.7	18.9	24.2
	500	24.1	28.4	29.2
	542	18.8	31.3	30.3
	600	23.7	32.5	29.4
	650	15.2	29.8	30.8
	732	4.2	17.1	28.2
R 8	542	23.1	32.6	29.4
R 10	542	15.7	30.5	34.8

in the excitation spectrum at 290 nm) is analogous to the "violet" emission studied here.

Experimental

The crystals obtained by the VSOM technique previously described^[27] were polished with two parallel surfaces typically separated by 1 cm. The samples selected were:

R 4: density $\rho = 3.795$ g/cm³, nominal titanium concentration $c_{Ti} = 0.01425$ mol/L;

R 8: $\rho = 3.744$ g/cm³, $c_{Ti} = 0.01425$ mol/L;

R 10: $\rho = 3.928$ g/cm³, $c_{Ti} = 0.01475$ mol/L.

Steady-state measurements: Absorption spectra were measured of the crystal against air on a Perkin-Elmer double-beam spectrophotometer model Lambda 3. Assuming the c_{Ti} given above, the molar extinction coefficient ϵ at $\lambda = 488$ nm was found to be 4.5 for R 4; 4.9 for R 8; and 3.9 for R 10. – Emission and excitation spectra were measured with the Perkin-Elmer L3 with a B&L home-made, and a Spex home-made, spectrofluorimeter. Excitation at $\lambda = 265$ nm was performed with radiation from a high-pressure xenon lamp gone through a monochromator.

Life-time measurements: A nitrogen laser (337 nm) was used directly for exciting "violet" emission, and combined with the dye no. 8 emitting at 488 nm for exciting the red and near-infrared emission. Table 1 shows the folded life-time τ_1 (for e^{-1} times the original intensity), τ_2 (half the time for e^{-2}), and τ_3 (a-third the time for e^{-3}), all in microseconds, of the emission studied at wave-lengths between 350 and 732 nm of the three samples.

Received: March 13, 1987 [FC 100]

Correlation of Linestrength and Linewidth in Highly-Resolved Infrared Spectroscopy**

Gion Calzaferri* and Konrad Hädener

Abstract: Rotational-vibrational spectra found in even excellent textbooks show a wrong ratio for the H³⁵Cl/H³⁷Cl rotational-vibrational lines. Distortion is a common problem encountered when spectral resolution is insufficient to measure the true shape of a line. Unfortunately deconvolution with the apparatus function is not always possible. In this paper the correlation of the Lorentz linewidth and linestrength in case of a Voigt profile is studied and some consequences are explained.

The natural linewidth of a (1–0) rotational-vibrational transition of e.g. HCl

molecules is of the order of 10^{-8} to 10^{-7} cm⁻¹. At a pressure of 133.32 Pa (1 torr) the lineshape can be described by a Voigt profile and the linewidth is about $7 \cdot 10^{-3}$ cm⁻¹^[1]. A resolution better than the linewidth is necessary to measure the true shape of such a line and that is often not available. For this reason all rotational-vibrational spectra found in even excellent textbooks show a wrong ratio for the

* Correspondence: Privatdozent Dr. G. Calzaferri
Institut für Anorganische, Analytische und
Physikalische Chemie
Universität Bern
Freiestrasse 3, CH-3012 Bern

** Acknowledgement: This work is part of grant NF 2.025-0.86 financed by the Swiss National Foundation.

- [7] C. K. Jørgensen: *Oxidation Numbers and Oxidation States*, Springer, Berlin (1969).
- [8] R. Reisfeld, C. K. Jørgensen: *Lasers and Excited States of Rare Earths*, Springer, Berlin (1977).
- [9] R. Reisfeld, C. K. Jørgensen, in K. Gschneidner, LeRoy Eyring (Ed.): *Handbook on the Physics and Chemistry of Rare Earths*, Vol. 9, North-Holland, Amsterdam (1987).
- [10] P. Hammerling, A. B. Budgor, A. Pinto (Ed.): *Tunable Solid State Lasers*, Springer Series in Optical Sciences 47, Springer, Berlin (1985).
- [11] H. Hartmann, H. L. Schläfer, *Z. Naturforsch. A6* (1951) 760.
- [12] C. K. Jørgensen, *Acta Chem. Scand. 11* (1957) 73.
- [13] C. K. Jørgensen, *Top. Curr. Chem. 124* (1984) 1.
- [14] C. K. Jørgensen, *Rev. Chim. Minér. 14* (1977) 127.
- [15] C. K. Jørgensen, *Adv. Chem. Phys. 5* (1963) 33.
- [16] F. A. Cotton, M. D. Meyers, *J. Am. Chem. Soc. 82* (1960) 5023.
- [17] J. Glerup, O. Mønsted, C. E. Schäffer, *Inorg. Chem. 15* (1976) 1399.
- [18] R. Knochenmuss, C. Reber, M. V. Rajasekharan, H. U. Güdel, *J. Chem. Phys. 85* (1986) 4280.
- [19] P. Lacovara, L. Esterowitz, R. Allen, *Opt. Lett. 10* (1985) 23.
- [20] P. Lacovara, L. Esterowitz, M. Kotka, *IEEE J. Quantum Electron. QE-21* (1985) 1614.
- [21] N. P. Barnes, D. K. Remelius, *Digest of Technical Papers, CLEO Conf. Lasers and Electro-Optics, Baltimore, May 1985*, Optical Society of America, Washington D. C. (1985), p. 168.
- [22] G. Blasse, *Struct. Bonding 42* (1980) 1.
- [23] R. Reisfeld, M. Eyal, C. K. Jørgensen, A. H. Guenther, B. Bendow, *Chimia 40* (1986) 403.
- [24] J. Bjerrum, *Acta Chem. Scand. A 40* (1986) 233.
- [25] D. S. McClure, C. Pedrini, *J. Lumin. 31* (1984) 197.
- [26] Liu Huimin, Gan Fuxi, *J. Non-Cryst. Solids 80* (1986) 422.
- [27] J. L. Caslavsky, «The Growth of Large Diameter Single Crystals by Vertical Solidification of the Melt», in E. Kaldis (Ed.): *Crystal Growth of Electronic Materials*, Elsevier, Amsterdam (1985), p. 113.

H³⁵Cl/H³⁷Cl rotational-vibrational lines^[2]. The problem of unresolved narrow spectral lines was first treated by *Ladenburg* and *Reiche*^[3]. They introduced the idea of the equivalent width which was used by *Benedict* et al.^[4] in a careful analysis to determine (1–0) rotational-vibrational oscillator strengths of H³⁵Cl and H³⁷Cl. Because of computational problems at that time it was necessary to apply an approximation developed by *Plass* and *Fivel*^[5].

The strength of a line can be measured by determining the integrated absorption S of a line, defined by the relation

$$S = \int_0^{\infty} k_v dv \quad (1)$$

where k_v is the absorption coefficient in cm⁻¹. k_v of a gas at a path length l is given in terms of the transmission $T = I_v/I_v^0$, where I_v is the intensity of the light transmitted by the sample, according to *Lambert's* law,

$$-\ln T = \epsilon_v = k_v \cdot l \quad (2)$$

where ϵ_v is the extinction. For gases at sufficiently low pressure, the integrated absorption S is directly proportional to the

number of absorbing molecules in the optical path:

$$S = S^0 \cdot P \quad (3)$$

P is the pressure of the absorber. The equivalent width W is defined by the relation

$$W = \int_0^\infty (1 - T) d\nu \quad (4)$$

which is the integral of the fractional energy removed from the incident radiation. The range in equation (4) should be large enough to include all frequencies at which $(1 - T)$ is different from zero. If this range covers a single line and no others, then we may meaningfully speak of the equivalent width of that particular line. If shape and strength of a line are known, its equivalent width may be calculated from equations (1)–(4).

Correlation of Linestrength and Linewidth in Case of a Voigt-Profile

When both the Doppler effect and Lorentz collision damping contribute to the linewidth, the expression for the line absorption coefficient is

$$k(\nu, a) = \frac{k_0 \cdot a}{\pi} \int_0^\infty \frac{\exp(-x^2)}{a^2 + (\omega - x)^2} dx \quad (5)$$

In this expression a is proportional to the ratio of the Lorentz and the Doppler linewidths:

$$a = \sqrt{\ln 2} \cdot \frac{\gamma_L}{\gamma_D} \quad (6)$$

with γ_L being by definition a linear function of the sample pressure, $\gamma_L = \gamma_L^0 \cdot P$, and γ_D for a given molecule and temperature depending linearly on the frequency:

$$\gamma_D = \sqrt{2 \cdot \ln 2 \cdot \frac{N_A \cdot kT}{M}} \cdot \nu \quad (7)$$

ω is a measure of the spectral offset from resonance absorption ν_0 :

$$\omega = \sqrt{\ln 2} \cdot \frac{\nu - \nu_0}{\gamma_D} \quad (8)$$

and k_0 , finally, is proportional to the line-strength S^0 :

$$k_0 = \sqrt{\frac{\ln 2}{\pi}} \cdot \frac{S^0 \cdot P_i}{\gamma_D} \quad (9)$$

P_i designates the partial pressure of the absorbing species.

For a given molecule S^0 and γ_L^0 are the parameters a priori unknown. By assuming values for these two parameters, the integral (5) can be evaluated numerically at a given frequency and sample pressure. The corresponding transmission is given by equation (2) for each value of the absorption coefficient (5). If all transmission values for one line are calculated this way

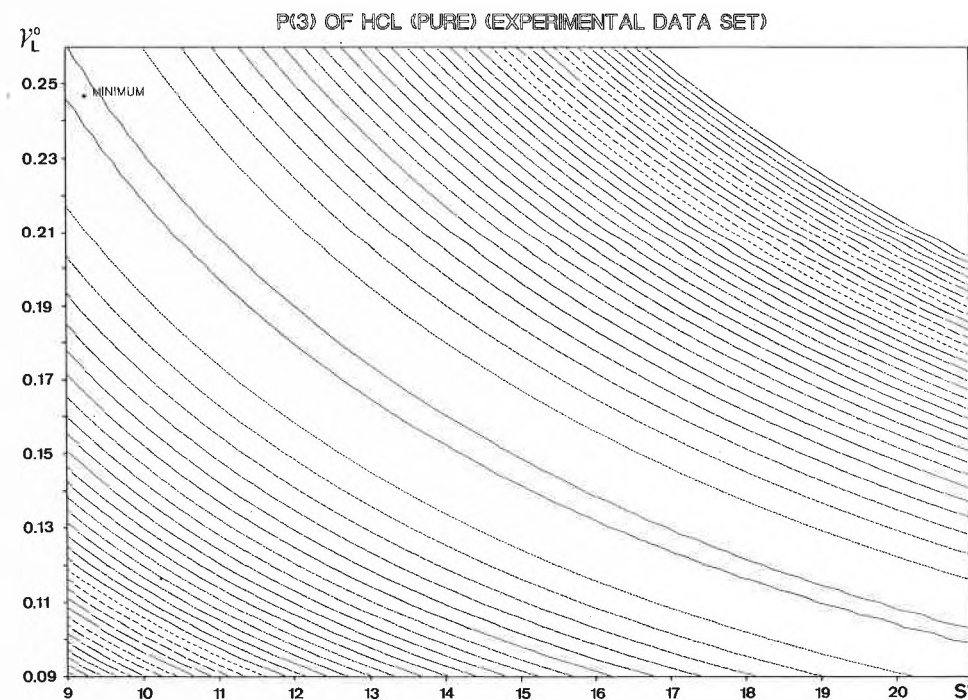
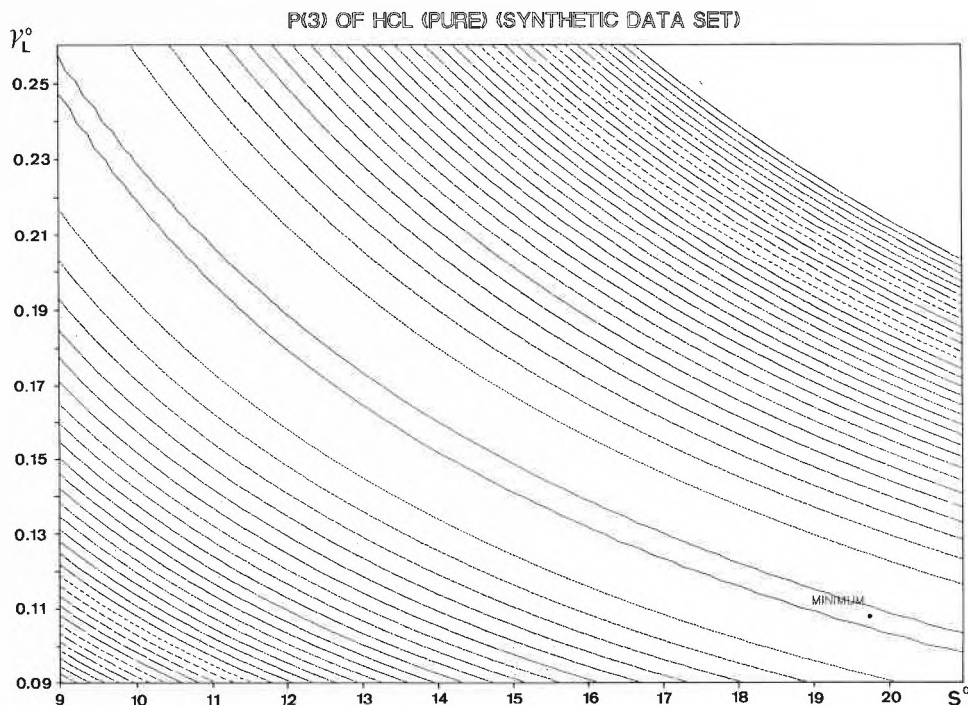


Fig. 1. Sum of squared residuals contour plot of the $P(3)$ line of $H^{35}Cl$ for a synthetic data set (above) with synthetic scatter and for an experimental data set (below). The deepest contour represents $\chi^2 = 6.7$ and the equidistance is 39.

the equivalent width (4) can be determined by numerical integration.

Since the equivalent width is also an experimental quantity, its measured and calculated values can be compared, and the initial guesses for S^0 and γ_L^0 can be optimized by a nonlinear least squares fit. The advantage of this procedure over methods developed in pre-computer decades, all relying on analytical approximations of equations (4) and (5), is that no assumptions on the ratio of the unknown parameters S^0 and γ_L^0 have to be made. A most general treatment of the linestrength deter-

mination appears to be possible within the domain of the Voigt-profile (5).

In order to study possible correlation between S^0 and γ_L^0 , a set of equivalent width data for $H^{35}Cl$ was generated using equations (4) and (5) with $S^0 = 8.18 \text{ cm}^{-2}\text{atm}^{-1}$, $T = 20^\circ\text{C}$, and $\gamma_L^0 = 0.379 \text{ cm}^{-1}\text{atm}^{-1}$ matching the experimental data set described below. White noise of $3.57 \cdot 10^{-3} \text{ cm}^{-1}$ standard deviation was superimposed to the artificial data set and a least squares fit was carried out using the simplex algorithm^[6]. A contour plot of the resulting sum of squared residuals plane is shown in

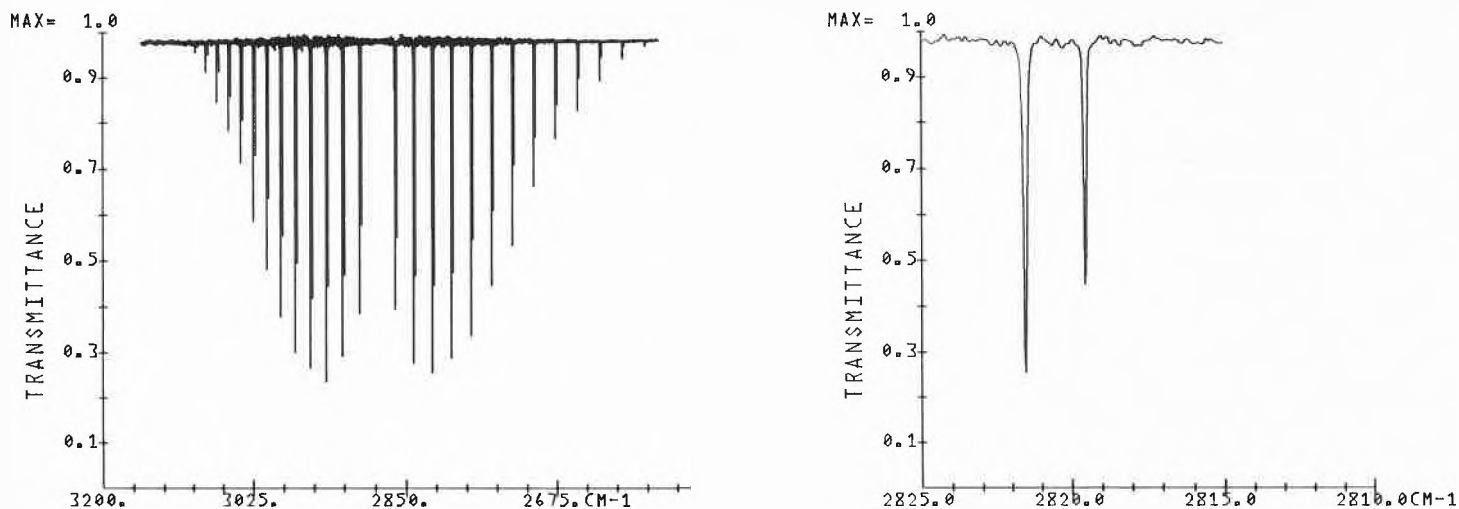


Fig. 2. Rovibrational spectrum of HCl of a natural $H^{35}Cl/H^{37}Cl$ mixture at 10 torr (left) and the magnified P(3) $H^{35}Cl$ and $H^{37}Cl$ lines of the spectrum (right); resolution 0.074 cm^{-1} .

Table 1.

Line	$H^{35}Cl$			$H^{37}Cl$		
	S^0 [$\text{cm}^{-2}\text{atm}^{-1}$]	γ_L^0 [$\text{cm}^{-1}\text{atm}^{-1}$]	$\sigma^{(c)}$ [cm^{-1}]	S^0 [$\text{cm}^{-2}\text{atm}^{-1}$]	γ_L^0 [$\text{cm}^{-1}\text{atm}^{-1}$]	$\sigma^{(c)}$ [cm^{-1}]
P(1) ^{a)}	8.41	0.163	$1.73 \cdot 10^{-3}$	1.77	0.930	$1.19 \cdot 10^{-3}$
P(2) ^{a)}	6.60	0.401	$3.50 \cdot 10^{-3}$	2.59	1.156	$2.26 \cdot 10^{-3}$
P(3) ^{a)}	8.18	0.379	$3.57 \cdot 10^{-3}$	2.75	1.298	$2.80 \cdot 10^{-3}$
P(4) ^{a)}	8.69	0.309	$3.71 \cdot 10^{-3}$	2.63	1.207	$2.51 \cdot 10^{-3}$
P(3) ^{b)}	18.66	0.017	$2.38 \cdot 10^{-3}$	18.02	0.016	$1.71 \cdot 10^{-2}$

a) Pure HCl; b) HCl/He mixture; c) σ of fitted function.

Fig. 1. This plot reveals significant negative correlation between the two parameters to be determined. The topography of the sum of squared residuals is almost identical to the one resulting from the fit of experimental data discussed below. Please note that the minimum has shifted very much from the starting values.

To compare these results with experiments, we have recorded equivalent width data of the (1-0) rovibrational transition of HCl of 0.074 cm^{-1} on a BOMEM DA3.01 interferometer with a variable length (1-10 cm) stainless-steel cell and KBr windows. Pure HCl of natural isotopic composition was measured at the pressures of 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, and 40 torr at 20°C , while HCl/He mixtures of atmospheric pressure and HCl partial

pressures corresponding to those of the pure samples were treated in an analogous way. The least squares fits with 7 degrees of freedom were performed on an IBM 3083 mainframe computer and required typical CPU times of 10 to 15 min. As an illustration, Fig. 2 shows the complete (1-0) rovibrational spectrum of a natural $H^{35}Cl/H^{37}Cl$ mixture as well as the P(3) line of both isotopes.

Table 1 shows the result of the least squares fits of the first four lines of the P-branch of pure HCl and of the P(3) line of the HCl/He mixtures. The large scatter in both S^0 and γ_L^0 is a direct consequence of the correlation between these two parameters. From this follows that S^0 and γ_L^0 cannot be determined independently unless further information is available. There are

several ways to obtain the information needed, some of them being described in the literature mentioned and discussed in a recent article by Pine et al. The aim of this paper is, however, to point out the correlation between linestrengths and linewidths present, although not always realized, in highly, not fully resolved infrared spectroscopy.

Received: January 15, 1987 [FC 96]

- [1] W. Gordi, R. L. Cook: *Microwave Molecular Spectra*, Wiley, New York (1984).
- [2] G. M. Barrow: *Physical Chemistry*, 3rd Ed., McGraw-Hill, New York (1973), p. 323; R. S. Berry, S. A. Rice, J. Ross: *Physical Chemistry*, Wiley, New York (1980), p. 274; H. Primas, U. Müller-Herold: *Elementare Quantenchemie*, Teubner, Stuttgart (1984), p. 185.
- [3] R. Ladenburg, F. Reiche, *Ann. Phys.* 42 (1911) 181.
- [4] W. S. Benedict, R. Herman, G. E. Moore, S. Silverman, *J. Chem. Phys.* 26 (1957) 1671.
- [5] G. N. Plass, D. I. Fivel, *Astrophys. J.* 117 (1953) 225.
- [6] J. A. Nelder, R. Mead, *Computer J.* 7 (1965) 308.
- [7] A. S. Pine, A. Fried, J. W. Elkins, *J. Mol. Spectrosc.* 109 (1985) 30.

Generation of Carbamic Acid (NH₂CO₂H) and its Radical Cation as Stable Species in the Gas Phase**

Klaas Jan van den Berg, Carlito B. Lebrilla, Johan K. Terlouw*, and Helmut Schwarz*

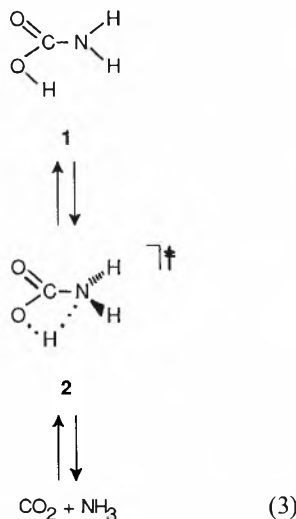
Abstract: Thermolysis of ammonium carbamate yields the hitherto unknown free carbamic acid (H₂N-CO-OH), which is characterized by means of mass spectrometric methods. In the gas phase high energy barriers prevent the spontaneous dissociation of both neutral carbamic acid (1) and its radical cation (1^{•+}).

Statements of the kind that «carbonic acid, (HO)₂CO, and its monoamide, i.e. carbamic acid H₂NCOOH, cannot exist in the free state»^[1,2] are warranted insofar as it has not been possible to prepare these species in solution. This is because in solution acid/base as well as solvent catalysis promotes a rapid decomposition and, in case of (HO)₂CO, also the deprotonation into the hydrogencarbonate ion^[2,3]:



In the gas phase, however, quite a different situation obtains; the (exothermic) unimolecular dissociation of H₂CO₃ is predicted by ab initio MO studies^[4] to be hampered by a significant energy barrier (> 40 kcal/mol) and thus, the free carbonic acid,

(HO)₂CO, should exist as a stable molecule. Indeed, recent experiments^[5] clearly demonstrate that thermolysis of NH₄HCO₃ not only yields NH₃, CO₂, and H₂O but also the long-sought H₂CO₃, which, together with its radical cation could be identified as stable species by using mass spectrometric techniques. Encouraged by this result and the ab initio prediction^[6] that reaction (3) should also have a sizeable barrier (59.5 kcal/mol at the a sizeable barrier (59.5 kcal/mol at the 3-21G//3-21G level of theory), we set out to generate the hitherto unknown carbamic acid (1).



We report here that the free carbamic acid 1 and its radical cation 1^{•+} can easily be generated as stable species in the gas phase by thermolysis experiments on am-

monium carbamate, NH₄CO₂NH₂, analogous to our experiments on NH₄HCO₃ for the production of H₂CO₃^[5].

To this end finely powdered ammonium carbamate was introduced in the ion source of a VG analytical ZAB-2F mass spectrometer by the standard direct insertion probe and heated by the heat transfer of the ion source block (*T* = 150 °C) to the quartz sample holder. Ionization of the neutrals formed was brought about by 70 eV electrons (emission current 50 μA). The mass spectrum obtained showed signals at *m/z* 17 (NH₃^{•+}), *m/z* 18 (H₂O^{•+}, NH₄^{•+}), *m/z* 44 (CO₂^{•+}), and also *m/z* 61. The *m/z* 61 peak was 1–5% of the base peak (*m/z* 44), but irregular evaporation caused extremely strong intensity fluctuations.

An exact mass measurement was performed on the *m/z* 61 ions and the result, 61.01604 dalton, is only compatible with the elemental composition CH₃NO₂ (calculated 61.01637 dalton); the next best combination, C₂H₅O₂, has a calculated mass of 61.02895 dalton, so no ambiguity as to the elemental composition exists. Replacement of the hydrogen atoms by deuterium (i.e. thermolysis of ND₄CO₂ND₂, synthesized from ND₃ and CO₂) resulted in a mass shift *m/z* 61 → *m/z* 64. For the undeuterated compound no signal was present at *m/z* 78, and a metastable transition for the reaction *m/z* 78 → *m/z* 61 + NH₃ could not be detected. Lowering the temperature used to thermolyze the sample resulted in the disappearance of the *m/z* 61 ions. These findings strongly suggest that the CH₃NO₂^{•+} ions have been generated by direct ionization of the corresponding neutral molecule and not as fragment ions produced by loss of NH₃ from ionized ammonium carbamate.

Collision-induced decomposition of the mass selected *m/z* 61 and *m/z* 64 ions (MS/MS experiments^[7]) yields the collisional activation^[8] (CA) spectra shown in Fig. 1 (a and b). Comparison of the two spectra indicates that *m/z* 17 in Fig. 1a is mainly NH₃^{•+} (and not OH^{•+}) and that *m/z* 44 largely consists of H₂H-C^{•+}=O. What is more important, all abundant fragment ions are compatible with our proposal that the *m/z* 61 ions have the structure of ionized carbamic acid 1^{•+} (Scheme 1). In particular, we note, that the isomeric form HN=C(OH)₂^{•+} is expected to decompose via different fragmentation routes (intense loss of H₂O). Therefore, this species is not any longer considered as a possible candidate for the thermolysis product.

Encouraged by our recent neutralization-reionization (NRMS^[9]) experiments which made it possible to generate exotic molecules like HC≡COH^[10a], HC≡CNH₂^[10b], and XC≡CY with X, Y = OH, NH₂^[10c] by neutralizing the corresponding radical cations in the gas phase, we have also performed such an experiment with 1^{•+} and its D₃-labeled analogue. The NRMS spectra (Fig. 1c, d) leave no doubt that a significant fraction of

* Correspondence:

Dr. J. K. Terlouw
Analytical Chemistry Laboratory
University of Utrecht
Croesestraat 77A, NL-3522 AD Utrecht
(The Netherlands)

Prof. Dr. H. Schwarz
Institut für Organische Chemie
der Technischen Universität Berlin
Straße des 17. Juni 135, D-1000 Berlin 12

** The continuous financial support of our work by the Deutsche Forschungsgemeinschaft, the Fonds der Chemischen Industrie, and the Gesellschaft von Freunden der Technischen Universität Berlin is gratefully acknowledged. We are indebted to the Computer Centre of TU Berlin for providing computer time.

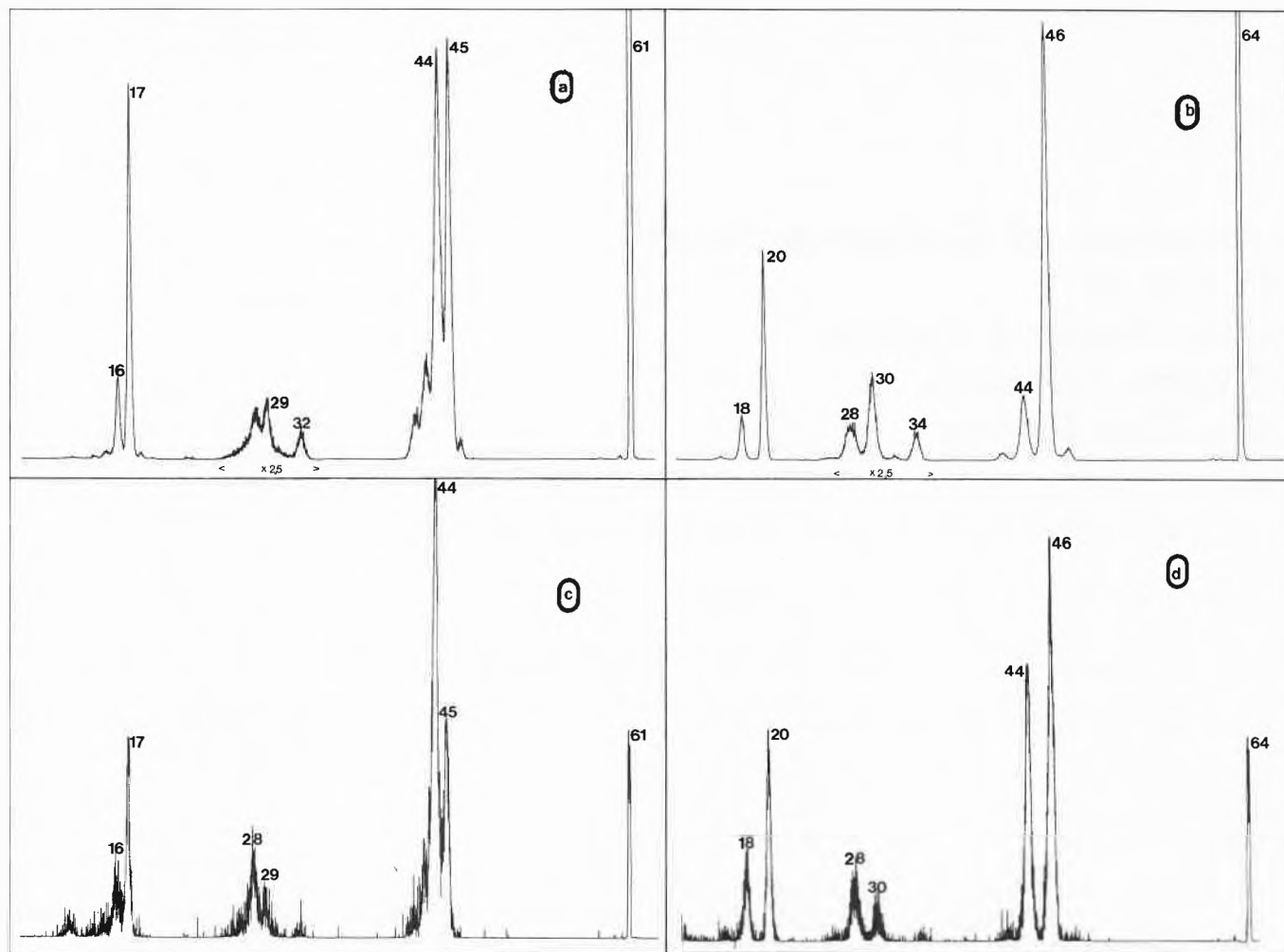


Fig. 1. (a) and (b): CA mass spectra of m/z 61 ($\text{NH}_2\text{CO}_2\text{H}^{\oplus}$) and m/z 64 ($\text{ND}_2\text{CO}_2\text{D}^{\oplus}$), respectively; (c) and (d): NRMS spectra of m/z 61 ($\text{NH}_2\text{CO}_2\text{H}^{\oplus}$) and m/z 64 ($\text{ND}_2\text{CO}_2\text{D}^{\oplus}$), respectively, using xenon for neutralization and oxygen for re-ionization.

Scheme 1

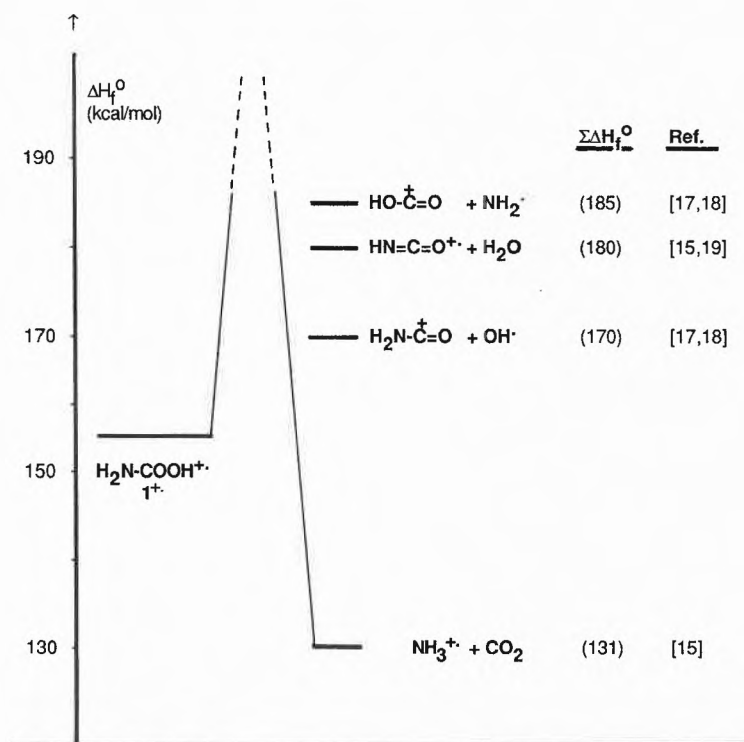
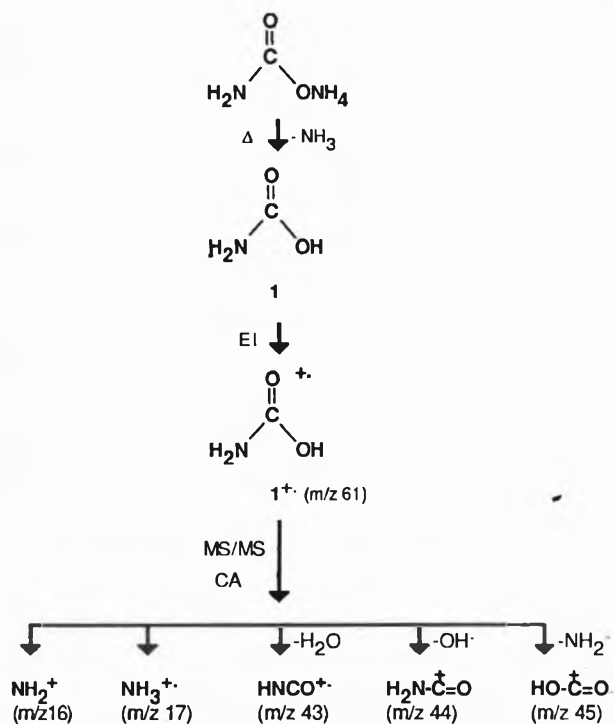


Fig. 2. Enthalpies of reaction for the major dissociation processes of 1^{\oplus} (data are given in kcal/mol and taken from the references indicated).

the m/z 61 and m/z 64 ions remain intact upon neutralization followed by reionization. Note that the peak intensities of the m/z 43–46 clusters in the two NRMS spectra are consistent with the assumption that about 70% of the m/z 44 peak in the spectrum of the unlabeled ions is due to $\text{CO}_2^{\oplus\ominus}$ generated by the reionization of CO_2 formed in the dissociation of the neutral acid into CO_2 and NH_3 . Thus, we conclude that both **1** and $\mathbf{1}^{\oplus\ominus}$ are stable species in the gas phase. For neutral carbamic acid we have already mentioned that its decomposition is prevented by a high energy barrier (reaction (3)). Using the same level of theory (3-21G//3-21G) ab initio MO calculations indicate that the critical energy for the analogous dissociation of $\mathbf{1}^{\oplus\ominus}$ into $\text{NH}_3^{\oplus\ominus}$ and CO_2 requires as much as 71.6 kcal/mol^[11]. This large barrier^[12] for an otherwise exothermic reaction (see below) together with the estimate that all remaining processes of $\mathbf{1}^{\oplus\ominus}$ are highly endothermic (see below) explain the observation of ions $\mathbf{1}^{\oplus\ominus}$ as stable species in the gas phase.

Thermochemistry of **1** and $\mathbf{1}^{\oplus\ominus}$

A MNDO calculation of the heat of formation, ΔH_f^0 , of the neutral molecule yielded $\Delta H_f^0(\mathbf{1}) = -96$ kcal/mol. This value is in fair agreement with that obtained on the basis of Benson's additivity rules^[13] and the reported ΔH_f^0 value of $\text{H}_2\text{NC}(\text{O})\text{OC}_3\text{H}_7$ (-112.7 kcal/mol^[14]), $\Delta H_f^0(\mathbf{1}) = -104$ kcal/mol^[14]. Considering that $\Sigma\Delta H_f^0(\text{NH}_3) + \Delta H_f^0(\text{CO}_2) = -105$ kcal/mol^[14] it follows that the dissociation of **1** in the gas phase is either thermoneutral or (slightly) exothermic.

For the radical cation $\mathbf{1}^{\oplus\ominus}$ the MNDO method yielded $\Delta H_f^0(\mathbf{1}^{\oplus\ominus}) = 150$ kcal/mol, a value close to that, 156 kcal/mol, ob-

tained on the basis of $\Delta H_f^0(\mathbf{1}^{\oplus\ominus}) = \Delta H_f^0(\mathbf{1}) + IE(\mathbf{1})$ ^[16]. This value was used to construct the energy diagram shown in Fig. 2. It is seen that all dissociation reactions are strongly endothermic with the exception of the process $\mathbf{1}^{\oplus\ominus} \rightarrow \text{NH}_3^{\oplus} + \text{CO}_2$ which however has a high activation barrier. Thus it is not surprising that the carbamic acid radical cation is observed as a stable species.

Received: March 12, 1987 [FC 99]

- [1] a) H. Beyer, W. Walter: *Lehrbuch der Organischen Chemie*, 20. Aufl., S. Hirzel Verlag, Stuttgart (1984), p. 324; b) *Gmelin Handbuch der Anorganischen Chemie: Kohlenstoff*, Part C3, 8. Aufl., Verlag Chemie, Weinheim (1973), p. 117.
- [2] a) J. Paetsch, in *Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie*, 4. Aufl., Vol. 9, Verlag Chemie, Weinheim (1975), p. 115; b) Ref.^[1b], Part D1 (1973), p. 385; c) D.L. Frasco, *J. Chem. Phys.* 41 (1964) 2134.
- [3] a) D.M. Kern, *J. Chem. Educ.* 37 (1960) 14; b) E. Magid, B.O. Turbeck, *Biochim. Biophys. Acta* 165 (1968) 515; c) B. Jönsson, G. Karlström, H. Wennerström, B. Roos, *Chem. Phys. Lett.* 41 (1976) 317; d) M. Eigen, G.G. Hammes, *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.* 25 (1964) 1.
- [4] a) B. Jönsson, G. Karlström, H. Wennerström, S. Forsén, B. Roos, J. Almlöf, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 4628; b) J.O. Williams, C.v. Alsenoy, L. Schäfer, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* 76 (1981) 109; c) Y. Jean, F. Volatron, *Chem. Phys.* 65 (1982) 107; d) C. McMichel Rohlfling, L.C. Allen, *J. Chem. Phys.* 79 (1983) 4958; e) M.T. Nguyen, T.-K. Ha, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 599.
- [5] J.K. Terlouw, C.B. Lebrilla, H. Schwarz, *Angew. Chem.* 99 (1987) 352.
- [6] P. Ruelle, U.W. Kesslerling, H. Nam-Tran, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* 124 (1985) 41.

- [7] F.W. McLafferty (Ed.): *Tandem Mass Spectrometry*, Wiley-Interscience, New York (1983).
- [8] K. Levens, H. Schwarz, *Mass Spectrom. Rev.* 2 (1983) 77.
- [9] a) C. Wesdemiotis, R. Feng, E.R. Williams, F.W. McLafferty, *Org. Mass Spectrom.* 21 (1986) 689; b) J.L. Holmes, A.A. Mommers, J.K. Terlouw, C.E.C.A. Hop, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Processes* 68 (1986) 249; c) C. Wesdemiotis, F.W. McLafferty, *Chem. Rev.* 87 (1987), in press.
- [10] a) B.van Baar, T. Weiske, J.K. Terlouw, H. Schwarz, *Angew. Chem.* 98 (1986) 275; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 282; b) B.van Baar, W. Koch, C. Lebrilla, J.K. Terlouw, T. Weiske, H. Schwarz, *ibid.* 98 (1986) 834 and 25 (1986) 827, respectively; c) J.K. Terlouw, P.C. Burgers, B.L.M. van Baar, T. Weiske, H. Schwarz, *Chimia* 40 (1986) 357.
- [11] E_{tot} for $\mathbf{1}^{\oplus\ominus}$: -242.139983 hartree and for $\mathbf{2}^{\oplus\ominus}$: -242.018076 hartree; zero point energy for $\mathbf{1}^{\oplus\ominus}$: 34.6 kcal/mol (31.1 kcal/mol after calibration) and for $\mathbf{2}^{\oplus\ominus}$: 29.2 kcal/mol (26.3 kcal/mol after calibration).
- [12] We do not doubt that computations at a higher level of theory will reduce the height of this large barrier. However, the experimental finding that metastable ions $\mathbf{1}^{\oplus\ominus}$, in addition to dissociation into $\text{NH}_3^{\oplus\ominus} + \text{H}_2\text{O}$, also dissociate into $\text{HO}-\overset{\oplus}{\text{C}}=\text{O}$ and $\text{H}_2\text{N}-\overset{\oplus}{\text{C}}=\text{O}$, does show that $\mathbf{1}^{\oplus\ominus}$ (like its neutral counterpart) is prevented by a sizeable barrier (> 35 kcal/mol, see Fig. 2) from spontaneous dissociation.
- [13] S.W. Benson: *Thermochemical Kinetics*, 2nd Ed., Wiley, New York (1970).
- [14] J.B. Pedley, R.D. Naylor, S.P. Kirby: *Thermochemical Data of Organic Compounds*, Chapman and Hall, London (1986).
- [15] R.D. Levin, S. Lias: *Ionization and Appearance Energy Measurements*, NSRDS-NBS 71 (1982).
- [16] The ionization energy (IE) of **1** was estimated to be 11.3 eV on the basis of $IE(\text{NH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5) = 10.6$ eV^[15] and by assuming that the IE value of an ethyl ester is ≈ 0.7 eV lower than of the parent acid; compare e.g.: ΔIE for acetic acid/ethyl acetate and formic acid/ethyl formate^[15] is 0.7 eV.
- [17] D.F. McMillen, D.M. Golden, *Annu. Rev. Phys. Chem.* 33 (1982) 493.
- [18] F.D. Lossing, unpublished results.
- [19] J.D.J. Belsion, A.N. Strachan, *Chem. Soc. Rev.* 11 (1982) 41.

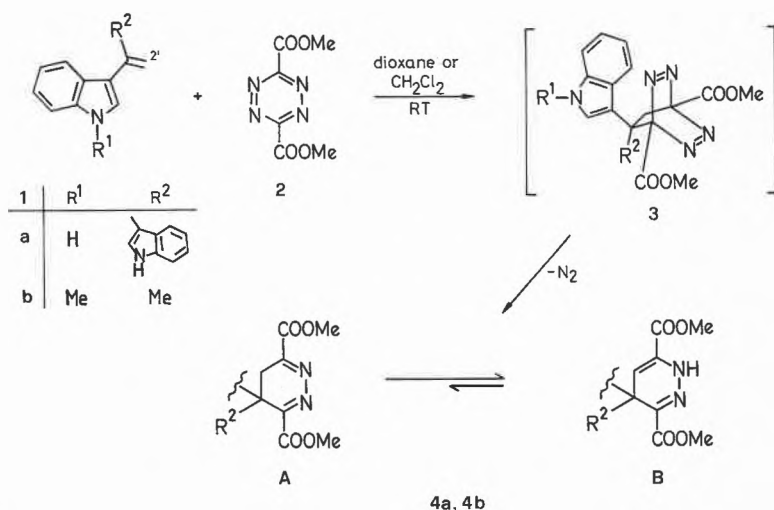
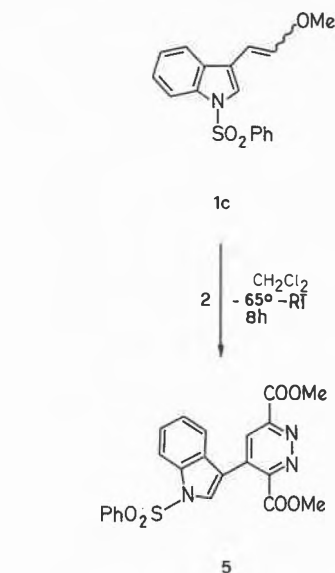
[4 + 2]-Cycloaddition with Inverse Electron Demand: Reaction of 3-Vinylindoles with Dimethyl 1,2,4,5-Tetrazine-3,6-dicarboxylate**

Ulf Pindur* and Ludwig Pfeuffer

Abstract: The 1'-substituted 3-vinylindoles **1a** and **1b** react locoselectively with the tetrazine **2** to form the corresponding 1,4-dihydro-1,2-diazines. The 2'-methoxy-substituted compound **1c** yields the 4-(indol-3-yl)-substituted 1,2-diazine **5** on reaction with the tetrazine **2**. The reactions proceed through [4 + 2]-cycloaddition, [4 + 2]-cycloreversion, and, in the case of the reaction of **1c**, an additional elimination of methanol.

As 4 π -electron systems, vinylindoles are preparatively interesting synthons for the annellation of the indole skeleton and for the preparation of numerous natural products^[1,2], for which the Diels-Alder reaction plays a predominant role in the synthetic concept^[3]. As a result of their pronounced π -donor reactivity, it is also to be expected that, after a [4 + 2]-cycloaddition with inverse electron demand, they will react with electron-poor dienes^[4-6]. In continuation of our studies to expand the synthetic potential of this class of indoles for the preparation of novel annellated heterocycles and carbazole alkaloids, we have now investigated the reactions of some selected 3-vinylindoles **1** with the tetrazine **2**^[6].

It is already known that electron-rich, benzo-condensed heterocycles react with the *s-cis*-fixed azadiene system of **2** to give annellated products of the pyridazine series^[4]. For example, *N*-methylindole undergoes reaction at its 2,3-double bond with **2** to form a chinolino[3,4-*c*]pyridazine derivative^[4]. We have now found that **2** has a higher preference for reaction at the exocyclic vinyl functions of **1a** and **1b**. The reaction proceeds through the cycloadduct **3**, which is not isolable due to the high angular strain, (step 1: [4 + 2]-cycloaddition, step 2: [4 + 2]-cycloreversion^[5,7]) and subsequent elimination of nitrogen to give the indol-3-yl-substituted 1,4-dihydro-1,2-diazines **4a** and **4b**, which are capable of



* Correspondence: Prof. Dr. U. Pindur
Institut für Pharmazie
Fachbereich Chemie und Pharmazie der Universität
Saarstrasse 21, D-6500 Mainz 1
(Bundesrepublik Deutschland)

** Acknowledgement: We thank Prof. Dr. R. Gleiter, Universität Heidelberg, for measurement of the He(I) photoelectron spectra and the Deutsche Forschungsgemeinschaft for financial support.

tautomerization. According to a 400 MHz ¹H-NMR spectroscopic analysis, the equilibrium is shifted completely to the right (structure **B**). The locoselectivity of the reaction course is completely in accord with that observed for the reactions of styrene and its derivatives with compound **2**^[5].

The azadiene **2** also undergoes cycloaddition to the vinyl function of (*E/Z*)-**1c**. The 4-(indol-3-yl)-1,2-diazine **5** is the only stable product formed in this reaction. From a mechanistic viewpoint, [4 + 2]-cycloaddition, [4 + 2]-cycloreversion, and elimination of methanol take place. The driving force to the 6 π -heteroaromatic product is most probably the gain of the energy of aromatization (see also ref.^[3]). The clear locochemistry of the reactions described here prompted us to study further cycloaddition reactions with inverse electron demand of variably functionalized vinyl heterocycles. It can be expected that use of this principle will open new routes to heterocyclic substituted pyridazines.

The energies of the HOMO's of the 3-vinylindoles used here are in the range -7.0 to -7.2 eV^[8]. It can thus safely be assumed that these cycloadditions take place under HOMO_{dienophile}/LUMO_{enophile} control^[9] as the energy separation of the frontier orbitals in the transition state is about 6 eV (E_{LUMO} of **2**: -1.11 eV^[10]). The locochemistry at the 1-aminobutadiene structural unit of **1** can be deduced from the high π -electron density and from the large HOMO-coefficient at C-2' of the vinyl function^[11].

The new cycloadducts described here were separated using flash chromatography^[12] and were obtained in analytically pure form after recrystallization. The structural analytical data are in accord with the proposed constitutions. The 1,3-*H* coupling of the vinyl proton with the NH group observed in the 400 MHz ¹H-NMR spectrum of compound **4** is especially informative ($^4J = 2.18$ and 2.20 Hz for **4a**, **4b** (**B**), Table 1).

Typical Procedure for Cycloaddition of 3-Vinylindoles with Dimethyl 1,2,4,5-Tetrazine-3,6-dicarboxylate (reaction of **1a** with **2**): 0.92 g (4.6 mmol) **2**^[13] were added to a solution of 1.0 g (3.9 mmol) **1a**^[14] in 25 mL dioxane under nitrogen atmosphere at room temperature. The reaction started immediately with formation of N₂ gas. After a reaction time of 10 min the mixture was poured into ice water and was then extracted fivefold with 20 mL dichloromethane. The organic layer was dried over CaCl₂ and evaporated in

Table 1. Cycloadducts **4a**, **4b**, and **5**.

Product	Yield [%] ^{a)}	m.p. [°C] ^{b)}	Molecular Formula ^{c)}	¹ H-NMR (CDCl ₃) ^{d)} δ [ppm]	MS (70 eV) ^{e)} m/z (rel. int. %)
4a	86	165 (petrol ether/ ethyl acetate)	C ₂₄ H ₂₀ N ₄ O ₄ (428.15)	3.49 (s, 3H, COOCH ₃), 3.71 (s, 3H, COOCH ₃), 6.41 (d, ⁴ J = 2.18 Hz, 1H, dihydrodiazine C5-H), 6.90 (s, 1H, indole C2-H), 6.92 (s, 1H, indole C2-H), 7.00 (pt, 2H, indole C5-H or C6-H), 7.15 (pt, 2H, indole C5-H or C6-H), 7.31 (d, ³ J = 7.98 Hz, 2H, indole C4-H or C7-H), 7.51 (d, ³ J = 7.93 Hz, 2H, indole C4-H or C7-H), 8.19 (bs, 2H, indole NH), 8.47 (d, ⁴ J ≈ 2 Hz, 1H, dihydrodiazine NH). Measured at 200 MHz.	428 (1), 43 (100)
4b	67	179 (ethyl acetate)	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O ₄ (341.14)	1.94 (s, 3H, CH ₃), 3.58 (s, 3H, NCH ₃), 3.75 (s, 3H, COOCH ₃), 3.76 (s, 3H, COOCH ₃), 5.61 (d, ⁴ J = 2.21 Hz, 1H, dihydrodiazine C5-H), 6.93 (s, 1H, indole C2-H), 7.05 (pt, 1H, indole C5-H or C6-H), 7.19 (pt, 1H, indole C5-H or C6-H), 7.28 (d, ³ J = 8.23 Hz, 1H, indole C4-H or C7-H), 7.46 (d, ³ J = 8.05 Hz, 1H, indole C4-H or C7-H), 8.33 (bs, 1H, ⁴ J-coupling not resolved, NH). Measured at 400 MHz.	341 (9), 282 (100)
5	45	207–209 (methanol)	C ₂₂ H ₁₇ N ₃ O ₆ S (451.09)	3.79 (s, 3H, COOCH ₃), 4.09 (s, 3H, COOCH ₃), 7.31 (t, ³ J = 7.28 Hz, 1H, phenyl-H or indole-H), 7.41 (t, ³ J = 7.35 Hz, 1H, phenyl-H or indole-H), 7.48 (t, ³ J = 8.1 Hz, 2H, phenyl H3,4), 7.47 (d, ³ J = 8.0 Hz, 1H, phenyl-H or indole-H), 7.58 (t, ³ J = 7.45 Hz, 1H, phenyl-H or indole-H), 7.89 (s, 1H, indole C2-H), 7.93 (d, ³ J = 8.1 Hz, 2H, phenyl H2,6), 8.06 (d, ³ J = 8.37 Hz, 1H, phenyl-H or indole-H), 8.38 (s, 1H, diazine H5, no exchange with D ₂ O). Measured at 400 MHz.	451 (94), 77 (100)

^{a)} Yields of analytically pure isolated products. ^{b)} Uncorrected. ^{c)} Satisfactory microanalyses obtained. ^{d)} Measured at 200 and 400 MHz using a Bruker AC 200 and 400 instrument. ^{e)} Recorded with Varian MAT CH 7A mass spectrometer.

vacuum. The residue was solved in some toluene and separated by flash-chromatography^[12] (silica gel 60, Merck, grain size 0.040–0.063 mm, eluent: petrol ether (40–60°C)/ethyl acetate 6 + 4) and recrystallized from petrol ether (40–60°C)/ethyl acetate (cf. Table 1).

Received: November 11, 1986 [FC 97]

[1] E. Akgün, U. Pindur, *Chimia* 39 (1985) 266; *J. Heterocycl. Chem.* 22 (1985) 585; U. Pindur, L. Pfeuffer, *Monatsh. Chem.*, in press.

[2] L. Pfeuffer, U. Pindur, *Chimia* 40 (1986) 124.
 [3] U. Pindur, L. Pfeuffer, *Chem. Ztg.* 110 (1986) 95, and references cited therein; B. Saroja, P. C. Srini-vasan, *Synthesis* (1986) 748.
 [4] G. Seitz, T. Kämpchen, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* 309 (1976) 679; T. Kämpchen, Dissertation, Universität Marburg/Lahn (1977); for new reactions with 3,6-bis(trifluormethyl)-1,2,4,5-tetrazine see: G. Seitz, R. Mohr, *Chem. Ztg.* 111 (1987) 81.
 [5] J. Sauer, A. Mielert, D. Lang, D. Peter, *Chem. Ber.* 98 (1965) 1435.
 [6] Scope and applications of Diels-Alder reactions of heterocyclic azadienes: D. L. Boger, *Tetrahedron* 39 (1983) 2869; *Chem. Rev.* 86 (1986) 781.
 [7] G. Seitz, T. Kämpchen, *Chem. Ztg.* 99 (1975) 292.

[8] The HOMO energy of **1a** as determined by He(I) photoelectron spectroscopy amounts to –7.1 eV.
 [9] J. Sauer, R. Sustmann, *Angew. Chem.* 92 (1980) 773; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 779.
 [10] H. Dwuletzi, Dissertation, Universität Düsseldorf (1986); application of the CAMEO program, *cf. J. S. Burnier, W. L. Jorgensen, *J. Org. Chem.* 48 (1983) 3923.
 [11] I. Fleming: *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Wiley, New York (1976).
 [12] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* 43 (1978) 2923.
 [13] D. L. Boger, R. S. Coleman, J. S. Panek, F. X. Huber, J. Sauer, *J. Org. Chem.* 50 (1985) 5377.
 [14] For synthesis of vinylindoles see ref. [1].

[4 + 2]-Cycloadditions to 1'-Phenyl-Substituted 3-Vinylindoles with *N*-Phenylmaleimide: An Access to New [a]Anellated Carbazole Derivatives**

Ludwig Pfeuffer and Ulf Pindur*

Abstract: The AlCl₃-catalyzed [4 + 2]-cycloaddition of 1'-phenyl-substituted 3-vinylindoles with *N*-phenylmaleimide gives rise to new anellated carbazole derivatives with a high *endo*-preference. A dehydrogenative Diels-Alder reaction occurs on cycloaddition with the 3-vinylindole **1e**.

The general interest in the chemistry of carbazoles and structurally related indole derivatives has increased considerably in

recent years^[1–5] as some of these compounds, both natural products and synthetic compounds, have exhibited pronounced physiological and pharmacological activities. A synthetically attractive concept for the preparation of novel [b]anellated indoles and carbazole alkaloids consists of the [4 + 2]-cycloaddition to 3-vinylindoles as 4π-systems^[1–7]. The pronounced enophile reactivity of this class of compounds results from the characteristically high HOMO energy^[8]. As the

synthetic potential of this reaction type, especially with regard to variation of the starting materials, has by no means been fully exploited and as comprehensive knowledge of the regio- and stereochemistry is still lacking, we now report on some new cycloadditions of selected, 1'-phenyl-substituted 3-vinylindoles with *N*-phenylmaleimide (carbo-Diels-Alder reactions).

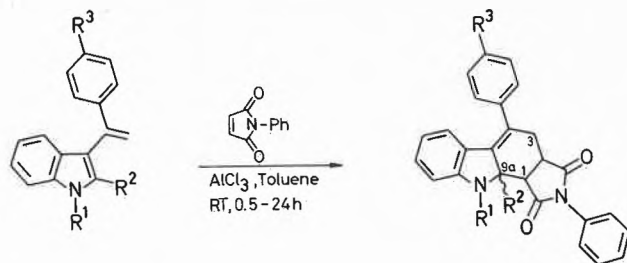
The 3-vinylindoles **1a–d**^[7], in contrast to cycloaddition reactions with 1,1-bis(3-indolyl)-ethenes^[1], only react sufficiently rapidly with *N*-phenylmaleimide^[9] in the presence of a Lewis acid (AlCl₃). Under these mild conditions, which were especially chosen above all to avoid polymerizations of the educts, the new anellated carbazole derivatives **2a–d** were obtained with a high *endo*-preference. The reaction with **1c** resulted in the formation of *endo*- and *exo*-epimers whereas the reactions with **1a**, **1b**, and **1d** led exclusively to the *endo*-cycloadducts (Scheme 1; in the reactions of **1b** and **1c**, the effective product distribution was determined also by quantitative TLC remission measurements^(*)).

A time-dependent, quantitative investigation of the course of the reactions of **1b** and **1c** with the dienophile by thin-layer chromatography (TLC) showed a significantly delayed cycloaddition in the case of

* Correspondence: Prof. Dr. U. Pindur
 Institut für Pharmazie
 Fachbereich Chemie und Pharmazie der Universität
 Saarstrasse 21, D-6500 Mainz 1
 (Bundesrepublik Deutschland)

** Cycloadditions to [b]Anellated Indole Derivatives, Part 3. – Part 2: U. Pindur, L. Pfeuffer, *Tetrahedron Lett.*, in press.

Scheme 1

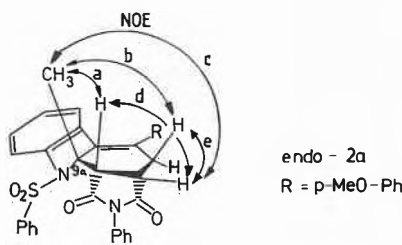


	R ¹	R ²	R ³	yield [%]		
				endo	exo	
1a	SO ₂ Ph	Me	OMe	2a	11.5	-
1b	SO ₂ Ph	H	H	2b	11.2(24)*	-
1c	Me	Me	H	2c	43(43)*	11(13)*
1d	SO ₂ Ph	Me	H	2d	4.3	-

1b as compared to that of **1c**. According to the FMO concept, the HOMO energy of the diene moiety in **1b** should be lowered by the *N*-acceptor group as compared to that of **1c** (this should also be valid for **1a** and **1d**)^[8]. The pronounced *endo*-selectivity of these cycloadditions can, on the assumption of a HOMO_{3-vinylindole}/LUMO_{dienophile} cycloaddition, be attributed to energetically favorable frontier orbital interactions^[10-12] in the transition state.

Analysis of the relative configurations of the new cycloadducts **2** was based mainly on 400 MHz ¹H-NMR decoupling experiments and recordings of the ¹H{¹H}-NOE

difference spectra. As exemplarily shown below in the structural formula of **2a**^[13], the significantly positive effects NOE (a-e) confirm the *endo*-configuration assigned (for clarity, only one enantiomer is shown).



In the case of the *exo*-epimer of **2a**, the effect NOE (a) should not be observable as a result of the inversion of the configuration at C-9a. The *endo*-compounds **2b**, **2c**, and **2d** furnish analogous effects.

Scheme 2

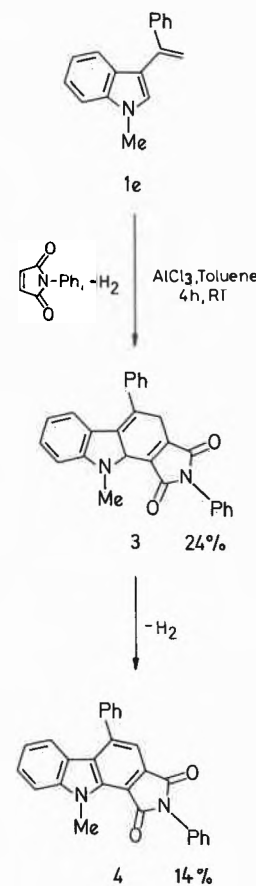


Table 1. Cycloadducts **2a-d**, **3**, and **4**. ¹H-NMR spectra: Bruker WM 400 (δ scale); mass spectra (70 eV): Varian CH 7A; quantitative TLC analysis: Zeiss MQ 3, PMQ 3 TLC scanner, solvent: methanol or CCl₄, measurements at λ = 325 nm (**2b**), 370 and 385 nm (**2c**), 295 nm (**3**, **4**), silica gel plates 60 F₂₅₄ Merck; *m.p.*: Mettler Fp 1; «flash»-chromatography: silica gel 60, Merck, particle size 0.040–0.063 mm, eluent: petrol ether (40–60 °C)/ethyl acetate.

Product ^{a)}	<i>m.p.</i> [°C]	Reaction time [h]	¹ H-NMR (CDCl ₃) ^{b)}	MS (70 eV) <i>m/z</i> (rel. int. %)
2a (<i>endo</i>)	164–165 (petrol ether/ ethyl acetate)	7	1.77 (s, 3H, 9a-CH ₃), 3.03 (d, ² <i>J</i> = 17.8 Hz, 1H, 3-Hβ), 3.20 (dd, ² <i>J</i> = 17.8 Hz, ³ <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H, 3-Hα), 3.39 (t (dd), 1H, 2-H), 3.83 (s, 3H, OCH ₃), 4.54 (d, ³ <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H, 1-H), 6.6–6.71 (mc, 2H, aromatic), 6.90 (d, ³ <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H, methoxyphenyl-H), 7.05–7.13 (mc, 4H, aromatic), 7.27–7.58 (mc, 8H, aromatic), 8.20 (d, 2H, phenylsulfonyl-H)	576 (34), 435 (100)
2b (<i>endo</i>)	293 (MeOH)	24	2.64 (ddd, ² <i>J</i> = 16.1 Hz, ³ <i>J</i> = 9.8 Hz, ⁵ <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H, 3-Hβ), 3.14 (dd, ² <i>J</i> = 16.1 Hz, ³ <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H, 3-Hα), 3.28 (mc, 1H, 2-H), 3.34 (dd, ³ <i>J</i> _{9a,1} = 8.3 Hz, ³ <i>J</i> _{1,2} = 8.5 Hz, 1H, 1-H), 4.80 (dd, ³ <i>J</i> _{9a,1} = 8.3 Hz, ⁵ <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H, 9a-H), 6.76 (t (ddd), 1H, aromatic), 6.81 (d (dd), 1H, aromatic), 7.16 (t (ddd), 1H, aromatic), 7.23 (d (dd), 1H, aromatic), 7.34–7.62 (mc, 13H, aromatic), 7.93 (d (dd), 2H, phenylsulfonyl-H)	304 (6), 134.9 (100)
2c (<i>endo</i>)	177–179 (MeOH)	0.5	1.47 (s, 3H, 9a-CH ₃), 2.98 (dd, ² <i>J</i> = 16.6 Hz, ³ <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H, 3-H), 2.99 (s, 3H, NCH ₃), 3.22 (dd, ² <i>J</i> = 16.6 Hz, ³ <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H, 3-H), 3.37 (ddd, 1H, 2-H), 3.60 (d, ³ <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H, 1-H), 6.29 (t (dd), 1H, aromatic), 6.41 (d, ³ <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H, 5,8-H), 6.63 (d, ³ <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H, 5,8-H), 7.00–7.05 (mc, 3H, aromatic), 7.26–7.40 (mc, 8H, aromatic)	420 (71), 405 (100)
2c (<i>exo</i>)	214 (petrol ether/ ethyl acetate)		1.34 (s, 3H, 9a-CH ₃), 2.86 (dd, ² <i>J</i> = 16.4 Hz, ³ <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H, 3-H), 3.05 (dd, ² <i>J</i> = 16.4 Hz, ³ <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H, 3-H), 3.15 (s, 3H, NCH ₃), 3.33 (ddd, 1H, H-2), 3.57 (d, ³ <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H, 1-H), 6.37 (t (dd), 1H, aromatic), 6.49 (d, ³ <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H, 5,8-H), 6.62 (d, ³ <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H, 5,8-H), 7.08 (t (dd), 1H, aromatic), 7.31–7.52 (mc, 10H, aromatic)	420 (71), 405 (100)
2d (<i>endo</i>)	267 (petrol ether)	7	1.77 (s, 3H, 9a-CH ₃), 3.03 (d, ² <i>J</i> = 17.5 Hz, 1H, 3-Hβ), 3.23 (dd, ² <i>J</i> = 17.5 Hz, ³ <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H, 3-Hα), 3.42 (t (dd), 1H, 2-H), 4.56 (d, ³ <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H, 1-H), 6.55–6.62 (m, 2H, aromatic), 7.07–7.14 (mc, 4H, aromatic), 7.28–7.58 (mc, 11H, aromatic), 8.10–8.12 (d, 2H, phenylsulfonyl-H)	546 (62), 405 (100)
3 ^{c)}	183–184 (petrol ether/ ethyl acetate)	4	2.09 (s, 1H, 9a-H), 3.14 (d, ² <i>J</i> = 19.4 Hz, 1H, 3-H), 3.39 (d, ² <i>J</i> = 19.4 Hz, 1H, 3-H), 4.23 (s, 3H, NCH ₃), 6.50 (d, ³ <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H, 5-H), 6.86 (ddd, 2 × ³ <i>J</i> ≈ 7.9 Hz, ⁴ <i>J</i> = 0.7 Hz, 1H, 6-H), 7.22 (t (ddd), 1H, 7-H), 7.35 (d, ³ <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H, 8-H), 7.36–7.56 (mc, 8H, aromatic), 7.63–7.65 (mc, 2H, phenylsulfonyl-H)	decomposition
4	273 (petrol ether/ ethyl acetate)	4	4.49 (s, 3H, NCH ₃), 7.04 (t (ddd), 1H, aromatic), 7.30–7.66 (mc, 14H, aromatic) ^{d)}	402 (100), 357 (19)

^{a)} Compounds **2a-d** and **4** gave satisfactory elemental analyses. ^{b)} The designations Hβ and Hα refer to the stereof ormula of **2a**. ^{c)} The constitution of **3** was confirmed by 400 MHz ¹H-NMR spectroscopic measurements. ^{d)} Measured at 200 MHz.

The 3-vinylindole **1e** reacts with *N*-phenylmaleimide exclusively in the sense of a dehydrogenative Diels-Adler reaction (Scheme 2). The new cycloadducts **3** and **4** can be isolated by means of flash-chromatography. However, the anellated dihydrocarbazole **3** is rather unstable and undergoes ready transformation, albeit with decomposition, to the more stable, delocalized 14 π -system **4** (quantitative TLC analysis of the reaction mixture: 62% of **4**). The constitution of **3** is unusual for a cycloadduct of this series^[6], but was elucidated by differential ¹H{¹H}-NOE measurements.

Typical Procedure for Cycloaddition of 3-Vinylindoles **1 with *N*-Phenylmaleimide:** 111 mg (0.835 mmol) of AlCl₃ are suspended in 10 mL of absolute toluene and treated at room temperature with 115 mg (0.668 mmol) of *N*-phenylmaleimide. Then, 0.556 mmol of **1** are added and the resultant mixture is stirred for 0.5–24 h (see Table 1) at 20°C. Subsequently, the reaction mixture is poured into 20 mL of water and

extracted with dichloromethane (3 × 25 mL). The organic phase is washed with water (2 × 30 mL), dried with calcium chloride, and concentrated. The residue is separated by flash-chromatography. For quantitative TLC measurements, the residue from the organic phase is dissolved in trichloromethane and chromatographically separated on silica gel 60 plates (Merck) with petrol ether/ethyl acetate (8/2).

Received: February 25, 1987 [FC 98]

- [1] L. Pfeuffer, U. Pindur, *Chimia* 40 (1986) 124, and references cited therein.
- [2] J. A. Joule, *Adv. Heterocycl. Chem.* 35 (1984) 83, and references cited therein; D. Sowmithran, K. Prasad, *Heterocycles* 24 (1986) 711.
- [3] G. W. Gribble, M. G. Saulnier, *Heterocycles* 23 (1985) 1277, and references cited therein.
- [4] D. P. Chakraborty, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* 34 (1977) 300; *Planta Med.* 39 (1980) 79; A. Bossi: *The Alkaloids*, Vol. 25, Academic Press, New York (1985).
- [5] K. Sakano, S. Nakamura, *J. Antibiot.* 33 (1980) 961.

- [6] U. Pindur, L. Pfeuffer, *Chem. Ztg.* 110 (1986) 95, and references cited therein; B. Saroja, P. C. Srinivasan, *Synthesis* (1986) 748. – Repetition of the work in the last cited reference has shown that indolization reactions are not applicable to the cycloadducts mentioned therein.
- [7] For the preparation of vinylindoles see: E. Akgün, U. Pindur, *J. Heterocycl. Chem.* 22 (1985) 585; *Chimia* 39 (1985) 266; U. Pindur, L. Pfeuffer, *Monatsh. Chem.*, in press.
- [8] The HOMO energies of 1'donor-activated 3-vinylindoles are about -7.0 eV (photoelectron spectroscopy: R. Gleiter, Universität Heidelberg; qualitative estimation, CAMEO method: J. S. Burnier, W. L. Jorgensen, *J. Org. Chem.* 48 (1983) 3923).
- [9] O. De Lucchi, G. Modena, *Tetrahedron* 40 (1984) 2585.
- [10] J. Sauer, R. Sustmann, *Angew. Chem.* 92 (1980) 733; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980), 779.
- [11] K. N. Houk, *Acc. Chem. Res.* 8 (1975) 1.
- [12] I. Fleming: *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Wiley, New York (1976).
- [13] On viewing a Dreiding model of **2a**, a preferential twisted boat conformation can be deduced. For information on the conformational analysis of similar cycloadducts, see: J. D. Lambert, Q. N. Porter, *Aust. J. Chem.* 34 (1981) 1483.

COLUMNA ANALYTICA



H. M. W.

In dieser Kolumne schreibt
Prof. Dr. H. M. Widmer
Analytische Forschung und Koordination
Ciba-Geigy AG, FO 3.2
CH-4002 Basel

regelmässig eigene Meinungsartikel oder lädt Gäste ein, allgemein interessierende Angelegenheiten der modernen Analytik zu kommentieren. Einwendungen aus dem Leserpublikum sind nicht unerwünscht (Adresse: siehe oben) und werden in angemessener Weise berücksichtigt.

Jahrmarkt der Neuheiten: PITTCON '87

Die Show wird 1988 in New Orleans und im darauffolgenden Jahr in Atlanta veranstaltet werden. Über die späteren Standorte wird noch diskutiert, favorisierte Kandidaten sind New York und Chicago. Die PITTCON wurde erstmals 1950 abgehalten, sie hat für die Gerätehersteller inzwischen einen hohen Prestigewert erreicht, und mit Vorliebe werden dort Neuentwicklungen der Öffentlichkeit vorgeführt.

Die diesjährige Konferenz wurde von über 30 000 Teilnehmern besucht, auf einer Fläche von über 18 000 m² zeigten 820 Aussteller ihre Produkte, und es wurden mehr als 1000 Vorträge sowie rund 70 Posters präsentiert. Premiere hatte ein «User-Manufacturer Information Exchange» (UMIX)-Seminar, womit ein Gedankenaustausch zwischen Hersteller und Anwender angestrebt wurde, und das drei Themen, nämlich pharmazeutische Analytik, Polymeranalytik und Oberflächenanalytik, umfasste.

Ehrungen und Auszeichnungen

An der PITTCON werden jeweils Auszeichnungen an hervorragende Wissenschaftler und Gerätehersteller vergeben. Diese Ehrungen können als Indikatoren dafür aufgefasst werden, wo die Schwere-

wichte der modernen analytischen Chemie liegen. 1987 wurden geehrt:

Paul C. Lauterbur, Professor an der University of Illinois at Urbana, erhielt für seine Arbeiten auf dem Gebiet der NMR-Spektroskopie, insbesondere für Beiträge zur Entwicklung des NMR-Imaging, das nun in der medizinischen Diagnostik einen enormen Aufschwung erfahren hat, den Spectroscopy Award der Spectroscopy Society of Pittsburgh.

Fred Regnier, Professor für Biochemie an der Purdue University in West Lafayette, erhielt für seine Arbeiten auf dem Gebiet der Chromatographie, insbesondere für Studien über die Retention von Makromolekülen, den Dal Nogare Award, der vom Chromatographie-Forum des Delaware Valley vergeben wird. In Basel wird man sich daran erinnern, dass *Regnier* zusammen mit *Barry Karger* dort letzten Sommer einen Kurs über die Chromatographie von Biopolymeren durchführte.

Fred W. McLafferty, Professor an der Cornell University in Ithaca, gewann den Pittsburgh Analytical Chemistry Award für seine Arbeiten auf dem Gebiet der Massenspektrometrie (mehr als 300 Publikationen).

George C. Pimentel, Professor und Direktor am Laboratory of Chemical Biodynamics des Lawrence Berkeley Labora-

Wie alljährlich im Frühling fand vom 9. bis 13. März 1987 die 38th Pittsburgh Conference and Exposition (PITTCON) statt, für mehrere Jahre, wenn nicht überhaupt, das letzte Mal in Atlantic City.

tory, California, erhielt den Maurice F. Hasler Award in Anerkennung seiner Pionierleistungen auf dem Gebiet der «Matrix Isolation Spectroscopy» und für die Entdeckung des ersten «chemically pumped Lasers». Berühmt geworden ist *Pimentel* auch als Leiter einer Untersuchung über die Möglichkeiten und Bedürfnisse der Chemie, einer Studie, die alle 20 Jahre von der amerikanischen Regierung (National Research Council) in Auftrag gegeben wird. Dieser Pimentel-Report «Opportunities in Chemistry» wurde 1984 veröffentlicht und folgte dem Westheimer-Report von 1964.

Robert A. Osteryoung, Professor am Chemistry Department der State University of New York in Buffalo, wo er unter anderem die Pulsplarographie entwickelte, erhielt den Charles N. Reilly Award für seine Arbeiten zur Anwendung des Computers in der Elektrochemie.

A. Lee Smith wurde in Anerkennung seiner Beiträge zur Strukturbestimmung von Organosiliciumverbindungen mit dem Williams-Wright Award ausgezeichnet. Dieser Preis wird von der Coblenz Society vergeben, der Dr. *Smith* bis vor kurzem als Präsident vorstand.

Don E. Plwonka, ein Chemie-Doktorand an der Kansas State University in Manhattan, erhielt den erstmals verliehenen Tomas Hirschfeld Award für seine Arbeiten auf dem Gebiet der «Near Infra Red Analysis». Dieser Preis wurde zur Erinnerung an *Tomas Hirschfeld* gestiftet, einen Forscher, der sowohl am Lawrence Livermore Laboratory, California, als auch an der University of Washington in Seattle wirkte und 1986 starb.

Eine Instrumenten-Auszeichnung, nämlich den Vaaler Prize, durfte die Schweizer Firma Mettler Instrumente AG für ihr Reaktionskalorimeter RC1 entgegennehmen.

Die «Conference»

Es gibt mehrere Standpunkte und unterschiedliche Kriterien, nach denen man die wissenschaftlichen Darbietungen der PITTCON beurteilen kann. So treten einerseits prominente Wissenschaftler mit hochkarätigen Vorträgen auf, andererseits kommt aber auch der oft noch unerfahrene Analytikernachwuchs zu Wort. Besonders wertvoll sind die zahlreichen Seminare mit eingeladenen Rednern. Unser Bericht wird sich auf diese beschränken.

In der Vielfalt der behandelten Themen überlagert immer noch die Chromatographie, vor allem die Flüssigchromatographie. Allerdings schwächt sich das Interesse an den chromatographischen Methoden im Vergleich zu früheren Jahren merklich ab – sie sind Routine geworden. Bemerkenswert sind die Bemühungen zur Trennung von Biopolymeren. Fortschritte gibt es noch bei Detektoren, gekoppelten Systemen und der mehrdimensionalen Chromatographie sowie der Chromatographie mit überkritischen Phasen (SCF).

Hervorzuheben sind die Beiträge von

Milton Lee und seinen Mitarbeitern (Brigham Young University in Provo) zur Entwicklung neuartiger Detektoren mit der Technik des Mikrowellen- und Radiofrequenzplasmas. Von *Ira Krull* und Mitarbeitern (Northeastern University in Boston) wurden LC-Detektionsmethoden weiterentwickelt, insbesondere die photochemische Detektion und photolytische Derivatisierung.

Eine grosse Zuhörerschaft versammelte sich bei allen umweltschutzrelevanten Seminaren, wo sich die Industrie um die Technologie für das Einhalten der EPA-Vorschriften bemühte, und Gerätesysteme zur kontinuierlichen Überwachung von Emissionen und zur Immissionsmessung besonderes Interesse fanden.

Mehr als in früheren Jahren richteten die Industrieanalytiker ihr Augenmerk auf prozess-nahe Analytik (Online-Analytik), wobei die Flow Injection Analysis, Chemometrie und Sensorenentwicklung mit den Beiträgen von *Jaromir Ruzicka* (Technical University in Lyngby und University of Washington in Seattle), *Bruce R. Kowalski* (University of Washington in Seattle) und *Jiri Janata* (University of Utah in Salt Lake City) im Vordergrund standen.

Der zweitgrösste Anteil am wissenschaftlichen Programm entfiel auf die Spektroskopie. Die wichtigsten Fortschritte in der IR-Spektroskopie, der Lasertechnologie und der Massenspektrometrie wurden in den Referaten von *Peter R. Griffiths* (University of California at Riverside) und *Gary M. Hieftje* (Indiana University) bzw. von *Edward S. Yeung* (Iowa State University in Ames) und *Richard N. Zare* (Stanford University) sowie von *Fred W. McLafferty* (Cornell University), *Jack D. Henion* (Cornell University) und *Richard F. Browner* (Georgia Institute of Technology) präsentiert.

Neue Impulse gehen von der Elektrochemie aus, die zur Entwicklung miniaturisierter und empfindlicherer Detektionssysteme führten. Im Aufwind befindet sich auch die Oberflächenanalytik.

Erfreulich ist die verstärkte Integration biochemischer Prinzipien in die analytischen Technologien, ein Trend, von dem noch vor zwei Jahren wenig zu spüren war.

Auf dem Gebiet des Labormanagements und der Datennetzsysteme kann ein richtiggehender Informations hunger festgestellt werden.

Die «Exposition»

So wie sich das wissenschaftliche Programm der PITTCON aus bescheidenen Anfängen zu einer weltweit beachtetten Veranstaltung entwickelt hat, so ist auch die damit verbundene Geräte- und Instrumentenmesse ins Gigantische gewachsen. Aus diesem Grunde wanderte die PITTCON von ihrem Entstehungsort Pittsburgh im Laufe der Jahre in andere Städte aus.

Die Gerätemesse ist zu einem Ort geworden, an dem die instrumentellen Entwick-

lungstendenzen erkannt und die Marktsituation erforscht werden. Sie ist aber auch der Ort, wo konkurrierende Unternehmen versuchen, den Marktanteil ihrer Erzeugnisse zu konsolidieren. Der enorme Zulauf von Zehntausenden von Messebesuchern wird so gut wie möglich ausgenutzt, und durch Umfragen werden die effektiven und potentiellen Kaufinteressen der Fachwelt ermittelt und ausgewertet.

Dieser Supermarkt für Informationen ist zum Wallfahrtsort der Analytiker und Instrumentalanalytik-Gerätehersteller geworden. An der PITTCON wird gar manches Ondit bestätigt, das während des vergangenen Jahres aus der Gerüchteküche in Umlauf kam. Dieses Jahr waren es besonders die Übernahme der Firma LKB (S) durch Pharmacia (S) sowie von Carlo Erba Strumentazione (I), Applied Research Laboratories (USA) und J&W Scientific (USA) durch den britischen Pharmakonzern Fisons. Dazu sei angemerkt, dass J&W Scientific kürzlich von Hewlett-Packard eine Lizenz zur Herstellung von Quarzkapillaren erworben hat. Fisons ist bereits früher durch Übernahmeaktionen in den Besitz von MSE Scientific Instruments (GB), Gebrüder Haake (BRD) und Haake Buchler Instruments (USA) gelangt. Zusammengeschlossen haben sich auch die amerikanischen Firmen Brownlee Labs und Kratos mit Applied Biosystems Incorporated (ABI).

Hewlett-Packard war 1983 mit Genentech ein «Joint Venture» unter dem Namen Genenchem eingegangen. Diese Zusammenarbeit wurde nun abgebrochen, und Hewlett-Packard hat den Anteil von Genentech übernommen.

Interessant ist die Übernahme von «bench-top»-Spektroskopie- und Chromatographie-Produkten der Firma IBM Instruments Inc. durch Nicolet Instrument Corp., was diesem Unternehmen eine starke Position auf dem Chromatographie-Markt verschafft und ein sichtbares Zeichen dafür setzt, dass die Kopplungstechnologien GC/FT-IR, LC/FT-IR und GC/MS immer noch an Attraktivität gewinnen.

Dionex engagierte sich in der Finanzierung von Lee Scientific, einer Firma, die sich um die Lancierung der «Supercritical Fluid Chromatography» (SFC) bemüht und erst vor wenigen Jahren gegründet wurde. Es ist daher zu erwarten, dass Dionex für den Vertrieb und Service der Geräte von Lee Scientific in Deutschland und der Schweiz zuständig wird.

Der Chromatographie-Markt ist immer noch an erster Stelle: Die chromatographische Hardware dürfte jetzt einen Umsatz von nahezu 1 Milliarde \$ pro Jahr ausmachen und die chromatographischen Produkte und Hilfsmaterialien wie Kolonnen und Säulenfüllungen etc. zusätzlich mehr als 500 Millionen \$ pro Jahr.

Die SFC ist im Kommen! Sowohl Lee Scientific als auch Suprex erweiterten ihr Angebot, indem sie neben den Kapillarge-räten auch Adaptionseinrichtungen zur

Chromatographie mit gepackten Säulen anbieten. Offenbar ist es für die HPLC-geübten Kunden attraktiv, auf dem Markt eine ihren Erfahrungen angepasste SFC-Technologie vorzufinden. Das vor einem Jahr durch die Firma Chemical Data System (CDS) lancierte SFC-Gerät wird nun von einer «Spin-off»-Firma mit dem Namen Computer Chemical Systems (CCS) angeboten. Brownlee Labs bietet ebenfalls ein SFC-Gerät an, in dem eine selbstentwickelte Pumpe mit einem Gaschromatographen von Hewlett-Packard kombiniert ist. In das SFC-Geschäft eingestiegen ist nun auch Milton Roy. Es gibt Anzeichen dafür, dass in Kürze weitere Firmen, darunter auch die ganz grossen, folgen werden, und es erstaunte daher, dass eine andere, die Prozess-SFC bereits lancierende amerikanische Firma, Combustion Engineering Inc., an der PITT-CON '87 nicht vertreten war.

Zu eindrucksvollen Resultaten führte eine Zusammenarbeit der Firmen Lee Scientific und Nicolet Instrument auf dem Gebiet der SFC/FT-IR-Kopplung (siehe Fig. 1–3). Man kann hier von einem Durchbruch sprechen, übertrifft doch die analytische Empfindlichkeit (in der Grössenordnung von 50 ng) bei weitem alle Erwartungen, die man noch vor wenigen Jahren hegte. Eine noch grössere Empfindlichkeit (ca. 1 ng) wird allerdings durch das IR/MS-Instrument Cryolect 4800 von Mattson erreicht, das auf dem Prinzip der Matrixisolierung von Kapillar-GC-Eluaten basiert.

Gleich zwei Firmen boten bereits Instrumentalsysteme an, in denen GC mit FT-IR und MS gekoppelt wird: Hewlett-Packard und Mattson Instruments. Unsere Vorahnung (vgl. *Chimia* 41 (1987) 39) wurde somit bestätigt. Das GC/IRD/MSD-System von Hewlett-Packard ist modular aufgebaut – aus HP 5890A (GC), HP 5965A (IRD) und HP 5970B (MSD) – und kann deshalb schrittweise angeschafft werden; es besitzt separate HP CHEM STATIONS mit der entsprechenden Software für den IR- und MS-Detektor. Mit dieser Kombination kann aus einer einzigen Probeninjektion eine dreidimensionale Information gewonnen werden, bestehend aus Retentionszeit (Kapillar-GC), Massenspektrum und Infrarot-Spektrum.

Beckman Instruments engagierte sich in den letzten Jahren stark in der Entwicklung analytischer Geräte für «Life Sciences»-Untersuchungen. Die Firma stellte in Atlantic City eine neue Serie von Flüssigchromatographen vor; erwähnenswert ist auch die automatische Labor-Workstation BIOMEK 1000.

Perkin-Elmer, die grösste Instrumentalanalytik-Firma mit einem Jahresumsatz von 350–400 Mio \$, hatte auch einen der grössten Ausstellungsstände. Hervorzuheben sind ihr neuer Diodenarray-Detektor (190–370 µm) mit 1 nm Auflösung sowie das aus Titan gebaute und mit einem Selbstreinigungssystem ausgerüstete LC-Gerät ISOPURE, das speziell für biotech-

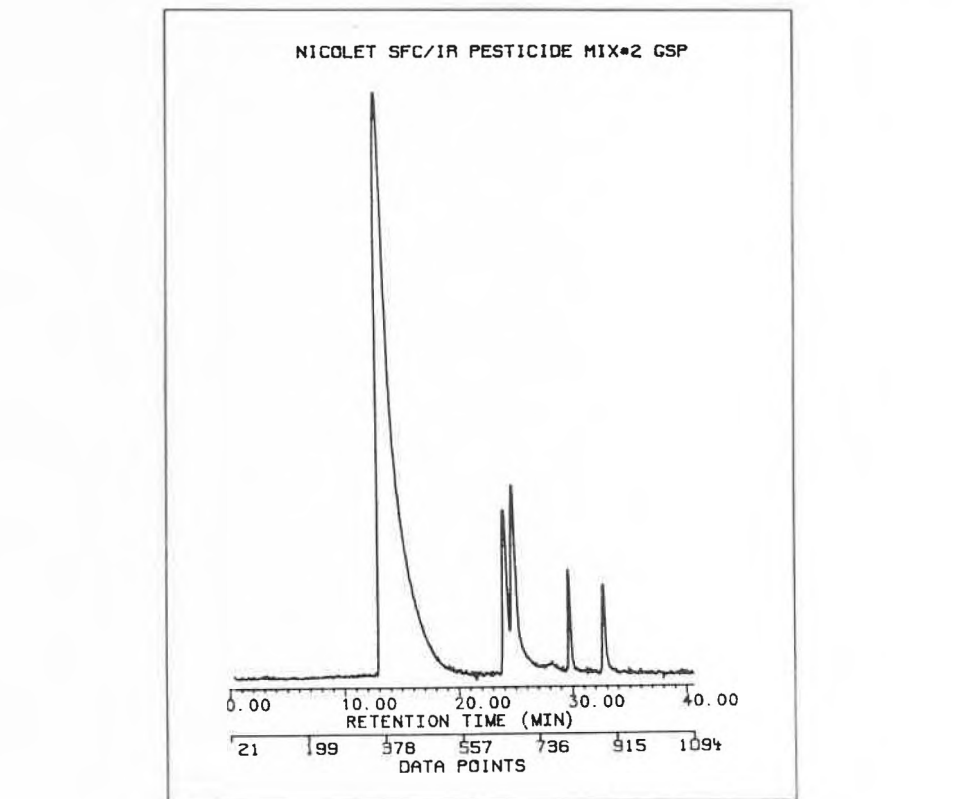


Fig. 1. SF-Chromatogramm eines Pestizid-Gemisches, bestehend aus Aldicarb (51 ng), Methomyl (48 ng), Captan (45 ng) und Phenmedipham (46 ng); SB-Methyl-100 Säule, 10 m, 100 µm i. D. und 0.5 µm Schichtdicke.

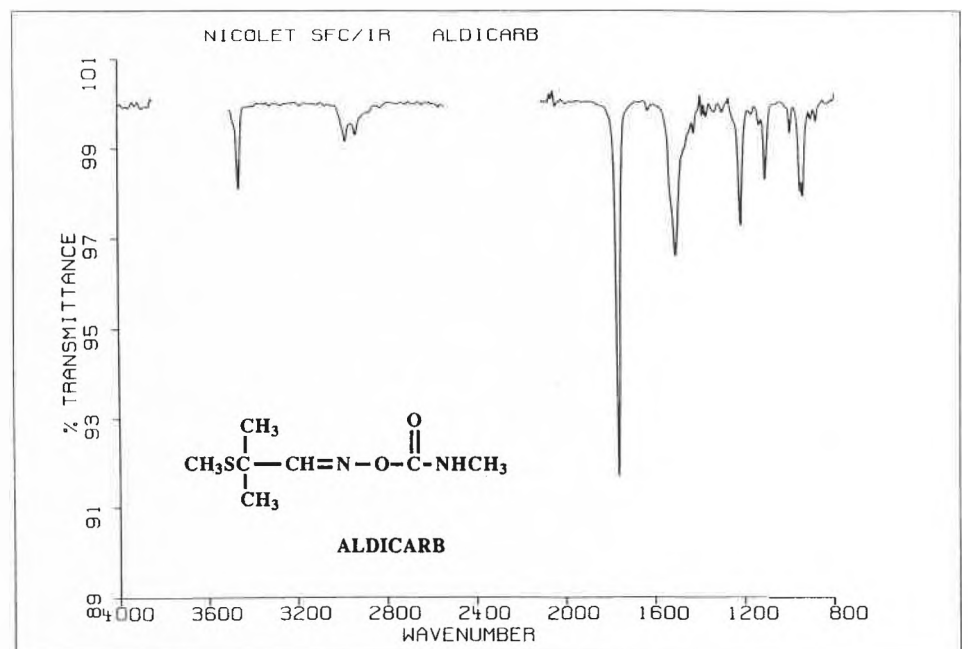


Fig. 2. IR-Spektrum von Aldicarb, gewonnen aus dem durch SFC isolierten Peak (siehe Fig. 1).

nische Anwendungen entwickelt worden ist und sich für die Gelpermeations-, Ionen- und «Hydrophobic Interaction»-Chromatographie eignet.

Du Pont hatte zwar schon vor einem Jahr ein Instrument zur «Sedimentation Field Flow Fractionation» ausgestellt, forcierte dessen Vertrieb aber erst jetzt. Es ist ein Beispiel für die Tendenz zu instrumentalanalytischen Verfahren bei der Bestimmung von Teilchengrösse und Teilchen-

grössenverteilung. (Die Technik der «Field Flow Fractionation» (FFF) soll in einer weiteren Folge dieser Kolumne beschrieben werden.)

Erstaunlich viele Firmen bieten in irgendeiner Form Probenaufbereitungssysteme an, weitere werden in naher Zukunft folgen. Ein Überblick zeigt, dass das Interesse an Laborrobotern schwächer geworden ist; die Exponente sind zwar nach wie vor vielversprechend, doch mag man be-

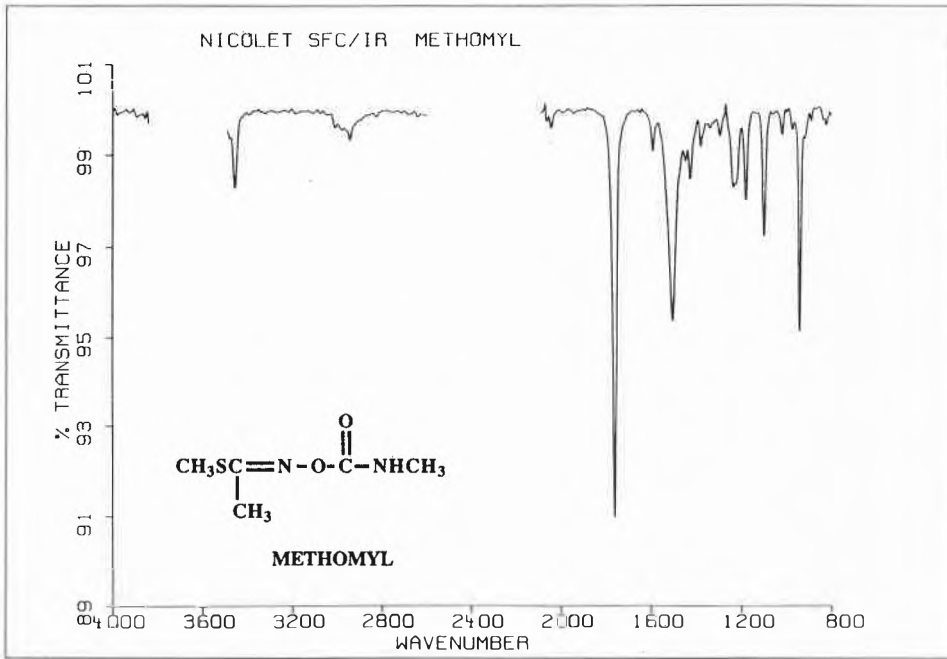


Fig. 3. IR-Spektrum von Methomyl, gewonnen aus dem durch SFC isolierten Peak (siehe Fig. 1).

zweifeln, ob dieses Geschäft wirklich blüht (Zymark und Perkin-Elmer an der vordersten Front werden es wissen). In Mode gekommen sind hingegen «Sample Prep Systems» (SPS), welche zumeist auf Prinzipien beruhen, die schon vor Jahren durch das AMICA-System (Hamilton Company) verwirklicht wurden, und Aufbereitungsschritte wie Homogenisierung, Extraktion, Anreicherung und Verdünnung zusammenfassen. So stellte Milton Roy (LDC Division) ein System (101943 SPA) vor, das eine Extraktion und Reinigung mit überkritischen Phasen einschließt. Analytisch International zeigte ein anderes Probenaufbereitungssystem (VAC ELUT SPS 24), das eine Multiprobenstation darstellt und bis zu 24 «BOND ELUT bonded silica»-Extraktionskolonnen simultan zur Probenanreicherung einsetzt. Meine eigene Meinung zu den Problemen der Probenaufbereitung fand ich in einem Werbespruch am Stand von Hewlett-Packard trefflich formuliert: «Why do complex sample preparation when multicomponent analysis is quicker and more economical?»

In der Umwelt-Analytik, wo es sich häufig um die Bestimmung von Spurensubstanzen handelt, gibt es schon lange ein Bedürfnis für Überwachungsgeräte, die insbesondere für die Emissionsmessung verwendet werden können. Nicht selten werden solche Messungen durch staatliche Auflagen verlangt, und in den USA zeichnet sich sogar der Trend ab, dass auch die zum Einsatz gelangenden Methoden von den Behörden genehmigt werden müssen und sodann offiziell anerkannt werden, so wie dies in der «Good Manufacturing Practice» und «Good Laboratory Practice» bereits gang und gäbe ist. So erstaunt es kaum noch, dass Kombinationen von Geräten verschiedener Hersteller an der PITTCON angepriesen wurden. Dazu ein Beispiel: Die Environmental Protection

Agency (EPA) hat zur Untersuchung von flüchtigen Aromaten und halogenierten Kohlenwasserstoffen in Abwässern die Methoden 601 und 602 im «Federal Register» aufgenommen und als verbindlich erklärt. Die Kombination aus dem Gaschromatographen HP 5890 A von Hewlett-Packard, dem O. I. C. Model 4420 Elektrolyt-Leitfähigkeitsdetektor (Hall-Detektor der Firma Tracor Instruments), dem LSC-2 Purge and Trap Concentrator von Tekmar und dem Photoionisationsdetektor Modell 52-02 A von HNU Systems kommt dieser EPA-Auflage nach und ist daher auf das entsprechende Interesse bei den «Environmentalisten» gestossen. Andere Beispiele für umweltschutz-relevante Geräte sind die tragbaren «Toxic Gas Detectors» der Firma CEA Instruments, mit denen HF, HCl, HCN, H₂S, NH₃, Amine, Brom, chlorierte Kohlenwasserstoffe, Fluor, Freone, Hydrazin, Phosgen, Schwefeldioxid, Stickstoffdioxid, Stickstofftrifluorid, etc. nachgewiesen werden können. Ein Instrument mit etwa dem gleichen Anwendungspotential wurde von der Firma ENMET Analytical Instruments vorgestellt.

Neuerungen gab es auch bei den spektroskopischen Analysensystemen. Erwähnt sei vor allem die Firma Bruker Instruments, die erstmals eine Kombination von Überschall-Molekülstrahltechnik, Laser-Ionisation und «Time of Flight»-Massenspektrometer (TOF-1) auf den Markt bringt. Allerdings war noch keine solche Apparatur an der PITTCON ausgestellt, aber nach Aussage von Firmenvertretern wurden schon Prototypen gebaut. Ein mobiles Quadrupol-Massenspektrometer, ursprünglich für militärische Zwecke konzipiert, wurde ebenfalls von Bruker Instruments vorgestellt.

Eine Diversifizierung der Massenspektrometrie macht sich bemerkbar. Dem erwähnten Anwender werden für die ver-

schiedensten analytischen Aufgaben denn auch die verschiedensten Gerätetypen angeboten. Es ist müßig, sich zu überlegen, ob das Quadrupolinstrument dem Sektorgerät vorzuziehen wäre – ein Universalgerät gibt es einfach nicht. Neben dem FT/MS-Prinzip gewinnt auch die Technologie des Flugzeitmassenspektrometers an Bedeutung. Der Chromatographiker interessiert sich vor allem für die MS- und «Ion Trap»-Detektoren, während das Herz des MS-Spezialisten vor MS/MS-Kopplungssystemen (Tandemtechnologie) höher schlägt. Bestaunt wurde das von der Firma Finnigan MAT ausgestellte MAT 90-Gerät mit neuer Ionoptik, das Untersuchungen bei «Electron Impact» (EI) und chemischer Ionisation (CI), «Fast Atom Bombardment» (FAB) unter Kühlung, Desorptions-CI, Felddesorption, «Collision Induced Dissociation» (CID) und mit «Automatic Direct Probe» (AUDEVAP)-Technik ermöglicht.

Für mehrere instrumentalanalytische Methoden, die noch vor wenigen Jahren mit extrem teuren und komplizierten Apparaturen betrieben wurden, werden heute schon Kleininstrumente angeboten. Hervorzuheben sind der FT/IR-Detektor von Hewlett-Packard und das ICP-Emissionsspektrometer 40 (gesteuert mit IBM PC) von Perkin-Elmer. Erwähnt sei in diesem Zusammenhang das zunehmende Interesse an der Plasmaspektroskopie.

Neuerungen sind auch auf dem Gebiet der Elektrochemie zu verzeichnen. So gibt es im Programm der Firma ESA den «Neuroanalyser», der als HPLC-System vorgestellt und besonders zur Charakterisierung von Metaboliten aromatischer Strukturen empfohlen wurde. Das System enthält ein «Array» von 32 elektrochemischen Detektoren, an einer Erweiterung auf 64 Detektoren wird bereits gearbeitet. Dies ist ein gutes Beispiel für die allgemeinere Tendenz, durch Entwicklung raffinierter Detektoren die hochauflösende chromatographische Trennung zu umgehen.

Zusammenfassend notieren wir 1987 eine beachtliche Erweiterung des Angebots der Gerätehersteller für die «Supercritical Fluid Chromatography» (SFC), die «Field Flow Fractionation» (FFF) sowie die Teilchengrößenbestimmung. In der angewandten Spektroskopie (insbesondere FT-IR) hat die instrumentelle Entwicklung neue Impulse erhalten. Bei der Verwendung von Computern wird eine Vereinheitlichung angestrebt, wobei die IBM-kompatiblen Geräte noch einmal an Bedeutung gewonnen haben. Es gibt immer weniger computergesteuerte Analyseninstrumente mit eigenen Computersystemen. Ausnahmsweise kann sich bei technisch-wissenschaftlichen Anwendungen der VAX-Computer gegenüber dem IBM-Computer erstaunlich gut behaupten. So wurde an der PITTCON '87 ein integriertes Laboratorium simuliert, wozu 23 Aussteller durch ein «ETHERNET Local Area Network» (LAM) mit einem VAX 8200 verbunden

wurden; die am Stand von Digital Equipment vorgeführten Computersysteme erstreckten sich vom «desk top»-Modell VAXMATE über das MICROVAX II- bis zum PDP-11/73-System. Diesem Netz angeschlossen waren: BBN Software Products, Beckman Instruments, BIO-RAD Laboratories, Bruker Instruments, Chesapeake Software, Dynamic Solutions, General Electric NMR-Instruments, Hewlett-Packard Analytical Products, Joel USA, Keve Corporation, Kratos Analytical,

Laboratory Technologies, Macmillan Software, Molecular Design, Nelson Analytical, New Methods Research, Nicolet Analytical Instruments, Polygen, Varian Associates, VG Laboratory Systems, Waters Chromatography Division of Millipore und Zymark.

Zum Schluss noch ein Hinweis auf die Software-Firma Nelson Analytical, die wiederum mit wichtigen Neuentwicklungen (ETHERNET-Network; PC Integrator; Chromatographie-Software für IBM

PC, DEC VAX und RLAB II; ein PC LIMS-System) an die PITTCON gekommen ist und somit ein strategisches System vorlegte, das die verschiedensten operativen Ebenen, nämlich Instrument, Instrumenten-Interface, Workstation, Labor und Multi-Lab/Site verknüpfte.

Selbstverständlich ist diese Auslese der Neuheiten durchaus subjektiv und nicht ohne Lücken.

H. Michael Widmer

Online- Informationsdienst DATA-STAR, heute und morgen **

Heinz Ochsner*

Immer mehr Informationen werden über immer vielfältigere Medien immer schneller übermittelt. Von Kontinent zu Kontinent, von Computer zu Computer, von Mensch zu Mensch. Digitale Übertragung und Vermittlung, Satelliten und Glasfaserkabel, Mikroelektronik, Speicher und Prozessoren verändern unseren Alltag. Das Management der Informationsressourcen gewinnt mehr und mehr an Bedeutung – in der Industrie und an der Hochschule (vgl. den Erfahrungsbericht von Engelbert Zass auf Seite 96 dieses Heftes). Informationssysteme waren das Leitthema der diesjährigen Wintertagung des Schweizerischen Chemiker-Verbandes, der seine Generalversammlung mit einem Besuch bei Radio Schweiz AG verband.

1. Wie es begonnen hat

Als sich die Radio-Schweiz AG, Telekommunikation und Flugsicherung, im Jahre 1980 mit dem Gedanken befasste, ins Geschäft der Textdatenbanken zu diversifizieren, gab es in den USA zwei führende Anbieter: DIALOG der Firma Lockheed

Space and Missiles und ORBIT von SDC, einer der grössten Softwarefirmen der Welt. Beide Dienste hatten ihren Ursprung im amerikanischen Raumfahrtprogramm, sie blickten also auf eine ca. 10jährige Erfahrung zurück.

In Europa hatte damals das System IRS der Europäischen Weltraumbehörde einen gewissen Bekanntheitsgrad; das Informationsangebot war im Vergleich zu den erstgenannten Systemen aus Amerika jedoch bescheiden. Vor allem in Frankreich und Deutschland war man, unterstützt vom Staat, mit viel Überzeugung und noch mehr Geld bemüht, dem Quasimonopol der beiden amerikanischen Informationsdienste eine europäische Alternative gegenüberzustellen.



Heinz Ochsner: Geboren 7. März 1938 in Bern. Studium der Betriebswirtschaft und des Privatrechts an der Universität Bern. Durchführung verschiedener Projekte im Bereich Unternehmensberatung, EDV und Telekommunikation. Seit 1980 bei Radio-Schweiz AG verantwortlich für die Planung, die Realisierung und den Verkauf von rechnerunterstützten Dienstleistungen, unter anderem DATA-STAR.

Ausgehend von diesem Umfeld und wissend, dass

- die Population kommunikationsfähiger Terminals steigen,
- die Dichte der internationalen Datenetze zunehmen und dadurch
- die Zahl der potentiellen Benutzer wachsen würde,

entschied man sich bei Radio-Schweiz AG für einen Einstieg ins Datenbank-Geschäft.

Weil DATA-STAR (*DATA-STorage And Retrieval*), so der Name des aufzubauenden Systems, nicht nach irgendwelchen Grundsätzen ausgerichtet, sondern eindeutig auf die Wünsche und Bedürfnisse potentieller Grosskunden zugeschnitten werden sollte, wurde zunächst ein «Advisory Board» gebildet. Hervorragende Kenner des weltweiten Datenbank-Angebots, darunter solche von Firmen wie IBM, Philips, Bayer, Hoechst, ICI, Rhône Poulenc sowie der Basler Pharmaindustrie haben zu Fragen der Datenbankwahl, des Preisgefüges, der Ausgestaltung des Kundendienstes, des Vorgehens im Markt etc. aus Kundensicht Stellung bezogen. Wir bei Radio-Schweiz AG haben uns sodann bemüht, ihre Ratschläge zu befolgen.

* Korrespondenz: H. Ochsner
Informationssysteme
Radio-Schweiz AG
Laupenstrasse 18
CH-3008 Bern

** Nach einem Vortrag bei der Wintertagung des Schweizerischen Chemiker-Verbandes in Bern am 27. März 1987.

Im Jahre 1982 war es soweit: Mit der Ankündigung «A Star is born» nahm DATA-STAR den produktiven Betrieb auf. Das Angebot war mit 15 Datenbanken zahlenmässig noch bescheiden. Da es sich jedoch um eine interessante Sammlung von wichtigen und häufig abgefragten Informationen aus den Bereichen Medizin, Biologie, Chemie, Technik und Wirtschaft handelte, liessen sich auf Antrieb Kunden finden. Die Mitglieder des «Advisory Boards» hatten uns richtig geraten.

In den fünf Jahren seit 1982 sind im Schnitt

- monatlich zwei neue Datenbanken aufgelegt worden und
- täglich sind drei neue Kunden oder neun neue Benutzer hinzugekommen.

2. Was jetzt geboten wird

In der Tat umfasst das Informationsangebot heute über 100 öffentliche und mehr als 20 private Datenbanken. Genutzt wird dieses Angebot von über 3500 Kunden mit annähernd 10000 Benutzern, vorwiegend aus Europa.

Den Ratschlägen des «Board of Advisors» sind wir treu geblieben: Wir freuen uns über jeden neuen Kunden; Priorität hat jedoch die Pflege des Kundenstamms. In unserem, keine 40 Mitarbeiter umfassenden DATA-STAR-Team sind 8 Mitarbeiter voll dem «Help-desk», unserem Kundendienst, zugewiesen. Die Erweiterung unseres Datenbank-Angebots erfolgt in enger Abstimmung mit den Wünschen der Benutzer. Das Resultat ist ein in manchen Teilen einzigartiges Informationspaket für die Bereiche...

- Biomedizin
- Pharma
- Chemie
- Biotechnologie
- Wirtschaft
 - Firmeninformation
 - Investmentinformation
 - Marktinformation
 - Handelsstatistiken (TRADSTAT)
 - Brancheninformationen (Pharma, Biotechnologie, Chemie etc.)
- Technik

Das in seiner Breite und Tiefe in Europa einmalige Angebot macht eine der wesentlichen Stärken von DATA-STAR aus. Dem weiteren Ausbau - vor allem auch in qualitativer Hinsicht - widmen wir grosse Aufmerksamkeit, wobei unsere Strategie dahin geht, die für die einzelnen Wissensbereiche massgeblichen, meist sehr umfangreichen Kern-Datenbanken durch spezialisierte, vertiefende Datenbanken zu ergänzen. So haben wir den die Medizin weitgehend abdeckenden Datenbanken Medline und Excerpta Medica speziellere Datenbanken zur Seite gestellt, die z.B. Probleme im Zusammenhang mit AIDS, mit Nebenwirkungen von Medikamenten, mit Krankenpflege usw. vertieft behandeln.

Da sich die Inhalte der einzelnen Informationspakete selbstverständlich überschneiden, entsteht auf diese Weise ein vermaschtes, interdisziplinäres Angebot mit starken positiven Synergien, eine Art Supermarkt für Informationen. Für den Informationssuchenden hat dies den wesentlichen Vorteil, dass er mit *einer* Anwahl und *einer* Abfragesprache eine umfassende Recherche durchführen kann. Ausgehend vom Namen eines Medikaments könnte er beispielsweise

- im Chemie-Paket Angaben über die chemische Zusammensetzung,
- im Biomedizin-Paket die Resultate klinischer Tests,
- im Pharma-Paket die Namen der Hersteller ähnlicher Produkte und
- im Wirtschafts-Paket Informationen bezüglich dokumentierter Werbekampagnen finden.

Die aus einigen Tausend Fachzeitschriften, Fachbüchern und Dissertationen sowie Berichten über Fachkongresse weltweit zusammengetragene Information steht den Kunden zur Verfügung; teils als Zusammenfassung, teils im vollen Wortlaut, teils Information, die bereits alt und somit schwer auffindbar ist, teils Information, die in gedruckter Form keine Chance hätte, bereits beim Kunden eingetroffen zu sein. Über 40 Millionen Dokumente. Ein Informationsvolumen von 100 Milliarden Zeichen, vergleichbar einer Bibliothek mit 100000 Büchern à 1000 Seiten und 1000 Zeichen pro Seite.

Wort für Wort dieser riesigen Informationssammlung kann in Sekundenschnelle gefunden werden. Die logische Verknüpfung von Suchbegriffen ermöglicht das Auffinden ganz spezifischer Informationsinhalte.

Hinter dieser elektronischen Riesenbibliothek steht sehr viel Technik. Eine grosse IBM-Computeranlage, komplexe Telekommunikationseinrichtungen und Software, deren Entwicklung Dutzende von Mannjahren gekostet hat. Täglich treffen von 20 und mehr Datenlieferanten neue Informationen ein, die den entsprechenden Datenbanken beifügt werden müssen. Täglich werden auf dem Laserprinter bis zu 1.5 Millionen Zeilen gedruckt für Kunden, die die gefundenen Informationen in gedruckter Form per Post zugestellt erhalten wollen. Qualität ist nicht nur beim Informationsangebot, sondern auch bezüglich der Verfügbarkeit des Systems, der schnellstmöglichen Nachführung der Datenbanken und des prompten Versands von angeforderten Informationen gefragt. Wir sind stolz darauf, dass die Verfügbarkeit des Systems seit Bestehen von DATA-STAR in keinem Monat unter 99.2% betragen hat.

Aufwendige Technik, hochqualifiziertes Personal und hohe Qualität der Dienstleistung mit einem Maximum an Kundendienst haben ihren Preis. Die wachsende Zahl der Benutzer und die konsequent angestrebte Automatisierung der Arbeitsabläufe machten es jedoch möglich, die Preise

von 1982 praktisch zu halten. Je nach Datenbank kostet eine Stunde Suchzeit zwischen sFr. 100.- und ca. 350.-. Denkt man an den mit der Produktion, der technischen Aufbereitung und der Zurverfügungstellung der Datenbank verbundenen Aufwand oder bedenkt man, wieviele teure Stunden das Durchforsten von Bibliotheken kostete, wenn ähnlich umfassende Informationen auf traditionelle Art und Weise gesucht werden müssten, erscheint dieser Preis doch eher tief.

Die meisten unserer Kunden, zu denen praktisch alle in Europa tätigen Industrieunternehmen der Top-500-Liste, eine grosse Zahl von Universitäten, wahrscheinlich alle namhaften Unternehmensberatungsfirmen sowie mehr und mehr auch Banken und Versicherungsgesellschaften gehören, benutzen den Online-Informationsservice DATA-STAR wohl vor allem mit dem Ziel, die zukunftsgerichtete Entscheidungsfindung zu erleichtern.

3. Wohin die Entwicklung läuft

Als Anbieter eines vor allem für Forschung, Entwicklung und Planung eingerichteten Dienstes handelten wir fatal, wenn wir der Weiterentwicklung unseres eigenen Produkts nicht volle Aufmerksamkeit widmen würden. Ohne nun gleich Geheimnisse unserer strategischen Planung ausplaudern zu wollen, sei vermerkt, dass wir im Bereich Videotex für namhafte Kunden etliche Datenbank-Applikationen realisiert haben, die auf relationalen Datenbankmodellen basieren. Wir erarbeiten uns technische Erfahrung im Bereich der Fakten-Datenbanken, d.h. jener Datenbanken, deren Inhalt nicht nur erweitert, sondern auch abgeändert wird.

Mit TRADSTAT haben wir eine erste Datenbank samt dazugehöriger Kundenbasis erworben, die ausschliesslich numerischer Art ist. Sie gibt, Zollposition um Zollposition, Auskunft über die Import- und Exportzahlen der 14 wirtschaftlich wichtigsten Länder. Mit DATA-MAIL verfügen wir über das 1986 mit dem Preis für das «beste europäische Informationsprodukt» ausgezeichnete elektronische Briefkastensystem. Seit geraumer Zeit arbeiten wir mit hoher Priorität an der Integration von DATA-MAIL in DATA-STAR. Die Verbindung von Information mit Kommunikation wird zur Schaffung gänzlich neuer Funktionen - wie z.B. des personalisierten, elektronischen «Newsletters» oder der im Echtzeitverfahren nachgeführten Datenbank - führen.

Weil wir wissen, dass die Entwicklung von Informationsdiensten in den USA jener in Europa um einige Jahre voraus ist, werden wir am 30. März 1987 aktiv im US-Markt tätig und eröffnen in Philadelphia ein eigenes Verkaufsbüro. Die Aufgabe dieses Büros wird einerseits darin bestehen, unseren derzeit ca. 250 Kunden in den USA jenen Kundendienst zukommen zu

lassen, den unsere europäischen Kunden bereits kennen; andererseits versprechen wir uns von einer aktiven Teilnahme im innovativen US-Markt Impulse für den künftigen Ausbau des Online-Informationdienstes DATA-STAR.

Wenn wir unser Hauptaugenmerk weiterhin auf die Bedürfnisse und Wünsche unserer Kunden richten, werden uns weder die Ideen, wie unsere Dienste noch attraktiver gestaltet werden können und unsere Präsenz im Markt weiter gesteigert werden kann, noch die Arbeit ausgehen. Wir sind deshalb dankbar, den Dialog pflegen zu können, zu lernen, wo der Schuh drückt, um sodann mit Lösungen aufwarten zu können, die vom Markt honoriert werden.

Eingegangen am 27. März 1987 [TR 17]

news from CAS

Retrieval System for Markush Formulation Patent

The American Chemical Society has been granted U. S. Patent 4642762 on a method for computer storage and retrieval of generic chemical structures of the type found in Markush patent claims. *William Fisanick*, a senior research scientist at the society's Chemical Abstracts Service (CAS), is the inventor of the method.

The patented method permits full structure and substructure searching of Markush formulations at both specific atom and generic group levels with total recall and high precision. Chemical Abstracts Service will use the method in an online database and search system for Markush structures contained in chemical patents.

The CAS method employs both specific-atom and generic-group representations of Markush formulations in an atom-by-atom and group-by-group comparison of the query with structure representations in the database. A hierarchical group classification scheme is used to represent generic features and provide a controlled language for matching generic groups against generic groups and groups of specific atoms against generic groups. A set of attributes such as ring size, bonding, and heteroatom identification associated with generic groups provides added precision in group-by-group matching, and specific-atom segments can be «rolled back» to a corresponding generic group to allow matching of specific atom groups with a generic feature.

- Chemical Abstracts Service, Public Information
2540 Olentangy River Road, P. O. Box 3012
Columbus OH 43210 (USA)
Tel.: 614421-3600, Extension 3227

Nachdiplomstudium in Siedlungswasserbau und Gewässerschutz an der Eidgenössischen Technischen Hochschule Zürich (ETH-Z)

Die Abteilung für Bauingenieurwesen (Abteilung II) der ETH-Z führt jährlich ein Nachdiplomstudium in Siedlungswasserbau und Gewässerschutz durch. Das Ziel des Studiums ist die Weiterbildung von Akademikern verschiedener Fachdisziplinen, die in den Bereichen Verwaltung, Forschung, Entwicklung, Projektierung und Betrieb im Rahmen Siedlungswasserwirtschaft, Umweltwissenschaften, Umwelttechnologie

und des Gewässerschutzes tätig sind oder tätig sein werden. Eine komplementäre Ausbildung fördert vor allem das Verständnis für multidisziplinäre Fragestellungen und Zusammenhänge sowie die Fähigkeit, mit Experten anderer Fachgebiete zusammenzuarbeiten. Dieser Studiengang steht Ingenieuren und Naturwissenschaftlern offen, die sich über einen Hochschulabschluss oder einen gleichwertigen Bildungsstand ausweisen. Der Kurs entspricht einem Weiterbildungsbedürfnis der Praxis und schliesst eine wichtige Lücke im Ausbildungsangebot der deutschsprachigen Universitäten und Hochschulen.

Ein Kurs dauert 2 Semester, von Oktober bis Juli, für Bau- und Kulturingenieure der ETH 1 ½ Semester, von Januar bis Juli.

Die Anmeldefrist für den Nachdiplomkurs 1987 läuft am 30. Mai 1987 ab. Eine detaillierte Informationsbroschüre kann verlangt werden beim

- Institut für Gewässerschutz und Wassertechnologie
c/o EAWAG
CH-8600 Dübendorf

Informationstagung:

Moderne Stähle

Zürich, 25 Mai 1987

Das Institut für Metallforschung und Metallurgie der ETH Zürich veranstaltet im Auditorium Maximum (Hauptgebäude) ein ganztägiges Symposium (Beginn 9.00 Uhr, Ende ca. 17.00 Uhr), das einen vertieften Einblick in den heutigen Stand von Herstellung, Entwicklung, Prüfung und Verwendung wichtiger neuer Stahlgruppen bieten will. Die Tagung wendet sich an Forscher, Werkstoffwissenschaftler, Werkstoffingenieure und alle die mit dem Einsatz von metallischen Werkstoffen in der Praxis zu tun haben.

Programm

Einleitung
H.-J. Engell (Max-Planck-Institut für Eisenforschung, Düsseldorf)
«Die Bedeutung der Stahlentwicklung für die Energietechnik in der Schweiz»
G. H. Gessinger, G. Faber, B. Scarlin (BBC, Baden)
«Anforderungen an Stähle – Eine Zukunftsperspektive»
B. Scarlin, G. Faber (BBC, Baden)
«Qualitätsbewertung beim Einsatz neuer Werkstoffe»
C. Berger (Kraftwerkunion, Mülheim an der Ruhr)
«Neue Stähle höchster Reinheit»
P. Uggowitzer, R. Magdowski (ETH Zürich)
«Neue warmfeste ferritische Stähle mit Bor»
P. Ernst, M. Diener (ETH Zürich)
«Spannungsrissskorrosion von ferritischen Stählen in Wasser»
R. Magdowski (ETH Zürich)
«Superplastische Ultrahochkohlenstoffstähle»
B. Walser (Gebr. Sulzer, Winterthur)
«Löslichkeit von Stickstoff in Eisenbasislegierungen»
H. Feichtinger, A. Satir (ETH Zürich)
«Massivaufstickung von Stählen»
G. Stein (Schmiedewerke Krupp-Kloekner, Essen)
«Festigkeit von stickstofflegierten austenitischen Stählen»
E. Werner (Österr. Akademie der Wissenschaften, Leoben)
«Einfluss der Mikrostruktur auf die Bruchzähigkeit des stickstofflegierten Stahls X5CrMnN 18 18»
H. Chandra-Holm, P. Uggowitzer (ETH Zürich)
«Neue aufgestickte 12%-Chromstähle»
B. Anthamatten, P. Uggowitzer (ETH Zürich)
«Neue aufgestickte austenitisch-rostofffreie Stähle und Duplexstähle»
M. Harzenmoser, P. Uggowitzer (ETH Zürich)
Schlusswort
H. Fischmeister (Max-Planck-Institut für Metallforschung, Stuttgart)

37. Lindauer Nobelpreisträgertagung mit Hauptthema:

Genforschung

Lindau, 29 Juni–3 Juli 1987

Die traditionelle Tagung der Nobelpreisträger ist in diesem Jahr der Medizin gewidmet. Von 16 angemeldeten Laureaten werden zwölf am Vortragsprogramm und die anderen vier an einem Rundtischgespräch teilnehmen. Die vorgesehenen Themen betreffen die Bedeutung der Genforschung in wissenschaftlicher, technischer, gesellschaftlicher und ethischer Sicht. Bei einem Rundtischgespräch vertieft werden sollen Aspekte der Onkologie, der Nutzen der Radioaktivität für die Menschheit, genetische Optimierung der Anpassung biologischer Systeme an veränderte Umweltbedingungen sowie Konsequenzen der Neurobiologie für «Hirnfunktion und Bewusstsein». Eine Besonderheit in diesem Jahr ist auch die Besprechung der vereinheitlichten Theorie der Materie und ihrer fundamentalen Kräfte, die von Prof. *Abdus Salam* (Nobel-Preis für Physik 1979) vorgetragen wird.

- Geschäftsstelle der Tagungen
der Nobelpreisträger e. V.
Postfach 1325
D-8990 Lindau (B)
Tel.: (08382) 5022

One-Day Advanced Symposium:

Size Exclusion Chromatography

Lausanne, 13 May 1987

The symposium will be organized by the Laboratoire des Polymères, Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne (Salle des Professeurs – Aula, Avenue de Cour 33).

Programme

10 h 45
Welcome
H. H. Kausch
(ETH Lausanne)

«Chromatography of Water-Soluble Polymers»
I. Tomka
(ETH Zürich)

«Hydrodynamic Chromatography of Macromolecules»
R. Tjissen
(Shell Laboratories, Amsterdam)

12 h 45
Lunch break

14 h 30
«Application of Low-Angle Laser Light Scattering (LALLS) in Size Exclusion Chromatography (SEC)»
K. Lederer
(Montan-Universität Leoben)

«Practical Aspects in the Evaluation and Correction of Axial Dispersion in SEC»
T. Q. Nguyen
(ETH Lausanne)

16 h 30
Coffee break and round-table discussion

Information and/or Inscription (before May 10, 1987):

- Mme A. Chiche
32, Chemin de Bellerive
CH-1007 Lausanne
Tel.: (021) 47 28 47

Preis-Verleihungen

Karl-Ziegler-Preis

Die Gesellschaft Deutscher Chemiker zeichnete mit diesem 1974 gestifteten und seither nur dreimal vergebenen Preis (1975 G. Wittig, 1978 G. Wilke, 1981 J. Smid und W. Hafner) in ihrer Festsitzung anlässlich der Chemiedozententagung in Göttingen am 23. März 1987 Professor *Dieter Seebach*, Laboratorium für Organische Chemie der ETH Zürich, aus



«in Anerkennung seiner ausserordentlichen Verdienste um die Entwicklung neuartiger, in grosser Breite anwendbarer Synthesemethoden unter Einsatz metallorganischer Derivate der Metalle Lithium, Magnesium, Bor, Aluminium, Silicium, Titan, Zirkon und Vanadin, Methoden, die dramatische Änderungen der Regio-, Diastereo- und Enantioselektivitäten erzielen lassen, wobei aus mechanistischen und strukturellen Untersuchungen allgemeingültige Regeln abgeleitet werden konnten.»

Der Schweizerische Chemiker-Verband gratuliert seinem Vorstandsmitglied, der Redaktor der CHIMIA dem Vorsitzenden des Advisory Boards zu dieser Auszeichnung.

Personalien

Ehrungen

Michael Allan, Dr., Oberassistent und Lehrbeauftragter am Institut für Physikalische Chemie der Universität de Fribourg, erhielt den «Werner-Preis 1987 mit

Medaille» der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft «für seinen hervorragenden Beitrag zur Entwicklung der Elektronenstoss-Spektroskopie und ihrer Anwendung auf das Studium von angeregten Zuständen molekularer Systeme und ihrer Anionen».

Thomas Bally, Dr., Oberassistent und Lehrbeauftragter am Institut für Physikalische Chemie der Universität de Fribourg, wurde mit dem «Preis des Schweizerischen Chemiker-Verbandes 1986» ausgezeichnet «für seine Beiträge zur Methodik der Matrixisolierung instabiler Species».

Bernhard Kräutler, Dr., Privatdozent am Laboratorium für Organische Chemie der ETH Zürich, erhielt den «Werner-Preis 1987 mit Medaille» der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft «in Anerkennung seiner bedeutenden Arbeiten auf dem Gebiete der Chemie des Vitamins B₁₂».

Edgar Lederer, Prof. Dr., ehemaliger Direktor des Instituts für Naturstoffchemie, CNRS, in Gif-sur-Yvette (France), wurde zum Ehrenmitglied der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft ernannt «in Anerkennung seiner hervorragenden Verdienste um die Chemie der Naturstoffe».

Ernennungen

Peter Bützer, Dr., Chef ACSD, ZKF Kanton St. Gallen, erhielt einen Lehrauftrag für Sicherheitsökonomik und Risiko-Management an der Hochschule St. Gallen.

Benno Eller, Dr., Privatdozent für Ökophysiologie an der Philosophischen Fakultät II der Universität Zürich, wurde zum Titularprofessor ernannt.

Ambros P. Speiser, Prof. Dr., Chef der Konzernforschung BBC Aktiengesellschaft Brown, Boveri & Cie., Baden, ist an der Abgeordnetenversammlung der Schweizerischen Akademie der Technischen Wissenschaften (SATW) am 20. März 1987 in Bern zum neuen Präsidenten gewählt worden.

Heinrich Ursprung, Prof. Dr., vormalig Präsident der ETH Zürich und auch der Schweizerischen Akademie der Technischen Wissenschaften, wurde vom Bundesrat zum neuen Präsidenten des Schweizerischen Schulrats (Amtsantritt 1. März 1987) gewählt.

Markt: Apparate, Chemikalien und Dienstleistungen

Ein «intelligentes» Labor-Refraktometer

Das Unternehmen Schmidt & Haensch ist seit seiner Gründung im Jahre 1864 bekannt für Innovationen im Laborgerätebereich. Mit dem neuen Digital-Universal-

Refraktometer DUR bleibt Schmidt & Haensch dieser Tradition treu: Der Einsatz modernster Mikroprozessortechnik macht das neue Gerät zum wohl vielseitigsten und «intelligentesten» Labor-Refraktometer überhaupt.

Das «DUR» arbeitet auf der Grundlage der Bestimmung des Winkels der Totalreflexion. Das Messprinzip ist sehr vorteilhaft: Als Messkriterium dient nicht das durch die Untersuchungslösung laufende Licht, sondern das an der Berührungsfäche mit dem Messprisma total reflektierte Licht. Die Messungen sind also weitgehend unabhängig vom Absorptionsvermögen der Proben, ihrer Farbe, der Trübung etc. Brechungsindex n_D 1.33–1.71; Auflösung $2 \cdot 10^{-5}$; 3 Standardskalierungen und 6 individuelle Skalierungen. Automatische Temperaturkorrektur im Bereich von +15°C bis +40°C; Standardprogramme, individuelle Programme, Testprogramme; 20stellige alphanumerische LCD-Anzeige; Ausdruck des Messwerts und weiterer wichtiger Daten.

► Auer Bittmann Soulié AG, Postfach, CH-8953 Dietikon, Tel.: (01) 714 14 44, Telex: 825 254.

Leserdienst 51

Geburtstage

Herbert Diener, Dr. Ing. Chem., Mitglied des SchV, Basel, feiert am 04.06.87 den 65. Geburtstag.

Kaspar Escher, Dr. phil., Mitglied des SchV, Wallisellen, feiert am 26.05.87 den 85. Geburtstag.

Heinrich R. Goldschmid, Dr. Ing. Chem., Mitglied des SchV, Brig, feiert am 18.05.87, den 60. Geburtstag.

Walter Jenny, Dr. phil., Prof. hon. für Chemie der organischen Farbstoffe und der Färberei an der Universität Bern, im Ruhestand, feiert am 12.05.87 den 70. Geburtstag.

Paul Moser, Dr. phil., Mitglied des SchV, Riehen, feiert am 18.05.87 den 65. Geburtstag.

Rolf Suter, Chemiker HTL, Mitglied des SchV, Reinach, feiert am 23.05.87 den 65. Geburtstag.

Mitteilungen des Schweizerischen Chemiker-Verbandes (SchV)

Neue Mitglieder

Mirbach Manfred, Prof., Dr. rer. nat. (RWTH Aachen), Limmatauweg 8, 5400 Ennetbaden.

Ochsenbein Ueli, Dr. rer. nat. (Universität de Fribourg), RCC Umweltchemie AG, 4452 Itingen.

Untersee Isabelle, Chimiste ETS (ETS Fribourg), Av. de la Gare 11 B, 1110 Morges.

Begründete Einsprachen sind laut Artikel 10 der Statuten innert zwei Wochen an den Präsidenten des SchV zu richten.

Dosieren und Abfüllen von kleinsten Pulvermengen

Bisher war die exakte Dosierung von pulverförmigen Feststoffen in kleinsten Mengen ab ca. 10 g/h problematisch und bei nicht rieselfähigen, haftenden Pulvern fast unmöglich. Mit dem Mikrodosierer Typ GMD 60 (pat. pend.) können nun Pulvermengen kontinuierlich von ca. 10 mL/h bis 10 L/h oder im Taktbetrieb je nach Produkt in Chargen ab 10–20 mg dosiert werden.

Der neue Mikrodosierer besteht aus einem Gehäuse mit Auflockerer, der für eine ständige Mischung des Pulvers sorgt, und einer Zuführkammer mit Ringnut-Dosierrotor. Durch leicht austauschbare Dosierrotoren mit unterschiedlich grosser Ringnut und stufenlos regelbare Drehzahl durch einen Getriebemotor mit Impulstacho und Regelgerät kann die Dosiermenge verändert und den Bedürfnissen entsprechend eingestellt werden. Für die Dosierung in Intervallen ab 1 Sekunde steht nun auch ein spezieller Antrieb und ein Regelgerät mit Timern für Dosier- und Pausenzeiten zur Verfügung. Die Dosierung erfolgt in der Regel volumetrisch durch Zeitschaltung. Wo nötig, kann auch gravimetrisch mit Positiv- oder Negativwägung mittels Präzisionswaage dosiert werden. Die dosierbare Minimalmenge und die erzielbare Abweichung richten sich nach dem Fliessverhalten und der Kornstruktur des Produkts. Sämtliche Teile des Gerätes sind leicht auswechselbar und schnell zu reinigen.

Die Präzision der Dosierung ist bei verhältnismässig schlecht rieselfähigen Produkten erstaunlich. Bei der Dosierung eines Vitamins in 20 Chargen à 20 mg pro



Minute betrug die Standardabweichung vom Messwert 1.6 mg, bei Chargen à 60 mg nur 2.2 mg und bei der kontinuierlichen Dosierung eines Kunststoffadditivs mit einer Leistung von 42 g/h nur 0.01 g, gemessen in 60s-Intervallen.

► Gericke AG, CH-8105 Regensdorf-Zürich, Tel.: (01) 8402711; Vertrieb Schweiz & FL.: Schieritz & Hauenstein AG, CH-4144 Arlesheim, Tel.: (061) 721060.

Leserdienst 52



Halleffekt-Näherungsschalter für ferromagnetische Materialien

Für Maschinensteuerungen, Produktionsanlagen und Zahnradabtastung eignet sich der neue Näherungsschalter von Honeywell besonders. Der Schalter besteht aus einem linearen Halleffekt-Sensor und einer Analog/Digital-Schaltung, beide auf Direktträger in einem robusten Aluminiumgehäuse M18 untergebracht.

Die Wirkungsweise ist einfach und sicher: Sich näherndes ferromagnetisches Material erhöht die magnetische Flussdichte in einem kleinen, durch den Sensor fließenden Feld. Diese, nur von ferromagnetischen Metallen bewirkte Änderung bringt den Sensor zum Ansprechen, mit einer Genauigkeit von $\pm 5\%$ und einer Ansprechzeit von weniger als 0.1 ms (> 10 kHz). Die Speisspannung beträgt 9-28 VDC, der 50 mA-(Current-Sinking- oder sonstige) Ausgang ist gegen Kurzschluss, Vervolen, Überspannung und Transienten geschützt. Die Standard-Schaltdistanz ist 1 oder 3 mm, kann aber auf Wunsch verändert werden, ebenso wie die Gehäuseform, der Ausgang oder die Anschlüsse. Der Näherungsschalter widersteht Temperaturen bis 120 °C, der Epoxyverguss schützt ihn vor Umgebungseinflüssen.

► Honeywell AG, Dolderstrasse 16, CH-8030 Zürich, Tel.: (01) 256 81 11, Telex: 816 420.

Leserdienst 53



Sachgemässe Probenvorbereitung

Ungenügende Probenvorbereitung ist sehr oft eine Fehlerquelle für ungenaue oder verfälschte Analyseergebnisse im Laboratorium. Tecator hat sich über Jahre ein Know-how geschaffen, diese Probleme durch Spezialgeräte zu minimieren. In einer neuen Broschüre wird das gesamte hierfür erhältliche Instrumentarium beschrieben. Sie enthält Daten kompletter Aufschlussprogramme für beispielsweise Kjeldahl-, Schwermetall- oder CoD-Bestimmungen. Unter anderem informiert sie über Zeit-/Temperaturkontrollen, Absaugsysteme, Katalysatoren, Neutralisations- und Auffangvorrichtungen. Spezialmühlen für rasches, homogenes Mahlen sowie ein exakt einstellbares Wasserschüttelbad sind weitere Tecator-Spezialitäten.

► IG Instrumenten-Gesellschaft AG, Räfelstrasse 32, CH-8045 Zürich, Tel.: (01) 461 33 11.

Leserdienst 54



27 Jahre geben wir Dosiertechnik weltweit den Namen.

Jetzt haben wir diesen Namen auf den Kopf gestellt und zu unserem Firmennamen gemacht!

ProMinent® Dosierpumpen und Dulcometer® Meß- und Regeltechnik, das ist der komplette Regelkreis messen, regeln, dosieren! ProMinent Dosiertechnik findet ihr Einsatzgebiet in der Wasser- und Abwasseraufbereitung und in industriellen Verfahrensprozessen: Rund um die Welt, überall da, wo Wert auf Umweltschutz und reines Wasser gelegt wird, sind die ProMinenten Produkte im Einsatz. Unter dem Firmennamen, Chemie und Filter GmbH, wurde vor 27 Jahren das Mutterhaus in Deutschland gegründet. 1971 wurde in der Schweiz die erste Filiale eröffnet. Heute haben 15 eigene Auslandsfilialen in Fernost, Nordamerika und Europa den Markennamen ProMinent.

Jetzt soll ProMinent auch in der Schweiz für den Firmennamen stehen!



Ab 1. April 1987 firmieren wir unter dem Namen, der weltweit für Dosiertechnik steht. ProMinent!
ProMinent Dosiertechnik AG · Trockenloostrasse 85 · Postfach 40 · 8105 Regensdorf
Tel. 01/840 53 80 · Telex 825 827 · Telefax 01/841 09 73

ProMinent®

NMP® based Graffiti Remover

Recent work in the Coatings Applications unit of GAF's European Technical Service Laboratory has developed two types of Graffiti Removers (reference SC-8601-U and SC-8602-U) suitable for use on various surfaces. One is designed to remove graffiti from concrete, brickwork, ceramic, vitreous enamel, aluminium, and stainless steel. The other is suitable for use on plastic and polycarbonate surfaces. It will erase aerosol spray paints, felt pen inks, lipstick, emulsion paints, crayon, etc. Both formulations are based on GAF's NMP (N-methyl-2-pyrrolidone) as a replacement for more hazardous solvents, making these Graffiti Removers safer in the use than conventional removers.

► GAF (Switzerland) AG, Gubelstrasse 11, CH-6300 Zug, Tel.: (042) 217 133, Telex: 868757.

Leserdienst 55

UV/VIS-Spektralphotometer PU 8700, neue Gerätegeneration mit bisher nicht erreichter Messgenauigkeit

Die UV-Spektrometrie stützt sich als bewährte Analysenmethode seit vielen Jahren auf ein technisch weitgehend unverändertes Grundkonzept klassischer Analoginstrumente, an denen auch moderne Mikroprozessoren nur wenig zu ändern vermochten. Nun bietet Philips mit der UV/VIS-Spektralphotometer-Familie PU 8700 eine Geräteserie an, die in Handhabung und Anwendungspraxis völlig neue Möglichkeiten eröffnet. Effizienz, Einfachheit und Zuverlässigkeit sind dabei mit einer bisher unerreichten Leistungsfähigkeit gekoppelt. Das neue Konzept beruht auf einer konsequenten Ausschöpfung der Möglichkeiten, welche moderne Einstrahlensysteme bieten. Tests mit über 10000 Betriebsstunden unter ungewöhnlich harten Bedingungen zeigten, dass auch die ersten Geräte dieser neuen Generation punkto Zuverlässigkeit keinerlei Zweifel offenlassen.

Die Optik der Gerätefamilie basiert auf einem f8 Ebert-Monochromator. Lampengehäuse und Monochromator bilden eine Einheit, und alle wichtigen Komponenten sind somit vorjustiert. Das «Multitasking Distributed Processing System» ermöglicht eine sehr hohe Geschwindigkeit mit einer Vielzahl von analytischen Möglichkeiten. Die hochauflösende Farbgraphik, das maus-betriebene Benutzer-Interface, die grossen Scan-Geschwindigkeiten, der Echtzeit-Printer/Plotter-Ausgang sowie leistungsfähige mathematische Funktionen sind das Ergebnis zweier Hauptprozessoren im Grundinstrument. Die Rauschunterdrückung erfolgt durch die Verwendung von digitalen Dämpfungsgliedern. Dabei bleibt das niederfrequente Meßsignal unbeeinflusst.



Leserdienst Nr. 18

Die bemerkenswerteste Neuerung beim PU 8700 ist das Benutzer-Interface. Mit den zunehmenden Möglichkeiten der Instrumente wurde das VDU-Menü immer länger und umständlicher. Natürlich sollten die

Daten so schnell und mühelos wie möglich manipuliert werden können. Die Wahl der Mittel fiel schliesslich auf die «Maus».

Das Scanning-Programm erlaubt das Anwählen jeder invers erscheinenden Fläche durch einfachen Tastendruck oder eine numerische Eingabe. Einfachste Bildschirmweisungen zeigen die nächsten Schritte: Wird «Run» angewählt, produziert das Gerät ein Spektrum, das wiederum in einfachster Weise manipuliert werden kann. Mit «Zoom» werden zwei Eckpunkte bestimmt und der entsprechende Ausschnitt zur Anzeige gebracht. Auf diese Art lassen sich Wellenlängen und entsprechende Werte bestimmen, Spektren vergleichen, addieren, subtrahieren, mit einem Faktor multiplizieren oder dividieren; auch Ableitungen bis zum 4. Grad sind möglich. Ist Zubehör installiert, so erscheint auf dem Bildschirm dessen eigener Status. Selbsttests erlauben dem Benutzer, sein Gerät jederzeit zu überprüfen.

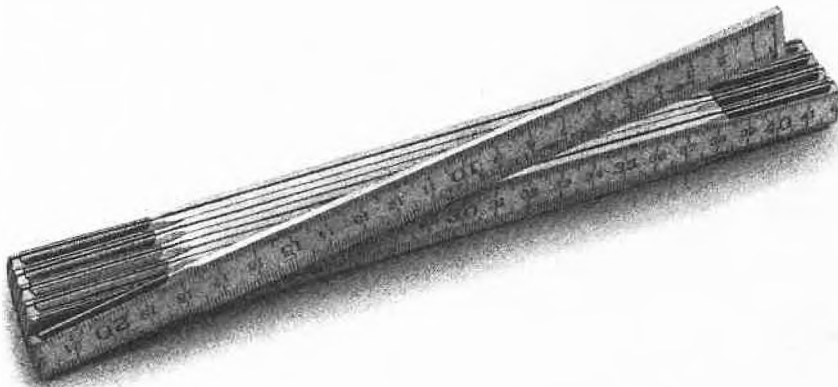
Die Entwicklung der Spektralphotometer-Familie PU 8700 ist das Resultat einer breit angelegten Forschungs- und Entwicklungstätigkeit, wie sie nur einem Konzern möglich ist, der im Bereiche der Mikrotechnologie auf den verschiedensten Gebieten bewandert ist.

► Philips AG, Abt. Industrie und Forschung, Postfach, CH-8028 Zürich, Tel.: (01) 488 2211, Telex: 81578011 phil ch.

Leserdienst 56

**METER ZÄHLEN
ZU UNSEREN
SPEZIALITÄTEN**

MHG



Die qualifizierten Fachleute unserer Instrumenten-Abteilung befassen sich mit der kompetenten Beratung, Vorführung und Installation von modernsten Labormessgeräten, wie Konduktio-, Osmo-, Penetro-, pH-Refrakto-, Polari-, Viskosi-, Spectrophoto- und vielen anderen -metern. Und zeigen Ihnen, warum Sie sich auf den ausgebauren ABS-Service jederzeit verlassen können. Der mit zu unseren Kundendienstleistungen nach Mass gehört.

Das ABS-Verkaufsprogramm orientiert sich an den Grundsätzen von Qualität und Wirtschaftlichkeit. Es wird ergänzt durch grosszügige Serviceleistungen, prompte Lieferbereitschaft und anwendungsbezogene Kundenberatung. Verlangen Sie weitere Unterlagen bei:

8953 Dietikon Postfach, Rüchligstrasse 20, Telefon 01 741 14 44, Telex 825 254, Telefax 01 740 66 42.

4002 Basel Postfach, Münchensteinerstr 87, Telefon 061 50 50 80, Telex 963 073, Telefax 061 50 57 45.

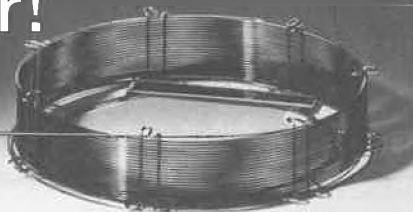
1227 Carouge-Genève, 16 rue des Moraines, Tél. 022 42 32 00, Telefax 022 42 80 75.

ABS AUER BITTMANN SOULIÉ AG



Bringt Qualität ins Labor

Vertrauen ist gut!
Kontrolle ist
besser!



Analysen mit Fused Silica Kapillarsäulen von MN bringen schnell zuverlässige Ergebnisse

- Wir bieten alle Standardphasen, auch chemisch gebunden (z. B. Permabond® FFAP)
- Unsere Standardlängen betragen: 10/15/25/50 Meter mit einem Innendurchmesser von 0,25/0,32 bzw. 0,53 mm bei Filmdicken von 0,1/0,25/0,35/0,5/1,0 µm (bei Innendurchmesser 0,53 mm bis 2,0 µm)
- Besondere Kundenwünsche können schnell und unbürokratisch berücksichtigt werden.

Für die Lösung Ihrer Probleme stehen Ihnen gern Ihre MN-Gesprächspartner für die Gaschromatographie zur Verfügung.

Bitte fordern Sie ausführliches GC-Prospektmaterial an.

MACHEREY-NAGEL 

Macherey-Nagel GmbH & Co. KG
Postfach 307 · D-5160 Düren
Tel. 0 24 21 / 6 10 71 · Telex 8 33 893 mana d

Schweiz: Macherey-Nagel AG · Postfach 46
CH-4702 Oensingen · Tel. (0 62) 76 20 66 · Tx 9 82 908 MNAG CH

New Milton Roy Analytical Instruments Centre in Europe

Milton Roy Company, the Florida-based specialists in flow control and laboratory instrumentation products, is pleased to announce the official opening of its newly-built analytical instrument offices, service- and stock control centre at Ostend on Wednesday 25th March 1987.

The decision by Milton Roy to site this key operations centre in Belgium was taken following the acquisition by the company of the Analytical Products Division of Bausch and Lomb who had previously operated a warehouse and distribution centre at nearby Gistel. From Gistel their range of advanced spectrophotometers and colour analysis systems had been supplied to markets throughout Europe, the Middle East, Africa, and India. These operations are now transferred to the new facility at Ostend which will continue in this role but will ultimately also serve as distribution centre for Milton Roy's well-known ranges of automated liquid analysis instrumentation (High Performance Liquid Chromatography and associated integrators and controllers).

Founded in the USA in 1936 Milton Roy has become established over the last fifty years as high technology liquid flow control specialists for both industrial and laboratory applications. With the growing acceptance and importance of HPLC as an analytical method over the last two decades, the Company's Laboratory Division has diversified into a broad range of allied instrumentation and control products serving the analytical chemist all over the world.

► Milton Roy N.V., E. Vlietinckstraat 20, B-8400 Oostende, Tel.: (059) 508992, Telex: 83092.

Leserdienst 57



HPLC-Lösungsmittel

Lösungsmittel für die Hochleistungs-Flüssigchromatographie lassen sich mit der abgebildeten Filtrationseinheit leicht vereinigen und entgasen. Der Vakuumfilterhalter besteht vollständig aus Glas. Das Filtrat wird in dickwandigen Schraubdeckel-Flaschen (1 Liter) aufgefangen und darin aufbewahrt. Der Filterhalter bildet zusammen mit der Vericel-Membrane eine komplette Vorrichtung zur Aufbereitung sowohl wässriger als auch nichtwässriger Lösungsmittel ohne Vorspülen oder Vorbenetzen. Ausserdem ist jedes Lot der Membranen mit HPLC geprüft.

► SKAN AG, Postfach, CH-4009 Basel, Tel.: (061) 38 89 86, Telex: 963 289.

Leserdienst 58

Landdeponien für Giftmüll werden in USA immer weniger: Recycling-Industrie im Wachsen

Über 298 000 000 jato Giftmüll in den USA erregen Besorgnisse, vor allem bezüglich der Trinkwasserqualität. Behördliche Massnahmen zur Einschränkung von Mülldeponien werden bis 1994 eine Industrie mit schätzungsweise \$ 13 Mrd. Umsatz pro Jahr ins Leben gerufen haben: kommerzielle Unternehmen, welche das Recycling, die Wiedergewinnung, die Verringerung oder Behandlung bestimmter Materialien besorgen.

«Hazardous Waste Resource Recovery in the U.S.» (A1618, 193 Seiten), eine neue Studie von Frost & Sullivan, weist darauf hin, dass bis Dekadenende an fast 250 000 Orten Giftmüll erzeugt werden wird – und zwar von grossen chemischen Fabriken bis zum Golfplatz (Pestizide) oder Photoladen (Entwickler, Lösungsmittel). Dabei sind die amerikanischen Haushalte noch gar nicht eingerechnet, welche mit Gartenchemikalien, Farben und Lacken, Chemikalien für den Swimmingpool, Altöl, Gefrierschutzmitteln etc. zumindest 5 kg Giftmüll pro Jahr erzeugen.

«Die meisten Landdeponie-Techniken waren bis vor kurzem noch verfügbar und billig», meint F&S. Doch nun kommen aus mehr als einer Richtung Anreize für Alternativen, am stärksten seitens der Umweltschutz-Behörde (Environmental Protection Agency) wegen der akuten Sorge, dass Landdeponien das Grundwasser verseuchen könnten: Schon ab 1988 werden etliche Deponien nicht mehr zugelassen sein, und unterirdische Injektion (etwa eines Viertels sämtlichen Giftmülls) ist bereits in vielen Bundesstaaten verboten worden.

F&S sieht eine «aggressive neue Dienstleistungsindustrie» als Vorkämpfer alternativer Technologien entstehen, welche während der nächsten Dekade pro Jahr Zuwachsraten von 25–30% erreicht, ausgehend von den Erträgen des Jahres 1985 in Höhe von \$ 1.6

Mrd., die durch kommerzielle Giftmüll-Verarbeiter erwirtschaftet wurden. Der Bericht geht im Detail auf die Technologien ein (z. B. Ionenaustausch zur Abtrennung von Metallen aus Lösungsmitteln) und sagt sogar eine Preisskala für Giftmüll-Entsorgung im Jahre 1994 voraus, desgleichen die zu erwartenden Mengen, aufgeschlüsselt nach Industriebranchen, er macht Angaben über regionale Verarbeitungskapazitäten in USA, diskutiert das «Superfund Cleanup Program» der Regierung und bringt eine Zusammenstellung der Firmen, welche einschlägige Verarbeitungs-Technologien anwenden.

Wichtig ist eine Einstufung der Giftmülltypen nach Dringlichkeit, z. B. organische Chemikalien (meistens Lösungsmittel oder Pestizide), wasserlösliche Abfälle mit hohem Schwermetallgehalt (aus der metallverarbeitenden Industrie) sowie Cyanide (bei der Metallgewinnung aus Erzen, Entfernung von Fremdstoffen aus Erdöl, Herstellung von Kunstfasern). Eine Betrachtung der Verarbeitungsverfahren prognostiziert für das Recycling von Lösungsmitteln sowie die Gewinnung von Metallen aus Abwasser den langsamsten Anstieg der Kosten pro Einheit. Die Kosten für Verbrennung sowie für Beseitigung organischer Schadstoffe aus Gewässern werden aber von 1986 bis 1994 eine Vervielfachung erfahren (starke Nachfrage nach neuen Verbrennungsöfen und Wasseraufbereitungsanlagen).

Frost & Sullivan zeigt auf, dass die chemische und die metallverarbeitende Industrie für fast drei Viertel sämtlichen Giftmülls in den USA verantwortlich sind, gefolgt von der Erdölindustrie. Texas und Ohio sind die beiden Bundesstaaten mit dem weitaus höchsten Anfall an Giftmüll (ein Fünftel der Gesamtmenge). Der Bericht (A1618) kostet \$ 1600.–.

► Frost & Sullivan Ltd., Consumer Service, Sullivan House, 4 Grosvenor Gardens, London SW1W 0DH, Tel.: 01-730-3438.

Leserdienst 59



Neuer Prozessschreiber

Der 6kanalige Schreiber Typ MEGA-LOG ist ein intelligenter und kompakter Prozessschreiber für den universellen Einsatz in der Mess- und Regeltechnik. Durch seine vielfältigen Alarmierungsmöglichkeiten eignet er sich besonders für mehrkanalige Labormessungen, wo die Registrierung auf einem Gerät erfolgen soll.

Der Schreiber arbeitet mit einem neuartigen hochauflösenden (0.25%) Thermo-Kammdruckwerk. Die galvanisch voneinander getrennten sechs Anlegegänge werden entweder als Kurve oder alphanumerisch auf ein Thermopapier aufgezeichnet. Die Papierbreite beträgt 120 mm. Bis auf das gelegentliche Wechseln der Papierrolle ist das System praktisch wartungsfrei. Papiervorratsrolle und Aufwickelmechanismus sind als einschiebbare Kassette konstruiert. Zeitkorrektur der Kanäle und Startmarkierungen sind nicht mehr nötig, da die Rasterung des Papiers während des Druckvorgangs selbst erfolgt.

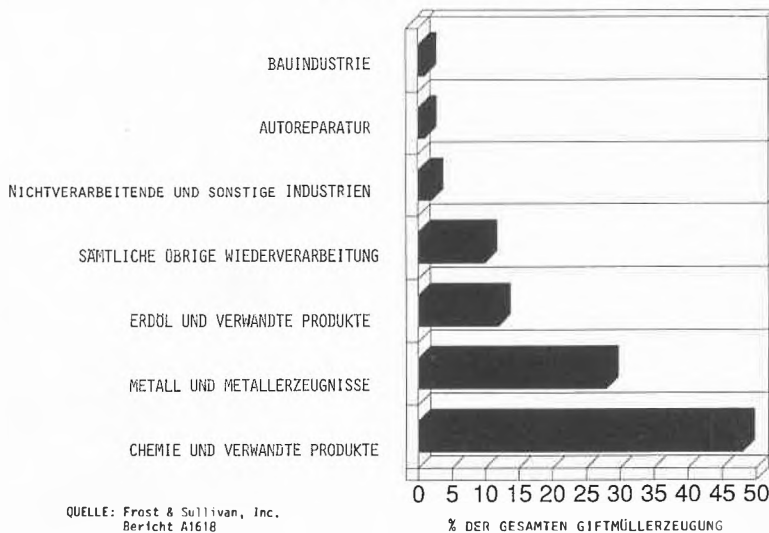
Für jeden der sechs Kanäle sind zwei obere und zwei untere Grenzwerte sowie ein Gradientengrenzwert programmierbar. Grenzwertüber- und -unterschreitungen lösen Alarmierungen bzw. einen höheren Vorschub aus. Der Papiervorschub ist in Stufen von 5 mm/h bis 7200 mm/h zeit- und ereignisgesteuert programmierbar. Prozesszeiten, Ereignisse, Papiervorschub etc. werden alphanumerisch auf das Papier ausgedruckt.

Die 20stellige Fluoreszenz-Anzeige gibt alle aktuellen Messwerte und Geräteparameter wieder und dient als Programmierungshilfe. Für die Überwachung einzelner Kanäle schaltet sie auf Analogbetrieb (Leuchtbild) um. Die hohe Leuchtkraft ermöglicht Ablesbarkeit noch auf mehrere Meter Entfernung.

► Endress + Hauser AG, Sternenhofstrasse 21, CH-4153 Reinach, Tel.: (061) 76 1500.

Leserdienst 60

GIFTMÜLLVOLUMEN AUFGESCHLÜSSELT NACH INDUSTRIEZWEIG - 1985



QUELLE: Frost & Sullivan, Inc. Bericht A1618

Ilmac 87 und Ipharmex 87 – ein erfolgversprechendes Zweigespann

Vom 20. bis 23. Oktober 1987 finden in Basel parallel zwei Messen statt, die seit Jahren ein erfolgreiches Zweigespann darstellen: die «Ilmac 87», 10. Internationale Chemie-Fachmesse für Laboratoriums- und Verfahrenstechnik, Messtechnik und Automatik, sowie die «Ipharmex 87», 6. Internationale Apotheker-Fachmesse.

Die europäische Chemie- und Pharmaziemetropole Basel ist seit Jahren Schauplatz der Ilmac. Diese Chemiefachmesse hat sich in Basel als ideale Präsentationsplattform für Problemlösungen in der Chemieproduktion aller Art bestens eingeführt. Denn die Ilmac deckt den Fächer verschiedenster Produktionsbereiche der Chemie ab: Laboratoriumstechnik, Messtechnik, Isotopen- und Radiochemie, Verfahrenstechnik, Biotech-

nologie, Umwelt- und Gesundheitsschutz sowie Dienstleistungen. Gerade auf dem Gebiet der Verfahrenssicherheit sind in diesem Jahr noch verstärkte Anstrengungen zu vermehren.

Denn die Basler Ereignisse des vergangenen Novembers haben deutlich gemacht, dass – bei aller Notwendigkeit der chemischen Industrie – in ihren Produktionsprozessen noch viele Risiken abgebaut werden können. Diese Risikoverminderung führt logischerweise zu einer Innovation auf dem Gebiet der Verfahrens- sowie Mess-, Regel- und Automationstechnik – und für diese innovativen Güter ist die Ilmac europaweit ein attraktives Schaufenster.

Die Ipharmex – konzipiert als Begleitveranstaltung – ist wohl eine kleine Fachmesse, bietet aber mit ihrem Angebot einen umfassenden und leicht überschaubaren Überblick über Apparate, Offizineinrichtungen und Instrumente für die zeitgemässe Apotheke. Sie stellt

sowohl für Anbieter wie Besucher, die sich aus Apothekern, Apothekergehilfen, Lehrlingen und Studenten rekrutieren, die Informationsplattform für die Schweiz schlechthin dar. Auch die Ipharmex 87 wird – zur Vertiefung des Gedankenaustausches zwischen Anbietern und Abnehmern – von einer Fachtagung begleitet, die in diesem Jahr dem Thema «Klinisch-chemische Analyse in der Apotheke im Rahmen der Gesundheitsvorsorge» gewidmet ist. An dieser Tagung sollen labor-technische Möglichkeiten sowie die Bedeutung solcher Analysen für die gesamte Gesundheitspolitik und -ökonomie vorgestellt und diskutiert werden. Detaillierte Informationen sind erhältlich bei:

► Sekretariat Ilmac 87 oder Ipharmex 87, c/o Schweizer Mustermesse, Postfach, CH-4021 Basel, Tel.: (061) 26 20 20, Telex: 962 685 fairs ch.

Leserdienst 61

Bestimmung von Taupunkt-Temperaturen

Die Taupunktmessgeräte Dew-Point-Line basieren auf der gleichzeitigen Messung von Leitfähigkeit und Temperatur an der Oberfläche eines keramischen Sensors. Beim Unterschreiten der Taupunkttemperatur wird die Oberfläche des Sensors mit der betauenden Flüssigkeit benetzt. Die Benetzung verursacht eine Veränderung der Leitfähigkeit an der Sensoroberfläche, wobei die zu diesem Zeitpunkt gemessene Temperatur als Taupunkttemperatur im Systemprogramm des eingebauten Mikroprozessors ausgewertet wird.

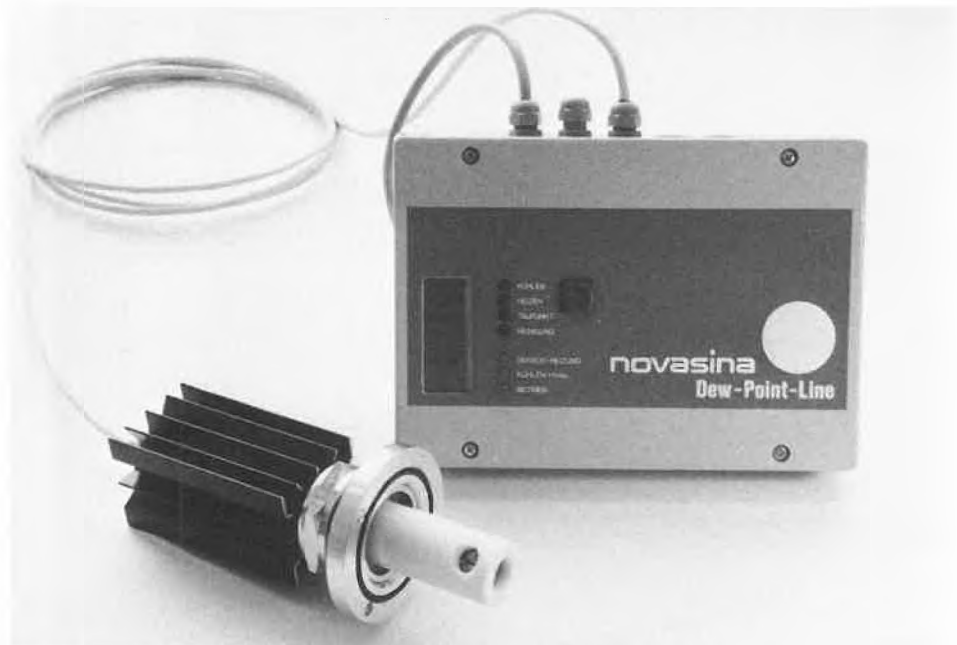
An der Sensoroberfläche ist ausser den Elektroden für Leitfähigkeitsmessung und für Temperaturmessung auch eine Elektrode für die Heizung vorgesehen. Diese dient zum Aufheizen des Sensors und so zur Verdampfung der betauenden Flüssigkeit. Damit kann der Sensor periodisch auf seine Sauberkeit geprüft werden. Bei Erkennung einer Verunreinigung wird der Sensor auf ca. 700°C erhitzt, um die Feststoffe, welche die Verän-

derung der Leitfähigkeit verursacht haben, zu verbrennen. Dadurch ist eine automatische Sensor-Reinigung bewährleistet.

Die Sensorelektroden bestehen aus Platin, das in das Keramiksubstrat bei mehr als 1000°C eingebrannt wurde. Der Sensor ist in einer Armatur eingebaut, in welcher – je nach Ausführung – eine passive (Wärmeleitung nach aussen) oder eine aktive Kühlung (Peltier, Wasser etc.) vorgesehen ist. Um die Kühlleistung klein zu halten, ist das in das zu messenden Medium hineinragende Teil der Armatur mit Teflonisolation umhüllt. Die Verwendung von Materialien wie Keramik, Platin und Teflon erlaubt die Messung der Taupunkttemperaturen in aggressiven Gasen bei Umgebungstemperaturen bis über 200°C.

► Novasina AG, CH-8808 Pfäffikon, Tel.: (055) 47 65 65.

Leserdienst 62



Feuchtemessung

Der neue Katalog «Feuchtemessung» enthält auf 76 Seiten das gesamte Programm der Rotronic-Feuchte-/Temperatur-Messgeräte für die Bereiche:

- Heizung, Lüftung, Klima;
- Papierindustrie;
- Lebensmittelindustrie;
- Bauindustrie;
- Chemieindustrie;
- Pharmaindustrie;
- Meteorologie;
- etc.

Alle Spezifikationen und die Anwendungsmöglichkeiten der Sensoren werden detailliert beschrieben.

► Rotronic AG, Badenerstrasse 435, Postfach, CH-8040 Zürich, Tel.: (01) 497 11 11, Telex: 822 530.

Leserdienst 63

Modulare Reine Werkbänke mit laminarem Luftstrom

Nach einem Baukastensystem konzipierte LF-Bänke für wahlweise vertikale oder horizontale laminare Durchströmung des Arbeitsraumes im Abluft- bzw. Umluftsystem hat das finnische Unternehmen Kojair Oy entwickelt. Die Geräte dieser sogenannten K-Serie zeichnen sich durch bisher kaum erreichte Präzision aus.

Die Bausteine stehen jeweils für CF-Bänke mit den Standardbreiten 650, 950, 1260 und 1900 mm zur Verfügung und zwar für die vier Gerätebaugruppen Arbeitsraum, Filter, Lüfter und Gehäuse/Untergestell. Diese funktionalen Einheiten werden jeweils bei der Fertigung nach den technischen Vorgaben miteinander kombiniert.

Eine Kojair LAF-Bank mit einfachem Abluftstrom besteht aus diesen vier Grundbausteinen, während die Umluftausführung rückseitig noch mit einem für die Luftführung bestimmten Umluftkanal ausgestattet ist.

Die Geräte für Arbeiten mit biologischen Schadstoffen, sogenannte Biohazard-Bänke, sind nach dem gleichen Prinzip wie die Umluftausführungen gestaltet, jedoch mit einem im Querschnitt vergrösserten Rückführkanal mit einem eingebauten, besonders wirksamen Hepa-Filter. Zusätzlich haben die Biohazard-Bänke eine frontseitige Tür, die beim Einbringen von Gegenständen nach oben geklappt werden kann.

Sämtliche LAF-Bänke sind in der serienmässigen Ausführung mit einer elektronischen Luftstromüber-

wachung mit akustischer Meldeeinrichtung, ferner mit Lüfter-Sparschaltung, Standardbeleuchtung und Betriebsstundenzähler ausgestattet. In Sonderausführungen lassen sich Anschlüsse für Labormedien (Gas, Druckluft, Elektrizität, Wasser) und weitere kunden-spezifische Einbauten sowie auch ein Abfluss vorsehen.

Die LAF-Bänke der K-Serie von Kojair genügen den einschlägigen technischen Vorschriften: R3-Standard (Skandinavien), 209 B (USA), DIN 12950, BS 5726 und AS 2567.

Kojair Oy in Stichworten

Gründung: 1985 als Tochtergesellschaft der Kojair Oy, Finnland.

Produktprogramm: Geräte für den LF-Bereich. Marktanteil in SF 100%, im übrigen Skandinavien (S, N) 35-40%.

Niederlassung in der BR Deutschland: Seit 1. Januar 1987

Tochtergesellschaft Reinraumtechnik GmbH.

Geschäftsführer: Hans W. Blümke. Vertriebsgebiet: Bundesgebiet und europäischer Markt.

Leistungen: Lieferung und Installation reinraum-technischer Geräte und Anlagen. Planung und Beratung.

Training, Wartung, Service.

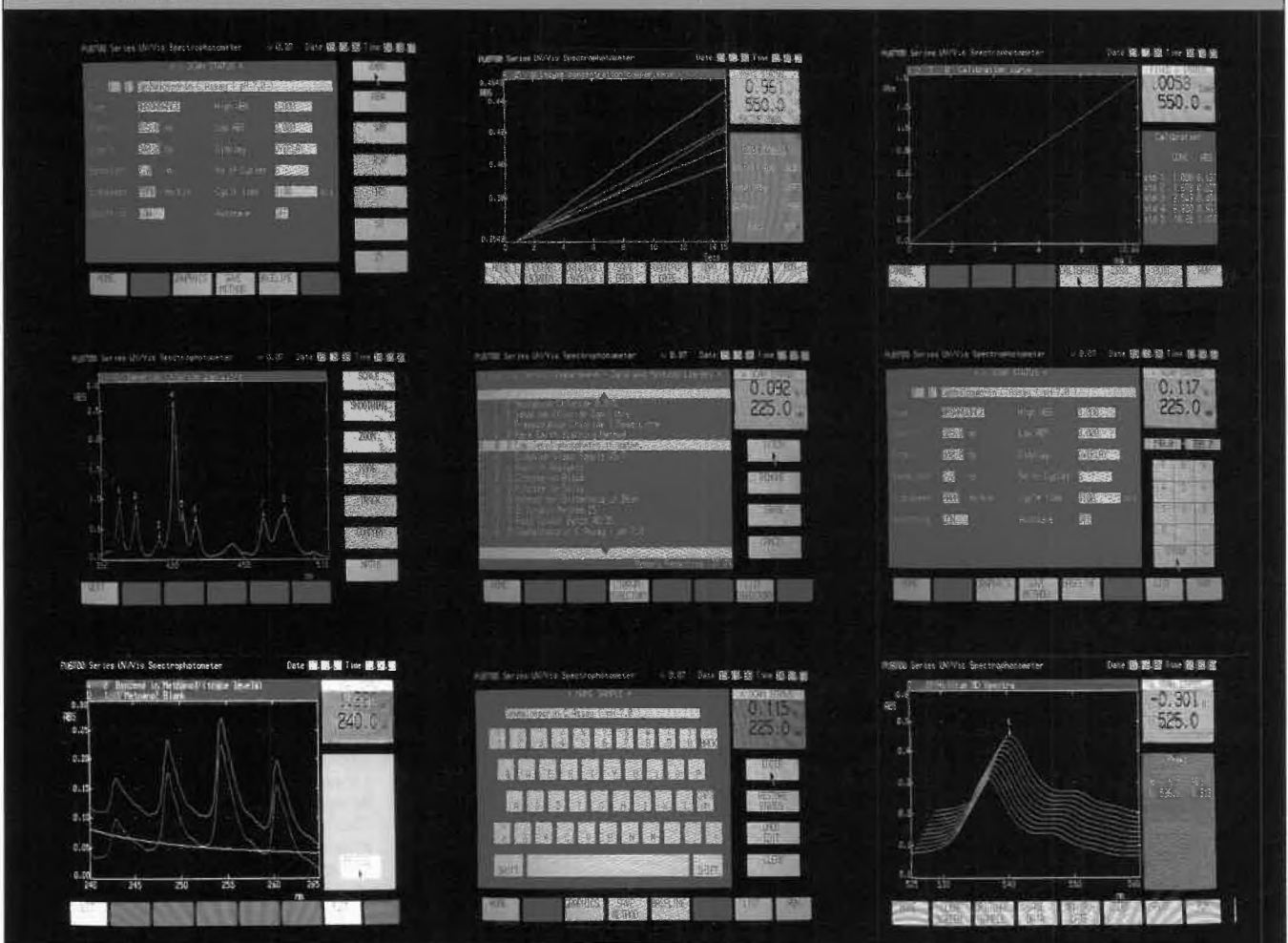
Produkte: LF-Reine Bänke. LF-Systeme. Sicherheitsbank «Biohazard». OP-Raum-Lufttechnik.

► Kojair Reinraumtechnik GmbH, Thaynger Strasse 28, D-7702 Gottmadingen, Tel.: (0773) 912 70.

Leserdienst 64



SPEKTRALPHOTOMETRIE



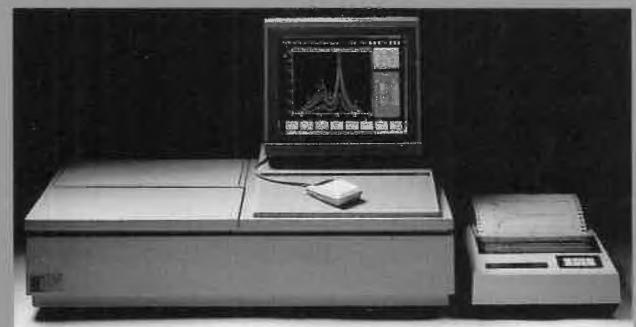
Eine Revolution in der Spektralphotometrie. Hochauflösende Farbgraphik. Bedienung mit «Maus». PU 8700. Von Philips.

Das neue UV/VIS Spektralphotometer von Philips bringt einen echten Durchbruch in Bedienungskomfort und Leistung. Ohne Tastatur wird das Gerät interaktiv über ein maus-gesteuertes Interface bedient. Methoden, Spektren, colorimetrische Daten, Eichkurven und Diagnose-Resultate können gespeichert werden.

Daten können ungewöhnlich einfach verglichen, geglättet, gedehnt und umskaliert werden. Bildung von Ableitungen, Log A, Zoom und Peakdetektion (automatisch oder manuell) erfolgen in Sekunden. Addition, Subtraktion, Multiplikation und Division von Daten kann mit Daten anderer Proben, einem Faktor, Standards oder Referenzen erfolgen. Über das PU 8700 sollten Sie sich unbedingt näher

informieren. Verlangen Sie unverbindlich die umfassende Dokumentation.

Philips AG, I + F Analytical,
Allmendstrasse 140, 8027 Zürich, Telefon 01 488 22 11.



Philips. Die sichere Technologie.

PHILIPS

Leserdienst Nr. 20



EDITORIAL

Seit einigen Jahren wächst die Zahl der neu eintretenden Studierenden der Technischen Hochschulen stärker als jene der Universitäten. Diese Entwicklung ist – so meine ich – erfreulich, und es ist zu hoffen, dass sie eine Trendwende anzeigt. Jahr für Jahr hatte sich der Hauptharst der starken Maturandenjahrgänge an den Universitäten immatrikuliert, und die Studentenzahlen der Technischen Hochschulen waren kaum gewachsen. Waren die Studiengänge der ETHs zu schwierig? Zu verschult? Oder sass die Skepsis gegenüber der Technik bei den Maturanden so tief, dass die meisten von ihnen ein solches Studium nicht aufnehmen mochten? Welches immer die Gründe für den anteilmässigen Rückgang des Interesses an Ingenieurfächern waren: In manchem Wirtschaftszweig – auch der Chemie – wurden ernsthafte Nachwuchsprobleme befürchtet für den Fall, dass der Mangel an ETH-Studenten anhielte.

Hochschulen, die Wirtschaft, auch die Schweizerische Akademie der Technischen Wissenschaften (SATW) bemühten sich, einer breiten Öffentlichkeit die Bedeutung der Technik näherzubringen. Vergleiche mit anderen Ländern wurden angestellt über die Ingenieurzahlen überhaupt, über Ingenieurzahlen pro Unternehmung, über Ingenieuranteile der Bevölkerungsjahrgänge, über die Einstellung gegenüber Ingenieurberufen und der Technik an sich. Die Vergleiche, vor allem mit Japan, weisen deutlich darauf hin, dass die Schweiz in Zukunft mehr Ingenieure braucht, wenn sie ihre Wettbewerbsfähigkeit im harten Konkurrenzkampf der Technologien erhalten will.

Der neue Trend zur Berufswahl der Maturanden muss also erhalten bleiben. Ja, es ist anzustreben, dass noch grössere Anteile der Maturandenjahrgänge sich Studien an den ETHs zuwenden, und dass grössere Anteile der Absolventen von Berufslehren in Höhere Technische Lehranstalten übertreten.

Besonders nachhaltig könnte diese Entwicklung nach meiner Meinung dadurch gefördert werden, dass unsere Mittelschüler früher als heute mit dem Wesen der Technik und den Eigenarten der Ingenieurberufe vertraut gemacht würden, und zwar nicht nur durch Berufsberater, sondern in der Schule. *Technologie (das Wissen um die Technik) gehört heute und morgen zur allgemeinen Bildung genauso wie klassische und neue Sprachen und Literatur, Mathematik, Physik, Chemie, Biologie, Erdwissenschaften, Geschichte und Philosophie.* Meine Vorstellung geht nicht darauf aus, auf den Mittelschulen Techniker auszubilden. Die Mittelschulen bilden ja auch nicht Mathematiker, Naturwissenschaftler oder Geisteswissenschaftler aus. Es geht nicht darum, den Mittelschüler mit Techniken vertraut zu machen, sondern ihm *Technologie* – eben Wissen um die Technik – zu vermitteln. Vielleicht wirkt die Einführung des Faches Informatik an vielen unserer Mittelschulen als Eisbrecher in dieser Richtung. Weil aber Mittelschüler oft gar nicht so sehr durch Fächer, als vielmehr durch Lehrerpersönlichkeiten geprägt werden, wäre anzustreben, *Ingenieure in die Lehrkörper unserer Mittelschulen zu wählen.*

Wird Technologie einmal zum bona fide Bestandteil unserer Kultur, dann dürften nicht nur Nachwuchsprobleme nachhaltig gelöst sein. Vielmehr würde auch der nagenden Skepsis gegenüber der Technik wirkungsvoll begegnet.



(Heinrich Ursprung,
Präsident des Schweizerischen Schulrats)

Redesigning Life: Organic Chemistry and the Evolving Protein

Steven A. Benner*

Techniques from synthetic chemistry, enzymology, and molecular biology are now making it possible to prepare sizeable amounts of proteins whose amino acid sequences have been systematically altered. These techniques permit chemists to apply structural theory to the behavior of biologically important macromolecules using the experimental methods formerly reserved for rather small molecules. This means that there are new experimental tests of hypotheses that connect the structure of proteins to their chemical behavior, their physiological function, and their evolution.

1. Introduction

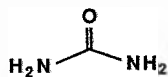
Structural theory in chemistry, which explains the behavior of matter in terms of its atomic organization, applies to molecules as simple as dihydrogen (formula weight 2) and as complex as a virus (formula weight ca. 10^9). So far, only the first 3 orders of magnitude of its potential scope have been well explored. Nevertheless, research in chemistry over the last 150 years has progressed «upwards». At each step, structural theory has been applied to larger and larger molecules. Three milestones in this progression are shown in Fig. 1.

Macromolecules of biological origin, so-called bio-macromolecules, including proteins (molecular weights typically between 10^4 and 10^6) and nucleic acids (molecular weights typically between 10^5 and 10^7) are the next step in the progression. In contrast to simpler natural products, these bio-macromolecules are linear polymers made from a small number of building blocks. Most proteins are built from 20 amino acids. Most nucleic acids are made from 4 nucleotides. In each case, the backbone of the polymer is repetitive: a repeated amide linkage in proteins, and a repeated phosphodiester linkage in nucleic acids. However, the side chains attached to the backbone are variable, and the specific sequence of side chains contains information.

The behaviors of bio-macromolecules make them well worth studying. Some are

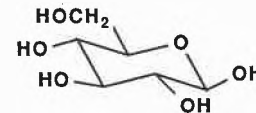
enzymes, potent catalysts that accelerate the rates of chemical reactions by 12 to 14 powers of ten. Others aggregate to form

macroscopic structures, like hair, bone, or wood. Some are capable of self-replication, consuming raw material to synthesize copies of themselves. And, aggregates of these molecules, if properly motivated, can move, think, and write review articles.



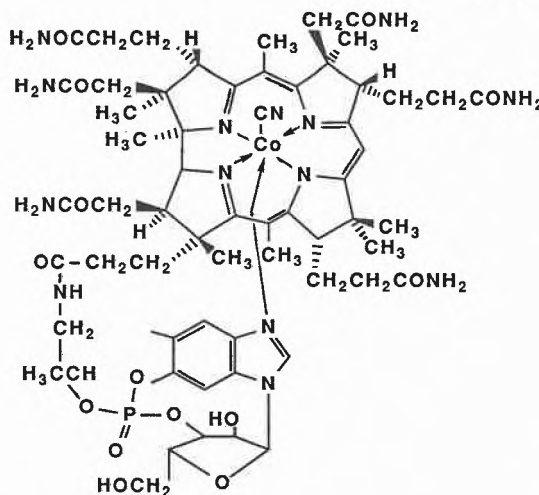
Urea

Structure/Synthesis
1828 Woehler



Glucose

Structure /Synthesis
1900 Fischer



Vitamin B₁₂

Structure 1955 Hodgkin, Todd
Synthesis 1972 Woodward, Eschenmoser



Steven A. Benner, born 1954 in New Jersey, USA, received his B.S. and M.S. in Molecular Biophysics and Biochemistry from Yale University in 1976. He finished his Ph.D. degree in Chemistry at Harvard University under the joint direction of Frank H. Westheimer and Robert B. Woodward. After a sojourn as a Junior Fellow of the Harvard Society of Fellows, he became an Assistant Professor of Chemistry at Harvard University. He joined the Laboratory for Organic Chemistry at the ETH Zürich in October, 1985, as «ausserordentlicher Professor für Bio-organische Chemie».

* Correspondence: Prof. Dr. S. A. Benner
Laboratorium für Organische Chemie
Eidgenössische Technische Hochschule Zürich
ETH-Zentrum, Universitätstrasse 16
CH-8092 Zürich

Fig. 1. The structures of three biomolecules whose structural elucidations and syntheses are spaced approximately 70 years apart. Glucose is an order of magnitude more complex than urea, and vitamin B₁₂ is an order of magnitude more complex than glucose. However, vitamin B₁₂ still has only one tenth the molecular weight of a small protein such as ribonuclease, which itself is two orders of magnitude smaller than a «large» protein. Nevertheless, the progression in organic research, from small molecules to larger ones, continues as the chemist explores the structures of these large macromolecules.

2. From Organic to Bio-Organic Chemistry

Organic chemists in general rely on three experimental tools to develop and apply structural theory: (a) purification; (b) structural elucidation at the atomic level of resolution; and (c) synthesis. With these three tools, the chemist applies a simple research method. First, he formulates a hypothesis relating structure and behavior in organic molecules. Then, he synthesizes molecules to test this hypothesis. Finally, he examines the behavior of the synthetic molecules to see if the behaviors match his expectations based on his hypothesis.

Repeated application of this method must expand our understanding of the relationship between structure and behavior in molecules, even for large molecules such as proteins and nucleic acids. However, for the last century and a half, tools for purification, structural analysis, and synthesis have not been sufficiently powerful to meet the chemical challenges presented by biological macromolecules.

This situation has now changed. In the last decade, there has been an explosion in our ability to purify, analyze, and synthesize molecules of this size and complexity. Proteins and nucleic acids can now be purified by high performance liquid chromatography, affinity chromatography, and immunochromatography. Electrophoresis is now routinely applied to separate nucleic acids that differ in length by a single base. Isoelectric focusing methods allow separation of a protein from contaminating proteins differing in a single amino acid.

Keeping pace with improvements in methods for purifying bio-macromolecules are methods for determining the structure of these macromolecules. The «sequencing» of DNA is now routine. The sequence of amino acids in short polypeptides is now determined automatically by machine. Each decade sees major improvements in the scope of X-ray crystallography as a tool for elucidating the three-dimensional structure of proteins and nucleic acids in the crystal. For structure in solution, spectroscopic methods, most notably two-dimensional NMR, are finally allowing a glimpse at the structure of macromolecules in solution.

Finally, methods for synthesizing bio-macromolecules have undergone a revolution. DNA fragments are now synthesized automatically by machine. Synthetic fragments of DNA can be enzymatically joined to synthesize DNA molecules the size of entire genes. Small proteins likewise can be synthesized automatically. RNA can be synthesized enzymatically from DNA.

Molecular biology has provided another set of synthetic tools. Synthetic DNA, cloned in cells, can direct the synthesis of more DNA. Restriction enzymes permit the chemist to cut DNA at specific positions, allowing him to rearrange pieces of DNA. A gene-cloned gene coding for a protein can direct the synthesis, or «ex-

pression», of proteins. Further, the structure of the gene can be altered, and the altered gene can be used to make structurally altered proteins.

The tools of chemistry, purification, structural analysis, and synthesis, suitable for handling bio-macromolecules are now in place. In principle, any hypothesis relating structure and behavior in macromolecules of biological origin can be tested by examining synthetic macromolecules that are homogeneous. The potential for advancing our knowledge is great. So are the potential rewards should a detailed understanding of structure and function be developed for bio-macromolecules. To understand these potential rewards, we must understand both the strengths and shortcomings of proteins as potential industrial products.

3. Proteins As a Means to Innovation in Industry?

Proteins, especially those that catalyze reactions, have tremendous potential in the chemical and pharmaceutical industries, as selective catalysts for the synthesis of commercially or biologically important substances, or as commercial products in their own right. Three features of proteins as catalysts are particularly significant:

- (1) Enzymes are the products of billions (10^9) of years of biological evolution. Therefore, enzymes they are inherently better than simpler catalysts.
- (2) Because, enzymes can effect a specific transformation on a specific compound in a complex mixture, they can participate in designed one-pot multistep pathways that entirely rearrange the carbon skeleton of a precursor, all under equilibrium conditions, just as in a natural biosynthetic pathway. Therefore, enzymes may form the basis of economical, multistep, one-pot synthetic routes to complex chemicals.
- (3) Enzymes as macromolecules can have subtly different structures and subtly different physical and catalytic properties as a result. A series of proteins displaying a continuum of properties, ranging from rate and selectivity to stability and solubility, are in principle possible given the appropriate variations in amino acid sequence.

However, the shortcomings of enzymes as catalysts prevents many of these potential advantages from being realized. Central is the problem that only rarely are the enzymes from nature well suited for a specific practical application. Natural enzymes need not have the precise substrate or stereospecificity needed by the biotechnologist. In many cases, natural enzymes are unstable, especially in non-native environments. As a general proposition, we can safely assume that there exists a protein whose structure confers any arbitrary set of properties. But, as present, we do not have a clear idea which structures have

which properties. Thus, even with the new tools that permit us to make a protein with any structure, we do not know enough yet to know what structure to make to solve any particular problem.

This contrast, an enormous potential value of applied enzymology obstructed by a lack of specific knowledge about how to manipulate existing enzymes to confer upon them desirable properties, provides an additional motivating force to develop structural theory as applied to bio-macromolecules. In order to take advantage of the special properties of enzymes to make them the catalysts of choice to solve general synthetic problems, we must learn how to perturb the undesirable properties of a protein by deliberately altering its structure.

4. Limitations

In principle, repeated application of an organic chemist's research method that includes hypothesis, synthesis, purification, and characterization will eventually create the knowledge we need to engineer proteins, given sufficient time. However, there are several difficulties that, if not overcome, will make the time required to develop this knowledge very long indeed.

First, the task is immense. The most interesting behaviors in proteins (catalytic power, substrate specificity, stability, biological activity) undoubtedly arise from the interaction of many amino acids in a polypeptide chain. In principle, one can systematically alter many amino acids in a protein to study the dependence of behavior on structure. However, the number of structural variations that must be made in a «brute force» approach is simply astronomical. For a small protein like ribonuclease, there are 2356 single variants that are different from the native structure by one amino acid, 5 505 972 that are different by two, and nearly 13×10^9 that are different by three. One simply cannot make structural variants of a protein randomly in the hope of developing insight into the relation between structure and behavior in this protein.

Many bio-organic chemists have hoped that crystal structures of proteins would contain enough information to allow them to construct a limited number of interesting hypotheses relating structure and behavior that could then be tested using the new tools for handling proteins^[1,2]. This hope has so far remained unrealized.

Our understanding of protein chemistry, even given a crystal structure of a protein, is remarkably incomplete. Therefore, hypotheses based on inspection of single crystal structures usually only address very limited issues of protein structure, and generally are applicable only to the specific protein for which the hypothesis is formulated. Examples of commonly asked questions are: Is a specific residue essential for catalysis? Will introduction of a positively

charged amino acid in the active site help bind a negatively charged substrate?^[1,2] Often, these questions lead to little more than tests of Coulomb's law or steric hindrance in an active site.

Third, even these limited questions generally cannot be answered by making single mutations, at least not in a way that is interesting to an enzymologist. Mutating an amino acid at the active site may destroy the enzyme's catalytic activity, but the result is uninteresting unless we know whether the residue was directly involved in catalysis, or whether the mutation changed the structure at the active site in a way that influenced the ability of some other amino acid to participate in catalysis. It is virtually impossible to know whether the effect of a single structural variation is due to the mechanism envisioned, or by some alternative mechanism.

This is a lesson well appreciated by physical organic chemists familiar with the decades of agony over problems such as the non-classical carbonium ion. Physical organic chemists have long known that «proof» that a particular molecular behavior arises from a specific structural feature can be frustratingly difficult. Bio-organic chemists seem fated to relearn the lesson.

5. More Information

To make the development of structural theory as applied to proteins possible in a reasonable time, more information is necessary to form the basis for structural hypotheses. In our laboratory, we are exploring the possibility that this additional information can come from the recent evolutionary history of proteins. The history can be deduced from the structures and behaviors of many homologous (evolutionarily related) proteins.

The approach is based on the notion that evolutionary processes have been engineering proteins for billions of years, introducing single amino acid changes into existing proteins to obtain new proteins with desired physical and catalytic properties. If this hypothesis is correct, studying how evolution engineers proteins is a strategy for developing insight that will allow the chemist to do the same. We shall first present evidence supporting this notion, and shall then report recent progress in synthesizing, cloning, and expressing genes for ribonuclease (RNase), a protein especially well suited for exploiting «evolutionary guidance» in understanding structure-function relationships in proteins.

6. Does Evolution Engineer the Behavior of Proteins?

Traits of enzymes are either selected or they are not, depending on whether they influence the survival of the host organism^[3]. As natural selection is the only mech-

anism for obtaining functional behavior in living systems, only selected traits reflect function. Non-selected traits reflect history, including both the traits of ancestral enzymes and any constraints that may prevent those ancestral traits from «drifting»^[3]. They need not reveal anything fundamental about the workings of biological catalysts.

To use evolutionary history as a guide, we must know which details in the behavior of proteins reflect function achieved by natural selection, and which reflect the random accumulation of «neutral» mutations by a process of «drift»^[3].

There are many subtle traits of enzymes that bio-organic chemists study where this question can be asked. For example, dehydrogenases dependent on nicotinamide cofactors transfer only one of the two hydrogen atoms at the 4-position of NADH. About half of the enzymes so far transfer the pro-*R* (or «A») hydrogen, about half transfer the pro-*S* (or «B») hydrogen^[4]. Table 1 shows a list of dehydrogenases listed in the order of the catalog number used by the Enzyme Commission to identify the enzyme.

The impression gained from an inspection of Table 1 is that the hydrogen transferred by any particular dehydrogenase is «random». Therefore, this may not be the product of natural selection, and may not be able to provide fundamental information about protein catalysis. However, in the absence of an alternative testable hypothesis that interprets the same data in terms of function, we cannot be sure whether the appearance of «randomness» reflects actual randomness, or whether it simply reflects our ignorance of the underlying functional significance of the trait.

Recently, we proposed such a functional theory that suggests that dehydrogenase

stereospecificity can be explained as a trait engineered by selective forces to obtain an enzyme with optimal catalytic efficiency. Our model is based on four hypotheses^[5]:

- Dehydrogenases have evolved to reflect stereoelectronic principles. The «A» hydrogen is transferred if the enzyme has evolved to bind the cofactor in the «anti»-conformation; the «B» hydrogen is transferred if the enzyme binds the cofactor in the «syn»-conformation (Fig. 2)^[6].
- The «anti»-conformation of the cofactor is a weaker reducing agent than the «syn»-conformation.
- Enzymes are catalytically optimal when they bind cofactor and substrates so that the free energy drop between enzyme-substrate and enzyme-product complexes reflects some of the chemical potential drop of the reaction under physiological conditions^[7].
- Dehydrogenases have evolved to be catalytically optimal.

These hypotheses predict that the stereospecificity of dehydrogenases should correlate with the redox potential of the substrate that the enzyme had evolved to handle. This was in fact found to be the case. Rearranging the enzymes listed in Table 1 so as to order them not by catalog number, but rather by the stability of their presumed natural substrate (Table 2), a correlation between redox potential and stereospecificity is apparent. Reactive carbonyl compounds are reduced by the pro-*R* hydrogen, unreactive carbonyl compounds are reduced by the pro-*S* hydrogen. This correlation is fitted by 125 of the 130 enzymes studied so far^[8].

The fact that the apparently random data can be organized by a functional model suggests, but does not prove, that evolutionary selection pressures have se-

Table 1. Stereoselectivity of some dehydrogenases using NADH, listed by Enzyme Commission catalog number. By convention, the «A» and «B» hydrogens are the pro-*R* and pro-*S* hydrogens.

E. C.	Enzyme	Stereochemistry
1.1.1.1	alcohol dehydrogenase (yeast)	A
1.1.1.3	homoserine dehydrogenase	B
1.1.1.6	glycerol dehydrogenase	A
1.1.1.8	glycerol-3-phosphate dehydrogenase	B
1.1.1.26	glyoxylate reductase	A
1.1.1.27	L-lactate dehydrogenase	A
1.1.1.28	D-lactate dehydrogenase	A
1.1.1.29	glycerate dehydrogenase	A
1.1.1.30	3-hydroxybutyrate dehydrogenase	B
1.1.1.35	3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase	B
1.1.1.37	malate dehydrogenase	A
1.1.1.38	malic enzyme	A
1.1.1.40	malic enzyme (NADP)	A
1.1.1.51	β -hydroxysteroid dehydrogenase	B
1.1.1.60	tartronate-semialdehyde reductase	A
1.1.1.62	estradiol 17 β -dehydrogenase	B
1.1.1.64	testosterone β -dehydrogenase	B
1.1.1.72	glycerol dehydrogenase (NADP)	A
1.1.1.79	glyoxylate reductase (NADP)	A
1.1.1.81	hydroxypyruvate reductase	A
1.1.1.82	malate dehydrogenase (NADP)	A
1.1.1.91	aryl alcohol dehydrogenase	B
1.1.1.100	3-oxoacyl acyl carrier protein reductase	B
1.1.1.108	carnitine dehydrogenase	B
1.1.1.50	3 α -hydroxysteroid dehydrogenase (P. test.)	B

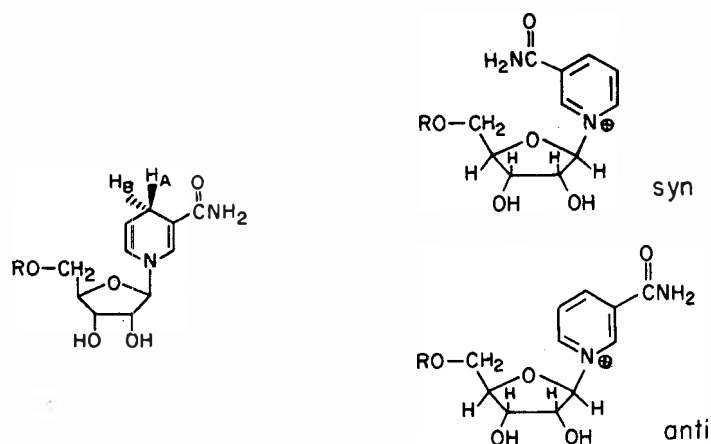


Fig. 2. *syn*- and *anti*-conformations of nicotinamide cofactors, and the two distinct hydrogens (A and B, or *pro-R* and *pro-S*) at the 4'-position of NADH. Enzymes distinguish between them. Although the chemical distinction is quite subtle, it seems to be large enough for enzymes to have evolved to select one hydrogen atom over the other for mechanistic reasons. This behavior is one of the most subtle to be explained in terms of selected function, where predictions made by the functional model are experimentally verified.

Table 2. Stereoselectivities of dehydrogenases arranged by the equilibrium constant $[NADH]/[NAD^+]$ [alcohol] for the redox reaction that the enzyme has evolved to catalyze.

Enzyme	E. C.	$\lg E_{eq}$	Stereochemistry
glyoxylate reductase	1.1.1.26	17.5	<i>pro-R</i>
glyoxylate reductase (NADP ⁺)	1.1.1.79	17.5	<i>pro-R</i>
tartronate-semialdehyde reductase	1.1.1.60	13.3	<i>pro-R</i>
glycerate dehydrogenase	1.1.1.29	13.3	<i>pro-R</i>
glycerol-1 dehydrogenase	1.1.1.72	12.8	<i>pro-R</i>
hydroxypyruvate reductase (NADP ⁺)	1.1.1.81	12.4	<i>pro-R</i>
malate dehydrogenase	1.1.1.37	12.1	<i>pro-R</i>
malate dehydrogenase (NADP ⁺)	1.1.1.82	12.1	<i>pro-R</i>
malic enzyme	1.1.1.38	12.1	<i>pro-R</i>
malic enzyme (NADP ⁺)	1.1.1.40	12.1	<i>pro-R</i>
L-lactate dehydrogenase	1.1.1.27	11.6	<i>pro-R</i>
D-lactate dehydrogenase	1.1.1.28	11.6	<i>pro-R</i>
ethanol dehydrogenase (yeast)	1.1.1.1	11.4	<i>pro-R</i>
glycerol-2 dehydrogenase	1.1.1.6	11.3	<i>pro-R</i>
glycerol-3-phosphate dehydrogenase	1.1.1.8	11.1	<i>pro-S</i>
homoserine dehydrogenase	1.1.1.3	10.9	<i>pro-S</i>
carnitine dehydrogenase	1.1.1.108	10.9	<i>pro-S</i>
3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase	1.1.1.35	10.5	<i>pro-S</i>
3-hydroxybutyrate dehydrogenase	1.1.1.30	8.9	<i>pro-S</i>
3 β -hydroxysteroid dehydrogenase	1.1.1.50	8.0	<i>pro-S</i>
testosterone dehydrogenase	1.1.1.64	7.6	<i>pro-S</i>
3-oxoacyl-ACP dehydrogenase	1.1.1.100	7.6	<i>pro-S</i>
β -hydroxysteroid dehydrogenase	1.1.1.51	7.6	<i>pro-S</i>
estradiol 17 β -dehydrogenase	1.1.1.62	7.7	<i>pro-S</i>

lected for one stereochemical outcome over the other in different enzymes.

Further evidence that this stereoselectivity reflects selected function rather than random drift can be found by testing predictions that the functional theory makes, especially those that differ from those made by historical models. For example, one generalization regarding dehydrogenase stereoselectivity, known as «Bentley's first rule», is that enzymes from different organisms but acting on the same substrate all have the same stereochemistry^[9].

Historical models treat this as evidence that all enzymes acting on the same substrate are related, with the stereospecificity of the ancestral enzyme being conserved. Functional models such as ours argue that this reflects a selection for a particular stereochemistry for functional reasons related

to the redox potential of the natural substrate, the same for all of the enzymes in question. If the functional theory is correct, we would expect that enzymes acting on substrates having redox potential at the break in the correlation would not be under strong selective pressure to favor one stereospecificity over the other. Therefore, we might expect that ethanol dehydrogenases, for example, to come in two stereochemical varieties if the functional model is correct, but not if a historical model is correct.

Therefore, we have examined a number of ethanol dehydrogenases, and find that indeed, some transfer the *pro-S* hydrogen (the enzyme from *Drosophila melanogaster*) while others transfer the *pro-R* hy-

drogen (the enzyme from yeast). In contrast, all malate dehydrogenases transfer the *pro-R* hydrogen, including those from mammals, insects, archaeobacteria, and plants. Likewise, all 3-hydroxyacylcoenzyme A and hydroxybutyrate dehydrogenases examined so far transfer the *pro-S* hydrogen. These data are consistent with our functional model, but not with simple historical models.

Analogous arguments have been constructed and tested for a range of stereochemical behaviors of enzymes, a range of kinetic and thermodynamic details of enzymatic reactions, dynamic behaviors of proteins, and physical properties of proteins. We are now able to make reasonably general statements as to what traits in proteins are selected, and therefore functional, and which are not.

The conclusions of these studies can be simply stated. In general, enzymes have evolved to be highly refined catalysts optimally suited for effecting specific transformations on specific natural substrates under defined conditions. Indeed, if we understand the physiological role of an individual enzyme, we can in many cases predict its properties based on the adaptation of the protein to fill this role.

Thus, it appears as if natural selection is capable of engineering even subtle details of enzymic behavior without major constraints. This in turn suggests that the process by which evolution engineers proteins is likely to be interesting to those seeking insight into how to engineer proteins in the laboratory. If we can learn how evolution engineers proteins by changing one amino acid at a time, we may be able to gain insight that will permit the chemist to do the same.

7. Synthesis, Cloning, and Expression of a Gene for Ribonuclease

To illustrate how «evolutionary guidance» can form the basis of a research program to apply structural theory to macromolecules, let us consider briefly ribonuclease (RNase; see Fig. 3). RNase is a small protein that catalyzes the hydrolysis of ribonucleic acid (RNA). The RNase from the digestive tract of bovines is composed of 124 amino acids, and has a molecular weight of approximately 14000. A crystal structure at atomic resolution was obtained for a variant of this protein 20 years ago by *Fred Richards*, and seven other crystal structures of variants of the protein have been obtained since.

RNases can be found in the digestive tract of many organisms. Particularly important is digestive RNase in ruminants (artiodactyls), where the protein has undergone a rapid recent evolutionary divergence as ruminants themselves diverged to occupy a wide range of environmental niches. Thanks in large part to the extensive work of *Beintema et al.*^[10], we now know the amino acid sequences of over 50 of these divergent RNases. From these

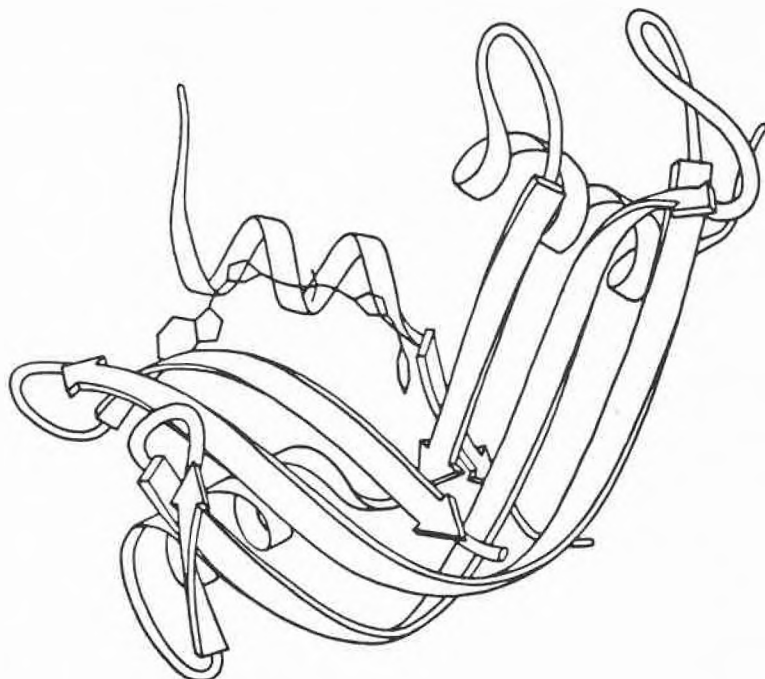


Fig. 3. The folded form of ribonuclease (RNase), showing several alpha-helices and beta-strands. One of the smallest enzymes known, RNase is an ideal target for studying the relationship between structure and behavior in proteins.

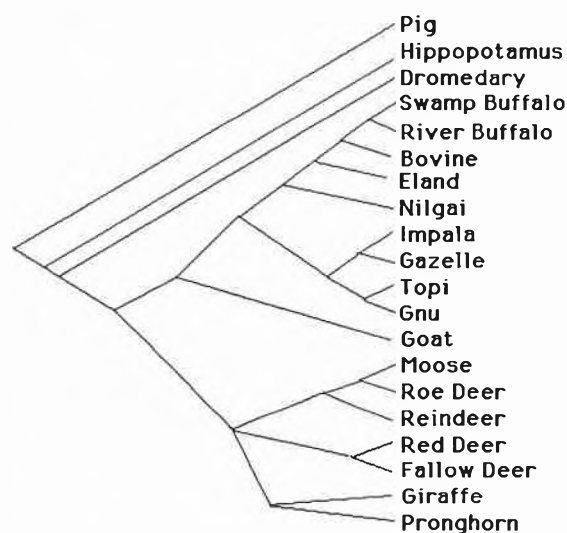


Fig. 4. A hypothetical evolutionary tree connecting organisms whose digestive ribonucleases (RNases) have been sequenced. Branch points in the tree represent ancestral RNases whose sequences can be deduced by extrapolation back from the sequences of modern enzymes. As the behaviors of the modern proteins have diverged considerably, and the sequences have diverged as well, the tree offers a step-by-step path where proteins with substantially different structures and behaviors can be interconverted, one amino acid residue at a time. Thus, evolution, which has engineered the properties of RNases by systematically altering the structure of the protein, can guide the chemist as he attempts to do the same.

modern enzymes, a tree can be constructed (Fig. 4) that represents the divergent evolution of this protein.

RNase has diverged to perform roles in places besides the digestive tract. RNases are found in blood and seminal fluid. In several cases, the sequences of these proteins are known; the proteins are clearly homologous to the RNases from the digestive tract. Further, the proteins have some

interesting physical, catalytic, and biological properties. For example, the seminal enzyme is a dimer^[11], it acts on double-stranded nucleic acid, and it is a potent inhibitor of tumor growth^[12].

Further, Vallee and his collaborators recently isolated a protein secreted by tumor cells. The protein's function apparently is to cause the growth of blood vessels to feed the tumor, and hence is called «angio-

genin». Angiogenin is also homologous to RNase^[13].

Finally, the structures of eosinophil-derived neurotoxin and eosinophil cationic protein have both recently been shown to be homologous to RNase. The proteins, from the human eosinophil granule, are neurotoxic, and cause in rabbits a neurological syndrome characterized by ataxia, muscular weakness, and muscle wasting^[14].

The participation of proteins related to RNase in so many biological functions was quite unexpected. In itself, it is noteworthy, as it suggests that RNA molecules are important as short-range messengers mediating complex biological processes important in development and disease. However, the existence of so many different proteins, all related in structure, but different in their physical, catalytic, and biological properties, also offers a tremendous opportunity to chemists seeking to understand how structure and behavior are related in proteins.

The branch points in the tree in Fig. 4 represent RNases from ancestral (now extinct) organisms. Just as the vocabulary of the Indo-European language can be constructed by extrapolation of the vocabularies of the modern languages descended from it, sequences of these ancestral RNases can be reconstructed by extrapolation from the sequences of modern proteins. Thus, the evolutionary tree provides «paths» connecting structurally different (but related) enzymes with different behaviors. Each path, consisting of a series of proteins differing by a small number of amino acids from adjacent intermediates, is therefore a recipe, or guide, for how to change the behavior of a protein by changing its structure.

There are many different behaviors about which the recent evolutionary history of RNase is informative. In the divergent evolution of the structure of RNase, amino acids in 70% of the positions have been altered. The behavioral divergence is also rather significant. The homologous set of ribonucleases includes some proteins that are monomers and some that are dimers. Some act on single-stranded RNA; others act on double-stranded RNA. Some are quite thermally stable; others are thermally unstable. Some, the angiogenins, apparently promote the growth of tumors; others inhibit the growth of tumors. Some are neurotoxic; others have no neurotoxic activity.

Of course, it is likely that the behavioral divergence between any pair of homologous proteins reflects only a subset of the observed structural divergence. Nevertheless, the paths allow us to form a manageable number of hypotheses about the relation between complex behaviors in proteins and multiple structural changes. These hypotheses can then be tested by synthesizing proteins with structures that are intermediate between the two modern proteins with different behaviors.

For example, variations at positions 25, 31, and 32 in RNase appear to control the quaternary structure of RNases. Variations at positions 3, 16, 17, 19, and 20 appear to control the three-dimensional packing of different domains of the protein. Variations at positions 55, 62, 64, 76, 111, 113, and 115 appear to control parts of the substrate specificity of the protein.

Thus, the evolutionary history of the protein has allowed us to focus on a relatively small number of amino acids as responsible for controlling complicated behaviors in the protein. Proteins with structures altered in these positions then can be synthesized to test hypotheses regarding individual residues or groups of residues.

To implement this approach, several steps were taken. First, we synthesized a gene coding for RNase using a combination of chemical and enzymatic methods^[1] (Fig. 5). A synthetic gene has several ad-

vantages over a gene cloned from a natural source. Because of the redundancy of the genetic code, a synthetic gene can be designed to contain unique restriction sites at regular intervals throughout the gene. These restriction sites facilitate modification of the gene. To introduce a mutation in a designed gene, a module is cut from the gene by digestion with the restriction endonucleases whose sites flank the region to be replaced. The gene is then religated with a module of synthetic duplex DNA that codes for the desired mutation. This strategy for rapidly creating altered genes is called «modular mutagenesis».

The synthetic gene, consisting of over 700 bases joined in two strands in a precise order, was cloned in *E. coli*. The next challenge was to persuade the bacterium to manufacture RNase from the gene, a process called «expression». This was done by fusing the gene coding for RNase with part

of a gene coding for another protein, beta-galactosidase. The hybrid protein is more stable in *E. coli*, and is easily purified by chromatographic methods.

The last step is the release of expressed RNase^[6], and refolding the protein to its native structure. RNase so prepared has properties corresponding to those of authentic material. Similar methods are now routinely applied to make RNase proteins with altered structure, via the expression of mutated genes.

8. Conclusion

Chemistry has far to go before it exhausts the potential of structural theory. However, to apply structural theory to large molecules, information and tools from other disciplines can be of great value. Synthetic chemistry, molecular biology, and evolutionary theory are providing new insight into the chemistry of proteins, and the processes by which Nature has engineered their properties.

Understanding how Nature altered the behavior of proteins by creating structural alterations is the first step in developing the rules needed by chemists to do the same.

```

5'   Ile Glu Gly Arg  Lys Glu Thr Ala Ala Ala Lys Phe Glu Arg
AATTC-ATT-GAG-GGT-CGT==AAA-GAA-ACT-GCG-GCC-GCA-AAA-TTT-GAA-CGT-
3'   G-TAA-CTC-CCA-GCA==TTT-CTT-TGA-CGC-CGG-CGT-TTT-AAA-CTT-GCA-
EcoRI           MnlI                               NotI   DraI
                                           XmaIII

```

```

Gln His Met Asp Ser Ser Thr Ser Ala Ala Ser Ser Ser Asn Tyr Cys
CAG-CAT-ATG-GAC-AGT-TCC-ACG-TCC-GCC-GCT-TCT-TCT-TCG-AAT-TAT-TGT-
GTC-GTA-TAC-CTG-TCA-AGG-TGC-AGG-CGG-CGA-AGA-AGA-AGC-TTA-ATA-ACA-
NdeI                               MboII   TaqI

```

```

Asn Gln Met Met Lys Ser Arg Asn Leu Thr Lys Asp Arg Cys Lys Pro
AAT-CAA-ATG-ATG-AAG-TCT-AGA-AAC-CTC-ACC-AAG-GAC-CGT-TGC-AAG-CCC-
TTA-GTT-TAC-TAC-TTC-AGA-TCT-TTG-GAG-TGG-TTC-CTG-GCA-ACG-TTC-GGG-
Xba I                               Sau96 I

```

```

Val Asn Thr Phe Val His Glu Ser Leu Ala Asp Val Gln Ala Val Cys
GTT-AAC-ACT-TTT-GTG-CAC-GAA-TCC-TTA-GCG-GAT-GTG-CAA-GCC-GTT-TGC-
CAA-TTG-TGA-AAA-CAC-GTG-CTT-AGG-AAT-CGC-CTA-CAC-GTT-CGG-CAA-ACG-
Hpa I                               HgiA I   Hinf I   Dde I   Fok I

```

```

Ser Gln Lys Asn Val Ala Cys Lys Asn Gly Gln Thr Asn Cys Tyr Gln
AGC-CAA-AAA-AAC-GTT-GCA-TGC-AAG-AAT-GGC-CAA-ACA-AAC-TGT-TAC-CAA-
TCG-GTT-TTT-TTG-CAA-CGT-ACG-TTC-TTA-CCG-GTT-TGT-TTG-ACA-ATG-GTT-
Bbv I                               Sph I       Bal I   Tth lllII
Fnu 4HI

```

```

Ser Tyr Ser Thr Met Ser Ile Thr Asp Cys Arg Glu Thr Gly Ser Ser
TCT-TAC-TCA-ACT-ATG-TCG-ATC-ACA-GAC-TGC-AGG-GAG-ACT-GGA-AGC-TCA-
AGC-ATG-AGT-TGA-TAC-AGC-TAG-TGT-CTG-ACG-TCC-CTC-TGA-CCT-TCG-AGT-
Rsa I                               Taq I   Mbo I       Pst I       Alu I

```

```

Lys Tyr Pro Asn Cys Ala Tyr Lys Thr Thr Gln Ala Asn Lys His Ile
AAA-TAT-CCA-AAC-TGC-GCA-TAT-AAA-ACT-ACC-CAG-GCA-AAC-AAA-CAC-ATC-
TTT-ATA-GGT-TTG-ACG-CGT-ATA-TTT-TGA-TGG-GTC-CGT-TTG-TTT-GTG-TAG-
Hha I                               BstN I

```

```

Ile Val Ala Cys Glu Gly Asn Pro Tyr Val Pro Val His Phe Asp Ala
ATC-GTC-GCG-TGT-GAA-GGT-AAC-CCC-TAT-GTC-CCG-GTT-CAC-TTT-GAC-GCA-
TAG-CAG-CGC-ACA-CTT-CCA-TTG-GGG-ATA-CAG-GGC-CAA-GTG-AAA-CTG-CGT-
FnuD II   Bst EII                               Hpa II   Hga I   SfaN I

```

```

Ser Val End End   3'
TCT-GTC-TAA-TAA-G   5'
AGA-CAC-ATT-ATT-CCTAG
BamH I

```

Acknowledgement: The author is indebted to several coworkers, including Dr. Krishnan Nambiar, Dr. Joseph Stackhouse, Dr. Gerard McGeehan, Dr. Geoffrey Chambers, Scott Presnell, Arthur Glasfeld, Rudolf Allemann, Liming Ge, Andrew Ellington, and Dora Stauffer, whose work is discussed. – This work would have been impossible without the support of the Schweizerischer Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung, the National Science Foundation (CHE-8213267 and PCM-8111659), the National Institutes of Health (GM-30110), and many private organizations, including Sandoz, Ciba-Geigy, Hoffmann-La Roche, the Searle Foundation, Stuart Pharmaceuticals, Alfred Bader, the Dreyfus Foundation, the Petroleum Research Fund, the Research Corporation, the Clay Science Fund, the Anna Fuller Fund, the Milton Fund, Owens Corning Fiberglass, the Xerox Corporation, the Harvard Society of Fellows, and a gift in memory of Baron Langer von Langensdorf.

Received: March 17, 1987 [FR 37]

Fig. 5. A sequence of a synthetic gene that codes for RNase. The gene was synthesized chemically, and cloned and expressed in the bacterium *E. coli*. The underlined regions designate positions where codons were chosen to introduce unique restriction sites into the DNA molecule. These sites permit the chemist to rapidly alter the structure of the gene, and thus synthesize structurally altered proteins.

[1] a) S. Gillam, K. Waterman, M. Smith *Nucleic Acids Res.* 2 (1975) 625; b) G. Dalbadie-McFarland, L.W. Cohen, A.D. Riggs, C. Morin, K. Itakura, J.H. Richards, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 79 (1982) 6409.

- [2] a) R. B. Wallace, M. Schold, M. J. Johnson, P. Dembek, K. Itakura, *Nucleic Acid Res.* 9 (1981) 3647; b) S. Inouye, X. Soberon, T. Franceschini, K. Nakamura, K. Itakura, M. Inouye, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 79 (1982) 3438; c) I. S. Sigal, B. G. Harwood, R. Arentzen, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 79 (1982) 7159; d) G. Winter, A. R. Fersht, A. J. Wilkinson, M. Zoller, M. Smith, *Nature (London)* 299 (1982) 756; e) J. E. Villafranca, E. E. Howell, D. H. Voet, M. S. Strobel, R. C. Ogden, J. N. Abelson, J. Kraut, *Science* 222 (1983) 782.
- [3] a) M. Kimura, *Nature (London)* 217 (1968) 624; b) T. H. Jukes, *Science* 210 (1980) 973; c) M. Kimura: *The Neutral Theory of Molecular Evolution*, Cambridge University Press, New York (1983).
- [4] a) K. You, *Methods Enzymol.* 87 (1982) 101; b) K. You, L. J. Arnold, W. S. Allison, N. O. Kaplan, *Trends Biochem. Sci.* 3 (1978) 365.
- [5] a) S. A. Benner, *Experientia* 38 (1982) 633; b) S. A. Benner, J. Stackhouse, «Chemical Approaches to Understanding Enzymic Catalysis», in B. S. Green, Y. Ashani, D. Chipman (Ed.): *Proc. 26th OHOLO Conference, Zichron Yaacov (Israel)*, Elsevier, Amsterdam (1982), p. 32-43; c) K. P. Nambiar, D. M. Stauffer, P. A. Kolodziej, S. A. Benner, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 5886.
- [6] R. M. Garavito, M. G. Rossmann, P. Argos, W. Eventoff, *Biochemistry* 16 (1977) 5065.
- [7] J. Stackhouse, K. P. Nambiar, J. Burbaum, D. M. Stauffer, S. A. Benner, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 2757.
- [8] S. A. Benner, K. P. Nambiar, G. K. Chambers, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 5513.
- [9] R. Bentley, *Mol. Asymm. Biol.* 2 (1970) 1-89.
- [10] J. J. Beintema, J. A. Lenstra, in M. Goodman (Ed.): *Macromolecular Sequences in Systematics and Evolutionary Biology*, Plenum, New York (1981).
- [11] A. DiDonato, G. D'Alessio, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 55 (1973) 919.
- [12] S. Vescia, D. Tramontano, G. Augusti-Tocco, G. D'Alessio, *Cancer Res.* 40 (1980) 3740.
- [13] K. Kurachi, E. W. Davie, D. J. Strydom, J. F. Riordan, B. L. Vallee, *Biochemistry* 24 (1985) 5494.
- [14] G. J. Gleich, D. A. Loegering, M. P. Bell, J. L. Checkel, S. J. Ackerman, D. J. McKean, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 83 (1986) 3146.
- [15] K. P. Nambiar, J. Stackhouse, D. M. Stauffer, W. G. Kennedy, J. K. Eldredge, S. A. Benner, *Science* 222 (1984) 1299.
- [16] K. Nagai, H. C. Thogersen, *Nature (London)* 309 (1984) 810.

Stereoselektive Synthesewege zu (+)-Biotin aus L-Cystein**

Eike Poetsch* und Michael Casutt

Professor Ferdinand Bohlmann zum 65. Geburtstag gewidmet

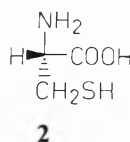
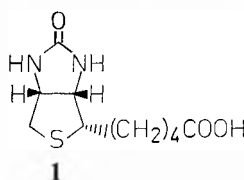
Abstract: A novel synthesis of (+)-biotin (vitamin H) via a pathway which avoids separation of enantiomers is described. Starting with L-cysteine, the key intermediate **7** is synthesized in four steps without racemization. In a short reaction sequence **7** is converted into **10** or **14** in an overall yield of 40% and 27%, respectively. Both known intermediates are easily transformed into (+)-biotin.

(+)-Biotin (**1**), das von den acht Stereoisomeren physiologisch aktive Isomer, gewinnt in den Bereichen Biochemie, Ernährung und Medizin zunehmend an Bedeutung^[1].

Neben zahlreichen Synthesen des Racemats sind neuere Konzepte bekannt geworden, welche die Umwandelbarkeit passend konfigurierter Naturstoffe, z. B. von D-Arabinose^[2] oder von L-Cystin^[3], in D-(+)-Biotin demonstrieren.

Eine industrielle Nutzung dieser Synthesen ist aber unseres Erachtens wegen ausbeutebedingter Schwachstellen in der linearen Reaktionssequenz wenig wahrscheinlich. Keines dieser Verfahren dürfte mit dem zur Zeit für eine Biotinproduktion wohl geeignetsten Verfahren nach Gerecke

et al.^[4] konkurrieren, das zwar sicher und zuverlässig, jedoch als möglichst rationelle Herstellungsweise sicherlich noch nicht das Optimum ist. Nachteilig erscheint vor allem die hohe Stufenzahl, in die die Racematspaltung einer Zwischenstufe unter Rückführung des unerwünschten Enantiomers einzubeziehen ist.



Das Hauptziel unserer Strategie war daher die Synthese eines chiralen Zwischenprodukts – im konkreten Falle **7** –, das allgemein die Nutzung einer mehr konvergenten Reaktionssequenz ermöglichen und somit einen prinzipiell neuen Zugang zum (+)-Biotin eröffnen sollte. Die Schlüsselverbindung sollte auch zu einer Relaisverbindung führen, um eine Verkürzung der verfahrenstechnisch risikoarmen Synthese nach Gerecke et al. zu erreichen.

Wir berichten hier über Wege, die mit hoher Stereoselektivität von L-Cystein (**2**) durch einfache Reaktionen bei geringer

Stufenzahl zum Vitamin **1** führen und deshalb auch für eine industrielle Produktion interessant erscheinen.

Aus **2** sind die Derivate **3**^[5] und **4**^[6] leicht zugänglich (Schema 1). Zum Schutz der Amino- und Mercapto-Funktionen wird das Hydantoin **3** mit Benzaldehyd kondensiert und anschließend unter Bildung von **5** benzyliert. Auch ausgehend von **4** lässt sich der Bicyclus durch Reaktion mit Benzylisocyanat erhalten. Beide Cyclisierungen verlaufen erstaunlicherweise mit hoher Diastereoselektivität (¹H-NMR)^[7], die absolute Konfiguration von **5** ist durch Röntgen-Strukturanalyse gesichert^[8]. Einheitliche Konfiguration an C-3 ist nicht Bedingung für das Erreichen des Synthesziels. Durch die Abwesenheit des zweiten Diastereomers wird die Isolierung der Zwischenstufe jedoch wesentlich vereinfacht.

Regiospezifische Reduktion des Hydantoin **5** in wässrigem Tetrahydrofuran liefert ein Gemisch der epimeren Alkohole **6**, die trotz latenter Aldehydfunktion keine Tendenz zur Racemisierung zeigen. Die Erhaltung der absoluten Konfiguration an C-7a lässt sich mit zwei Annahmen erklären:

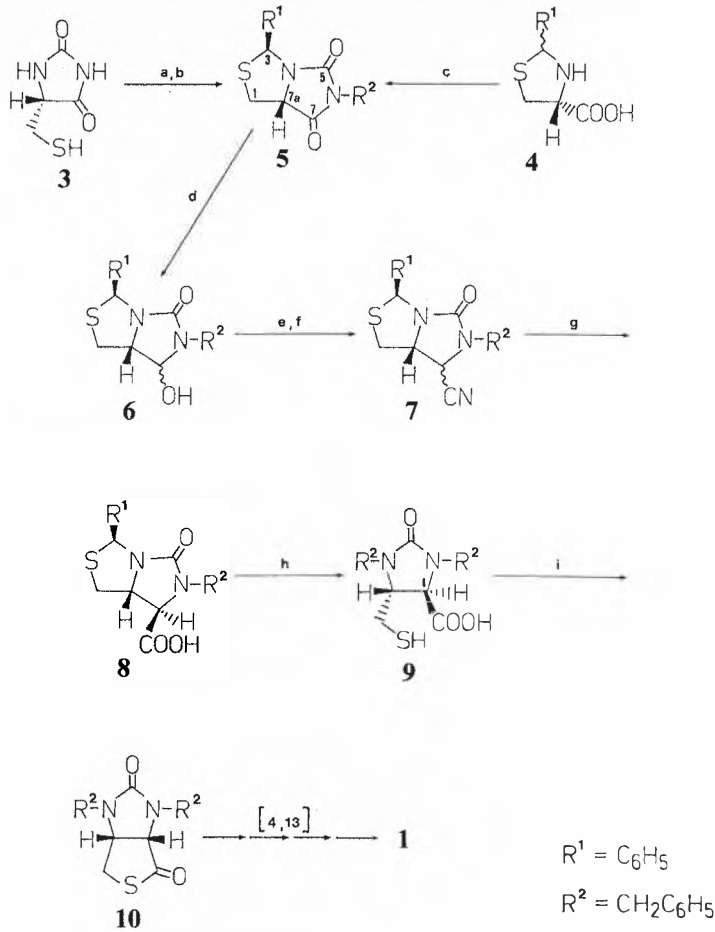
- (1) Eine Ringöffnung des bicyclischen Halbaminals **6** zum entsprechenden Aminoaldehyd, dessen Epimerisierung die vorgegebene *R*-Konfiguration aufheben würde, tritt nicht ein.
- (2) Rückbildung der *R*-Konfiguration an C-7a nach Ringöffnung des Halbaminals **6** durch 1,3-asymmetrische Induktion, Resultat einer durch die absolute Konfiguration an C-3 bestimmten Re-protonierung eines intermediären Enols.

D₂O-Austauschexperimente stützen die erste Annahme: Die Ringstabilität ist offensichtlich für die Konfigurationsstabilität in der 7a-Position verantwortlich. Dies ist ein erheblicher Vorteil gegenüber anderen Synthesen von Biotin aus L-Cystein^[9] oder L-Cystin^[3], bei denen jeweils die äusserst racemisierungsanfällige Zwischenstufe mit freier Aldehydfunktion durchlaufen werden muss.

* Korrespondenz: Dr. E. Poetsch
E. Merck, Forschung Industriechemikalien
Frankfurter Strasse 250
D-6100 Darmstadt 1
(Bundesrepublik Deutschland)

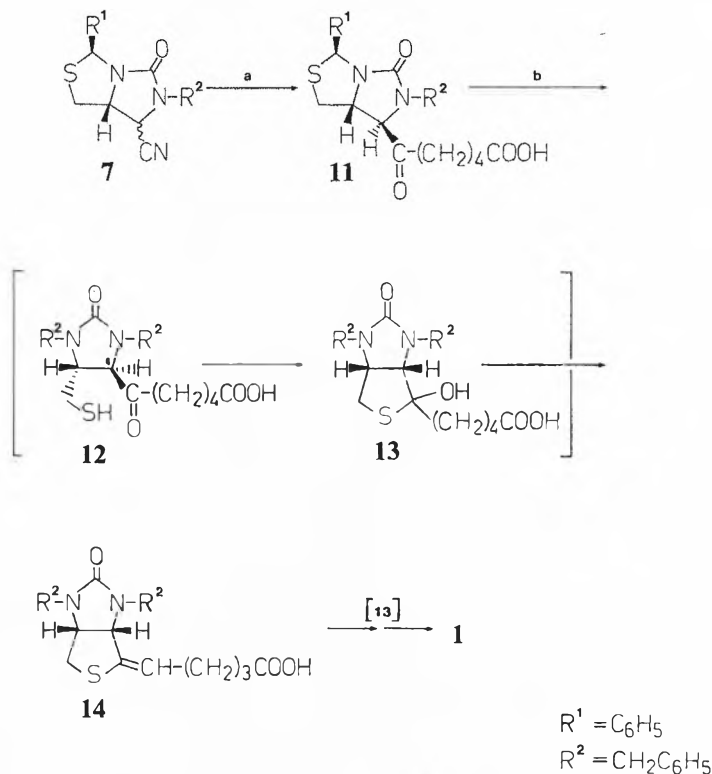
** 1. Mitteilung über neue Wege zum Biotin. – Die Selektion von Ideen und ihr Reifen zu einem Synthesekonzept kann wesentlich erleichtert werden, wenn Diskussion und fachliterarische Unterstützung den Denkprozess katalysieren. Allen an der Katalyse beteiligten Kollegen möchten wir danken, besonders Dr. H. Hadamik, Dr. H. E. Radunz und Dr. H. Wurzigger.

Schema 1



a) PhCHO, POCl₃, Toluol (85%); b) PhCH₂Cl, K₂CO₃, DMF (93%); c) PhCH₂NCO, Aceton; HCl, CH₂Cl₂ (85%); d) NaBH₄, THF, H₂O (92%); e) 1,1'-Carbonyldiimidazol, THF (95%); f) CH₃I, DMF; KCN, DMF (89%); g) KOH, EtOH, H₂O (91%); h) Zn, AcOH (86%); i) *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid, Pyridin, *p*-TsOH (81%).

Schema 2



a) Br(CH₂)₄Br, Mg, THF; CO₂, HCl (65%); b) Zn, AcOH; Piperidin, AcOH; AcOH (66%).

Der Einführung einer Cyanogruppe an C-7 muss eine Aktivierung des Alkohols 6 vorausgehen, die mit einem geeigneten 1-Imidazolylester, z. B. 1,1'-Carbonyldiimidazol^[10], leicht gelingt. Das resultierende 1-Alkoxy-carbonylimidazol reagiert dann, besonders nach *N*-Methylierung^[11], glatt mit Kaliumcyanid in Dimethylformamid zu 7.

Das so erhaltene Nitrilgemisch 7 erweist sich als ideales Ausgangsmaterial für die bekannten (+)-Biotin-Vorstufen 10^[4] und 14^[12]. Nach Verseifen zur sterisch einheitlichen Carbonsäure 8 lässt sich die Mercaptofunktion durch reduktive Ringöffnung mit Zink/Essigsäure unter Bildung von 9 regenerieren. Die konformativ sehr starre 2-Imidazolidinon-4-carbonsäure cyclisiert nach in-situ-Epimerisierung an C-4 leicht zum Thiolacton 10. Behandelt man 9 z. B. mit Dicyclohexylcarbodiimid (Pyridin, *p*-Toluolsulfonsäure), kann der (3*a*S, 4*a*R)-konfigurierte Bicyclus 10 mit hoher Ausbeute als einziges Produkt isoliert werden.

Die thermodynamisch begünstigte Bildung des bicyclischen Thiolactons mit *cis*-Konfiguration unterstützt die Epimerisierung der Carboxygruppe an C-4. Die 8 bzw. 9 entsprechenden Carbonsäuren mit *cis*-Konfiguration der Wasserstoffatome an C-7 und C-7a lassen sich unter den gewählten Bedingungen nicht isolieren, da sie einerseits leicht zur thermodynamisch bevorzugten *trans*-Verbindung 8 epimerisieren oder aber direkt zum Thiolacton cyclisieren.

Über die Schlüsselstufe 7 wird so die Relaisstufe 10 des (+)-Biotins in der chiral-ökonomischen Synthese nach Gerecke et al.^[4] mit einer Ausbeute von ca. 40% über alle Stufen – bezogen auf L-Cystein – erhalten. Das Isomerengemisch 7 erfüllt über die Transformationsmöglichkeiten der Nitrilgruppe die Voraussetzung für die Synthese weiterer Relais- sowie neuartiger Zwischenstufen, die dem strategischen Ziel einer konvergenten Synthese näherkommen als der beschriebene Weg über 10.

Beispielsweise gelingt das Anfügen der C₅-Einheit über die Reaktionssequenz Grignard-Addition, Carboxylierung und saure Hydrolyse (Schema 2). Der Thiazolidinring der so gebildeten Ketosäure 11 lässt sich wie bei 8 reduktiv öffnen. Der intermediär entstehende Monocyclus 12, wiederum eine an C-4 epimerisierbare und damit cyclisierungsfähige Verbindung, wird ohne Isolierung über das Thiohalbketal 13 direkt in 14 umgewandelt. Epimerisierung und Ringschluss zu 13 erfordern ausgewogene Reaktionsbedingungen, wobei durch die Anwendung von Piperidinacetat/Essigsäure gute Ergebnisse erzielt werden.

Die Carbonsäure 14 kann in bekannter Weise^[13] in zwei einfachen Stufen in 1 umgewandelt werden, so dass dadurch die Zielverbindung aus L-Cystein formal in acht Reaktionsstufen zugänglich ist. Die Gesamtausbeute an 14 beträgt ca. 27% bezogen auf L-Cystein.

Eingegangen am 1. April 1987 [FC 102]

- [1] K. Dakshinamurti, H. N. Bhagavan (Ed.): *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 447 (1985) 1–435.
 [2] R. R. Schmidt, M. Maier, *Synthesis* (1982) 747.
 [3] E. G. Baggiolini, H. L. Lee, G. Pizzolato, M. R. Uskoković, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 6460.
 [4] M. Gerecke, J. P. Zimmermann, W. Aschwanden, *Helv. Chim. Acta* 53 (1970) 991.

- [5] A. Schöberl, R. Hamm, *Chem. Ber.* 81 (1948) 210.
 [6] M. P. Schubert, *J. Biol. Chem.* 114 (1936) 341.
 [7] Der zu 5 diastereomere Bicyclus mit R-Konfiguration an C-3 ist im ¹H-NMR-Spektrum nicht nachweisbar. – Zur selektiven C-2-Inversion 2-substituierter 1,3-Thiazolidin-4-carbonsäuren siehe: L. Szilágyi, Z. Györgydeák, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 427.
 [8] W. Haase (Technische Hochschule D-6100 Darmstadt), persönliche Mitteilung.

- [9] P. N. Confalone, G. Pizzolato, E. G. Baggiolini, D. Dollar, M. R. Uskoković, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975) 5936; 99 (1977) 7020.
 [10] H. A. Staab, *Angew. Chem.* 74 (1962) 407.
 [11] T. Tamijo, H. Harada, K. Iizuka, *Chem. Pharm. Bull.* 31 (1983) 4189.
 [12] I. Isaka, *Yakugaku Zasshi* 88 (1968) 964.
 [13] M. Gerecke, J. P. Zimmermann, Ger. Offen. 2058234 (26. 11. 1970); *Chem. Abstr.* 75 (1971) 98569.

Nature and Notation: Ewens-Bassett Numbers and Oxidation States of Inorganic Compounds

Christian K. Jørgensen* and George B. Kauffman

Abstract: The Roman numerals used in the Stock nomenclature system and their recent development into oxidation states as members of various Kossel isoelectronic series are compared with the Ewens-Bassett (E-B) numbers. The admittedly restricted area in which E-B numbers are superior to the other notations of inorganic nomenclature is discussed and delineated. In cases where insufficient structural data do not permit an unambiguous decision between molecular and ionic species, the use of the coordination number (*N*) is advocated.

In the gaseous state at reasonable pressures and temperatures (e. g., below 20 atm and 1000 °C) and in the absence of electric discharges, pure compounds (as well as their mixtures) conform closely to the predicted behavior for ideal gases^[1]. Under these circumstances, it is also appropriate to say that the gas consists of molecules, though effects of partial oligomerization are well known for NO₂, HF, and acetic acid vapor. Partly because of the importance of distillation (and, more recently, of gas chromatography and mass spectrometry) for the organic chemist, and partly because of the long conservation time of isomers and enantiomers, it is a prevalent belief that «all compounds consist of molecules». Since the majority of all compounds are organic, it is beyond doubt that most compounds indeed consist of molecules, but it is also true that the majority of carbon-free compounds in condensed phases (liquids or vitreous, amorphous, and crystalline solids) do not contain well-defined neutral molecules, and

furthermore, that such systems very frequently are non-stoichiometric. The cubic fluorite-type oxides (ThO₂) and fluorides (CaF₂) can incorporate large amounts of trivalent elements by a statistically disordered anion deficit (e. g., Th_{1-x}La_xO_{2-0.5x}) or excess (e. g., Ca_{1-x}Y_xF_{2+x}). Another type of non-stoichiometry is charge compensation of constituents with comparable ionic radii; the replacement of Na⁺ + Si^{IV} by Ca^{II} + Al^{III} is commonplace in rocks.

Many coordination compounds clearly consist of polyatomic cations and anions. Such a situation also occurs in salts such as [N(CH₃)₄]⁺[B(C₆H₅)₄]⁻, but organic nomenclature has chosen to emphasize neutral molecules, disregarding, for example, the fact that the guanidinium ion C(NH₂)₃⁺ is much more usual than guanidine or that cyclopentadienide C₅H₅⁻ is a versatile ligand. Another problem for molecules not bearing any overall charge can be the tautomeric mobility of protons, as found in zwitter-ions of amino acids approaching the intrinsic dipole of betaine (CH₃)₃NCH₂CO₂. Generally, inorganic nomenclature has been a pragmatically much less urgent task and has remained far less amenable to systematic rules because of the much smaller number of compounds involved, the frequent lack of detailed knowledge of the structure of many compounds, and the wider variety in properties of a hundred odd elements compared to that of the relatively few elements predominant in organic compounds.

At present, two major strategies applied in attempts to obtain a reasonably coherent inorganic nomenclature of salts of polyatomic cations and anions are: (1) *Stock oxidation states*, written with Roman numerals either as superscripts (such as Pb^{II}Pb^{IV}O₄ in minium or S^{-II}S^{VI}O₃²⁻ in thiosulfate) or in parentheses (such as Pt(IV) and Cl(-I) in PtCl₆²⁻ or Mn(VII) and O(-II) in MnO₄²⁻); and (2) *Ewens-Bassett numbers* giving the charge of a cation or anion in units of the protonic charge *e*. [We are not fully convinced that it is helpful to continue the usage of indicating ionic charges as (3+) and (2-) rather than the algebraic expressions (+3) and (-2) with the sign before the integer, but this note should not be overloaded with these controversial arguments]. In any case, the Ewens-Bassett^[2] numbers first proposed in 1949 have been incorporated^[3] into the «Definitive Rules 1970 issued by the [IUPAC] Commission on the Nomenclature of Inorganic Chemistry» as a legitimate alternative to the oxidation numbers of individual atoms. Thus, it is clear that species such as S₄²⁺ and I₅⁻ are better described as tetrasulfur(2+) and penta-iodide(1-) ions and that calling K₂Cu(CCH)₃ potassium triethynylcuprate(2-) avoids the need for justifying the alternative name, potassium triethynylcuprate(I), according to the Stock system. However, the 1970 rules would permit K₄(NC)₃NiNi(CN)₃ to be called potassium tricyanonickolate(2-) as long as its dimeric nature is uncertain.

In many cases of metal complexes with sulfur-containing ligands^[4] such as M(S₂C₂R₂)₂²⁻ and M(S₂C₂R₂)₃²⁻, it is safer to write Ewens-Bassett numbers (2-), (1-), and (0) rather than M(II), M(III), and M(IV) for the rectangular coordination of two bidentate ligands (having the trivial name maleonitrilodithiolate for R = CN) or M(IV), M(V), and M(VI), respectively, for the trigonal prismatic coordination of three ligands of the type colloquially said not be «innocent»^[4]. However, it is important to realize that the justification for Ewens-Bassett (E-B) numbers stands or falls with the plausibility of dissecting a compound into cations and anions. Evidence for such a separation can be obtained from physical properties (e. g., electrical conductivity and Raman spectra) of solutions in water (or other highly polar solvents) or from «chemical bonds» much

* Correspondence: Prof. Dr. C. K. Jørgensen
 Département de Chimie minérale,
 analytique et appliquée
 Université de Genève
 Quai Ernest Ansermet 30
 CH-1211 Genève 4

Prof. Dr. G. B. Kauffman
 Department of Chemistry
 California State University
 Fresno, CA 93740-0070 (USA)

shorter than «van der Waals contacts» shown by X-ray or neutron diffraction of a crystal. It is difficult to be certain that solutions and crystals contain the same polyatomic ions, and convincing evidence can sometimes be obtained from characteristic absorption bands of transition-group complexes involving a partly filled d- or f-shell^[4-6]. The question of polyatomic cations and anions for (E-B) classification purposes can usually be clarified by consideration of *coordination numbers* (N). This integer N for a given atom is well-defined in cases of identical distances from the nucleus of the atom to N adjacent nuclei, which have the same atomic number Z . In cases of differing distances, or the binding of two or more elements, it is to a certain extent a matter of choice how large N is, or whether it can be defined at all. Distances greater than 1.1 times the typical bond length are not normally included in evaluating N . As a numerical example, the six shortest Cs-Cs distances in CsCl, being 1.1547 times longer than the eight Cs-Cl distances, are not taken into account, but in the analogous case of cubic iron or tungsten, N is usually said to be $14 = 8 + 6$, perhaps because it is closer to $4\pi = 12.5664$.

Although organometallic compounds provide interesting cases of $N = 10, 12$, and 16 in sandwiches of two cyclopentadienide, benzene, and cyclooctatetraenide ligands, most monatomic cations^[6-11] sufficiently large to show $N = 7, 8, 9, 10, \dots$ with unidentate ligands (such as water) and aminopolycarboxylate anions generally show pronounced energetic indifference to the local symmetry and the N value adopted. It is not possible to determine the actual value of N from the formula for a stoichiometric crystal. For example, calcium in CaCO_3 has $N = 6$ in the calcite structure and $N = 9$ in aragonite, but $N = 3$ for carbon in both cases. Also, $N = 6$ for hydride in the NaCl-type nonmetallic crystals LiH and CsH and in the perovskites BaLiH_3 and EuLiH_3 , $N = 8$ for carbon in the CaF_2 -type amber-yellow nonmetallic Be_2C , but beryllium has $N = 4$ as usual (the reason why Lewis' hypothesis (1916) that $2N$ electrons constitute N bonds is a rather unreliable extrapolation from aliphatic molecules to most inorganic compounds has been discussed elsewhere^[10, 12]).

One of the difficulties in applying Ewens-Bassett numbers is that, unlike BaCO_3 or YPO_4 , many solid compounds do not contain discrete anions, but instead, the oxygen atoms connect the other elements to a skeleton extending throughout the entire crystal. Although the perovskites BaTiO_3 , LaAlO_3 , KNbO_3 , etc. are frequently called barium titanate, lanthanum aluminate, potassium niobate, etc., they do not contain titanate(2-), aluminate(3-), niobate(1-), etc. as discrete finite anions. The 1970 nomenclature rules present the Stock Roman numerals as a unique alternative to the Ewens-Bassett numbers. A

closer analysis^[4] shows that the situation is far more complicated. One of at least three major alternatives is the use of *oxidation numbers* (n), which serve primarily to equilibrate easily redox equations for inorganic reactions in solution according to a definite scheme proposed by *Rancke-Madsen*^[4]. The choice of n values involves a few somewhat arbitrary decisions. When $n = +1$ for hydrogen connected only to N, Te, Se, S, I, Br, Cl, O, and F, and $n = -1$ in all other nonmetallic hydrides, the rule is related to the electronegativity (which has verifiable consequences in electron transfer spectra^[13] and molecular orbital ionization energies^[14, 15] as determined from photoelectron spectra of gaseous and solid compounds). These n values can be fractional such as $+1/2$ in O_2^\ominus and Xe_2^\ominus , $-1/2$ in O_2^\ominus , and $-1/3$ in N_3^\ominus and I_3^\ominus . From the point of view of redox reactions, it is feasible to consider the average $n = 2.66 \dots$ in Pb_3O_4 and Fe_3O_4 and $n = 2$ in $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ despite strong evidence for Pb^{II} , Pb^{IV} , Fe^{II} , Fe^{III} , S^{II} , and S^{VI} . Homonuclear molecules have $n = 0$. The reason that metallic elements also have $n = 0$ is different and related to the rule that the solids are equally well described if the average n vanishes. Crystal structure determinations show that pyrite (FeS_2) actually contains Fe^{II} and S_2^{2-} and that calomel (Hg_2Cl_2) contains the mercurous dimer and Cl^- , though $n = 1$ can be chosen for mercury.

Many species have a well-defined n , but not a well-defined oxidation state (here written with Stock numerals), while other species have the opposite problem. Thus *catenation* between identical atoms is sufficient to prevent defined oxidation states. For example, sulfur has $n = 5$ in F_3SSF_5 and in dithionate, $\text{O}_3\text{SSO}_3^{2-}$. The pseudohalide behavior shown by the oxidative dimerization of many RS^\ominus species to RSSR (as known from cysteine and cystine in biochemistry) is also observed in the titration of I_2 with thiosulfate to form tetrathionate, $\text{O}_3\text{SSSO}_3^{2-}$. On the other hand, the characteristic absorption bands of translucent transition-group compounds may indicate the oxidation state corresponding to a definite number of d-like, 4f or 5f electrons. In certain cases, the oxidation state may be evaluated from N and the preferred stereochemistry in the d-groups^[4]. In metallic elements and alloys, a *conditional oxidation state* may be derived from magnetic properties (and to some extent from molar volumes), indicating the total spin quantum number S . In the 4f group (lanthanoids), $\text{M}[\text{II}]$ can be observed with one 4f electron more than $\text{M}[\text{III}]$, whereas in the 5f group (actinoid elements), $\text{M}[\text{III}]$ and $\text{M}[\text{IV}]$ are the most frequent conditional oxidation states^[17, 16, 17].

Some of the motivation behind the Ewens-Bassett numbers is undoubtedly the desire not to go beyond the data; for example, pentacyanohydroxycobaltate(3-) being more non-committal than pentacyanohydroxycobaltate(III). It is fashionable to employ a mental restriction

like «formal oxidation number» for the oxidation state, as if the windmill to fight were a completely ionic picture. Actually, the oxidation state of atoms in gaseous and solid compounds is comparable^[4, 18] to the «preponderant electron configuration» correctly describing quantum numbers of the manifold consisting of the ground state and the lower-lying excited states of a monatomic entity, despite the correlation effects preventing the wave-function from being a Slater determinant corresponding to a definite electron configuration, such as $1s^2 2s^2$ for the ground state of the beryllium atom.

In successful cases, the oxidation state is directly related to observed properties. Recently, a list^[19] of 315 oxidation states arranged in 81 isoelectronic series with *Kossel electron numbers* (K) from zero (H^+), 2 (H^- to N^{V}), up to $K = 100$ (No^{II} , Lr^{III} , ...) was compiled for compounds at moderate temperature (excluding species in cool matrices and in very hot vapors, also ions only observed in mass spectra) which are not catenated and do not show metallic conductivity. When applicable, such oxidation states and K values contain more information than «external» charges expressed as Ewens-Bassett numbers. On the other hand, E-B numbers remain useful for naming compounds in the fringe area where evidence for oxidation states has not yet been obtained (or is known to be inaccessible) and in particular for cations and anions containing only nuclei with the same Z , or a combination of nuclei (e.g., BrI_5^\ominus) of chemically closely similar elements.

Received: March 13, 1987 [FC 104]

- [1] C. K. Jørgensen, *Top. Curr. Chem.* 56 (1975) 1.
- [2] R. V. G. Ewens, H. Bassett, *Chem. Ind. (London)* (1949) 131.
- [3] International Union of Pure and Applied Chemistry: *Nomenclature of Inorganic Chemistry*, 2nd Ed., Butterworths, London (1971).
- [4] C. K. Jørgensen: *Oxidation Numbers and Oxidation States*, Springer, Berlin (1969).
- [5] C. K. Jørgensen, *Adv. Chem. Phys.* 5 (1963) 33.
- [6] R. Reisfeld, C. K. Jørgensen: *Lasers and Excited States of Rare Earths*, Springer, Berlin (1977).
- [7] C. K. Jørgensen, in K. Gschneidner, LeRoy Eyring (Ed.): *Handbook on the Physics and Chemistry of Rare Earths*, Vol. 3, p. 111, North-Holland, Amsterdam (1979).
- [8] C. K. Jørgensen, R. Reisfeld, *Top. Curr. Chem.* 100 (1982) 127.
- [9] C. K. Jørgensen, *Rev. Chim. Minér.* 20 (1983) 533.
- [10] C. K. Jørgensen, *Top. Curr. Chem.* 124 (1984) 1.
- [11] C. K. Jørgensen, *Rev. Chim. Minér.* 23 (1986) 614.
- [12] C. K. Jørgensen, *Chimia* 38 (1984) 75.
- [13] C. K. Jørgensen, *Prog. Inorg. Chem.* 12 (1970) 101.
- [14] C. K. Jørgensen, *Struct. Bonding (Berlin)* 24 (1975) 1; 30 (1976) 141.
- [15] C. K. Jørgensen, *Comments Inorg. Chem.* 1 (1981) 123.
- [16] C. K. Jørgensen, *Radiochim. Acta* 32 (1983) 1.
- [17] C. K. Jørgensen, *J. Less-Common Met.* 112 (1985) 141.
- [18] C. K. Jørgensen, *Adv. Quantum Chem.* 11 (1978) 51.
- [19] C. K. Jørgensen, *Z. Anorg. Allg. Chem.* 540 (1986) 91.

Synthese von bicyclischen Lactonen aus Aldehyden und 2,5-Bis(trimethylsiloxy)thiophen**

Werner Rzehak und Gerhard Simchen*

Abstract: By reaction of 2,5-Bis(trimethylsiloxy)thiophene (3) with aldehydes (4) in presence of trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate (1) 3,4-disubstituted thiosuccinic anhydrides (5) were obtained. Hydrolysis of the products 5 yields the bislactones 6, 7.

Vor einigen Jahren berichteten wir über die Synthese von 2,5-Bis(trimethylsilyloxy)pyrrolen durch Umsetzung von Succinimiden mit Trimethylsilyltriflat (1)/Triethylamin^[2]. Zur gleichen Zeit wurden von uns^[5] aus Bernsteinsäure- bzw. Thiobernsteinsäureanhydrid (2) auf analogem Weg 2,5-Bis(trimethylsilyloxy)furan^[3,4] bzw. 2,5-Bis(trimethylsilyloxy)thiophen (3) erhalten^[6]. Später publizierten Ricci et al.^[7] die Synthese dieser heterocyclischen Silyldieneoether. Das Thioanhydrid 2 kann unter optimierten Reaktionsbedingungen in einfacher Weise aus Bernsteinsäure und Phosphorpentasulfid (P₄S₁₀) in hoher Ausbeute hergestellt werden. Gegenteilige Angaben^[7] konnten wir nicht bestätigen.

Bei Untersuchungen trimethylsilyltriflat-katalysierter C–C-Verknüpfungsreaktionen^[1,8–13] haben wir gefunden, dass sich das Thiophen 3 in Gegenwart von 0.1–1% der Lewis-Säure 1 insbesondere mit aromatischen Aldehyden 4 fast quantitativ zu 3,4-Bis(α-trimethylsilyloxybenzyl)thiobernsteinsäureanhydriden 5 umsetzt (Schema 1). Monoadditionsprodukte sind hierbei – im Gegensatz zu entsprechenden Reaktionen der 2,5-Bis(trimethylsilyloxy)pyrrole – nicht fassbar^[1].

Die Hydrolyse der Thioanhydride 5 in Gegenwart von Blei(II)acetat führt unter Recyclisierung in hohen Ausbeuten zu *cis/trans*-Isomerengemischen der Bislactone 6. Eine Isomerentrennung gelingt verlustfrei durch Mitteldruckchromatographie.

Bislactone 6, eine in der Natur verbreitete Substanzklasse, wurden bisher durch oxidative Dimerisierung von Zimtsäu-

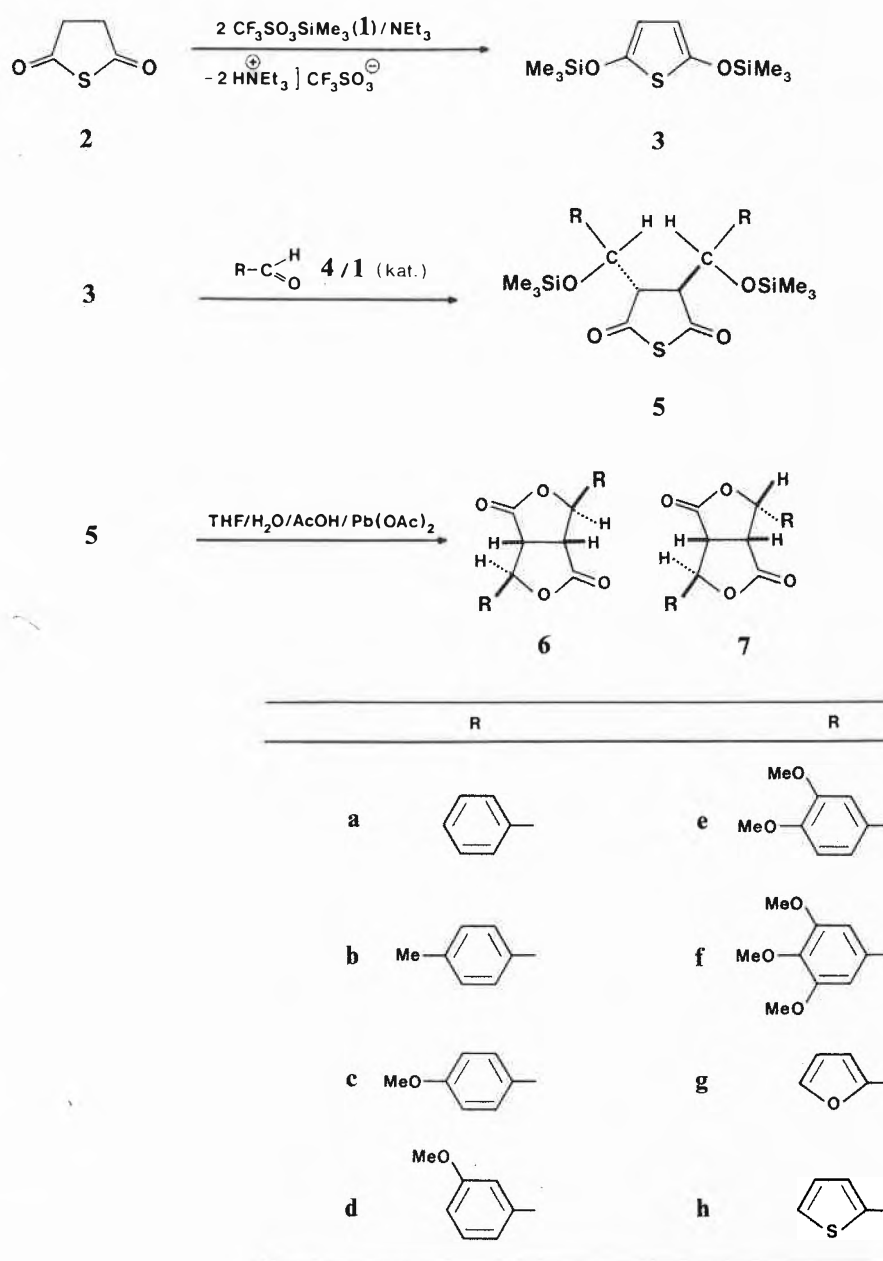
ren^[4] oder durch Aldolreaktion mit 2,5-Bis(trimethylsilyloxy)furan^[3,4] in Gegenwart von Titan-tetrachlorid (Überschuss) hergestellt. Umsetzungen des Thiophens 3 mit Carbonylverbindungen in Gegenwart äquimolarer Mengen von Zinn-tetrachlorid ergaben die Bislactone 6 nur im Gemisch mit 3,4-disubstituierten Thiobernsteinsäureanhydriden^[7].

Experimentelles

¹H-NMR-Spektren: Bruker CXP300. Mitteldruckchromatographie: SI60, Lichroprep (Merck); UV-Detektor der Fa. Gilson, Modell 111B. Trimethylsilyltriflat (1) und die Aldehyde 4b–f sind Handelsprodukte (Fluka Chemie AG, Buchs SG).

Thiobernsteinsäure-anhydrid (2): Ein Gemisch aus 59 g (0.50 mol) Bernsteinsäure und 60 g (0.27 mol) Phosphor-pentasulfid gibt man unter Rühren zu einer Lösung von 158 g (2 mol) Pyridin in 750 mL Dimethoxyethan und erhitzt 4 h auf 80°C. Nach Abkühlen auf

Schema 1



* Korrespondenz: Prof. Dr. G. Simchen
Institut für Organische Chemie, Biochemie und
Isotopenforschung der Universität
Pfaffenwaldring 55
D-7000 Stuttgart 80
(Bundesrepublik Deutschland)

** Diese Arbeit^[1] wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützt.

Tabelle 1. Durch Hydroxyalkylierung von 2,5-Bis(trimethylsiloxy)thiophen (3) erhaltene 3,4-Bis[aryl(trimethylsiloxy)methyl]tetrahydrothiopen-2,5-dione 5.

Produkt	Reaktionszeit [h]	1 [mol-%]	Ausbeute [%]	b.p. [°C/Torr] m.p. [°C]	Summenformel ^[a] (M _r)
5a	4	0.1	92	165–168/0.001	C ₂₄ H ₃₂ O ₄ SSi ₂ (472.8)
5b	16	0.1	91	75–85	C ₂₆ H ₃₆ O ₄ SSi ₂ (500.8)
5c	6	0.1	90	Öl	C ₂₆ H ₃₆ O ₆ SSi ₂ (532.8)
5d	16	0.1	94	89–98	C ₂₆ H ₃₆ O ₆ SSi ₂ (532.8)
5e	6	0.1	93	100–110	C ₂₈ H ₄₀ O ₈ SSi ₂ (592.9)
5f	8	0.1	94	102–108	C ₃₀ H ₄₄ O ₁₀ SSi ₂ (652.9)
5g	2	0.1	92	135–137/0.001	C ₂₀ H ₂₈ O ₆ SSi ₂ (452.7)
5h	2	1.0	90	Öl	C ₂₀ H ₂₈ O ₄ S ₃ Si ₂ (484.8)

^[a] Korrekte Elementaranalysen wurden erhalten: C±0.29, H±0.15, S±0.26; auf die Wiedergabe der komplexen ¹H-NMR-Spektren wird verzichtet.

Raumtemperatur saugt man ab, entfernt die Lösungsmittel am Vakuum und destilliert das braune, ölige Rohprodukt. Umkristallisation aus Petrolether/*tert*-Butylmethylether ergibt 37.8 g (65%) 2; b.p. 49–51 °C/0.001 Torr; m.p. 29–30 °C (Lit.^[15]: 30–31 °C).

2,5-Bis(trimethylsiloxy)thiophen (3)^[5]: Zu einer Lösung von 15.1 g (0.13 mol) 2 und 26.3 g (0.26 mol) Triethylamin in 600 mL wasserfreiem Ether tropft man bei 0–5 °C unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluss 57.80 g (0.26 mol) Trimethylsilyltriethylat (1). Man rührt noch 18 h bei Raumtemperatur, trennt von der (flüssigen) Salzphase ab, entfernt den Ether am Vakuum und destilliert das Rohprodukt nach Zugabe einer Spatelspitze Natrium-triphenylmethanolat fraktionierend. Ausbeute: 30.3 g (89%); b.p. 57–59 °C/0.001 Torr (Lit.^[17]: 62–63 °C/0.75 Torr).

3,4-Bis[aryl(trimethylsiloxy)methyl]tetrahydrothiophen-2,5-dione (5): Zu 2.61 g (0.01 mol) 3 und 0.02 mol Aldehyd 4, gelöst in 50 mL wasserfreiem 1,2-Dichloräthan, gibt man bei 5–10 °C unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluss 1 (2.5 mL einer 4 · 10⁻³ M Lösung bei 4a–g bzw. 2.5 mL einer 4 · 10⁻² M Lösung bei 4h). Man rührt noch einige Stunden bei Raumtemperatur, gibt eine Spatelspitze Natrium-methanolat zu, filtriert und

Tabelle 2. Aus den Thiobernsteinsäure-anhydriden 5 erhaltene 4,8-Diaryl-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octan-2,6-dione 6 und 7.

Produkt	Reaktionszeit [h]	Ausbeute [%]/ <i>cis:trans</i>	m.p. [°C] (6)/(7) Lit.	Summenformel ^[a] (M _r)	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ
6a, 7a	6	77 ^[c] /51:49	143–147 169–170 186–187 181–183 ^[3] 178–180 ^[3]	C ₁₈ H ₁₄ O ₄ (294.3)	6a: 4.09 (s, br, 2H, CCH), 5.90 (s, 2H, OCH), 7.36–7.47 (m, 10H _{arom}) 7a: 3.99 (d, d, J = 9.7Hz, 2.9Hz, 1H, CCH), 4.34 (d, d, J = 9.7Hz, 8.2Hz, 1H, CCH), 5.82 (d, J = 2.9Hz, 1H, OCH), 6.05 (d, J = 8.2Hz, 1H, OCH), 7.36–7.47 (m, 10H _{arom})
6b, 7b	6	81 ^[d] /42:58	170–174 184–185 203	C ₂₀ H ₁₈ O ₄ (322.4)	6b: 2.34 (s, 6H, CH ₃), 4.04 (s, br, 2H, CCH), 5.85 (s, 2H, OCH), 7.25–7.37 (m, 8H _{arom}) 7b: 2.34, 2.35 (s, s, 6H, CH ₃), 3.94 (d, d, J = 9.8Hz, 3.0Hz, 1H, CCH), 4.29 (d, d, J = 9.8Hz, 8.3Hz, 1H, CCH), 5.76 (d, J = 3.0Hz, 1H, OCH), 6.05 (d, J = 8.3Hz, 1H, OCH), 7.20–7.34 (m, 8H _{arom})
6c, 7c	8	81 ^[d] /54:46	124–127 156–157 164	C ₂₀ H ₁₈ O ₆ (354.4)	6c: 3.82 (s, 6H, OCH ₃), 4.08 (s, br, 2H, CCH), 5.83 (s, 2H, OCH), 6.98–7.44 (m, 8H _{arom}) 7c: 3.81, 3.82 (s, s, 6H, OCH ₃), 3.95 (d, d, J = 9.8Hz, 3.1Hz, 1H, CCH), 4.29 (d, d, J = 9.8Hz, 8.3Hz, 1H, CCH), 5.75 (d, J = 3.1Hz, 1H, OCH), 6.05 (d, J = 8.3Hz, 1H, OCH), 6.94–7.40 (m, 8H _{arom})
6d, 7d	8	67 ^[d] /42:58	120–125 99–101 143–144	C ₂₀ H ₁₈ O ₆ (354.4)	6d: 3.81 (s, 6H, OCH ₃), 4.06 (s, br, 2H, CCH), 5.86 (s, 2H, OCH), 6.93–7.93 (m, 8H _{arom}) 7d: 3.80, 3.82 (s, s, 6H, OCH ₃), 3.97 (d, d, J = 9.7Hz, 3.0Hz, 1H, CCH), 4.32 (d, d, J = 9.7Hz, 8.2Hz, 1H, CCH), 5.78 (d, J = 2.9Hz, 1H, OCH), 6.06 (d, J = 8.2Hz, 1H, OCH), 6.90–7.40 (m, 8H _{arom})
6e, 7e	8	75 ^[c] /46:54	186–189 211–212 201–202 208.5–209 ^[3]	C ₂₂ H ₂₂ O ₈ (414.4)	6e: 3.82, 3.83 (s, s, 12H, OCH ₃), 4.08 (s, br, 2H, CCH), 5.74 (s, 2H, OCH), 6.99–7.05 (m, 6H _{arom}) 7e: 3.81–3.84 (m, 12H, OCH ₃), 3.97 (d, d, J = 9.8Hz, 3.2Hz, 1H, CCH), 4.28 (d, d, J = 9.8Hz, 8.3Hz, 1H, CCH), 5.72 (d, J = 3.2Hz, 1H, OCH), 6.26 (d, J = 8.3Hz, 1H, OCH), 6.95–7.03 (m, 6H _{arom})
6f, 7f	8	73 ^[c] /48:52	179–181 200 202 199.5–200 ^[3]	C ₂₄ H ₂₆ O ₁₀ (474.4)	6f: 3.73 (s, 6H, 4-OCH ₃), 3.84 (s, 12H, 3- und 5-OCH ₃), 4.11 (s, br, 2H, CCH), 5.80 (s, 2H, OCH), 6.75 (s, 4H _{arom}) 7f: 3.73, 3.74 (s, s, 6H, 4-OCH ₃), 3.83, 3.85 (s, s, 12H, 3- und 5-OCH ₃), 3.99 (d, d, J = 9.8Hz, 3.2Hz, 1H, CCH), 4.32 (d, d, J = 9.7Hz, 8.3Hz, 1H, CCH), 5.72 (d, J = 3.1Hz, 1H, OCH), 6.02 (d, J = 8.3Hz, 1H, OCH), 6.71, 6.74 (s, s, 4H _{arom})
6g, 7g	6	71 ^[d] /88:12	174–176 ^[b]	C ₁₄ H ₁₀ O ₆ (274.2)	6g: 4.25 (s, br, 2H, CCH), 5.92 (s, 2H, OCH), 6.40–6.60, 7.48–7.53 (m, m, 6H _{Furan}) 7g: –
6h, 7h	6	76 ^[d] /81:19	119–122 139–140 143–145	C ₁₄ H ₁₀ O ₄ S ₂ (306.4)	6h: 4.30 (s, br, 2H, CCH), 6.17 (s, br, 2H, OCH), 7.09–7.61 (m, 6H _{Thiophen}) 7h: 4.19 (d, d, J = 9.5Hz, 2.9Hz, 1H, CCH), 4.38 (d, d, J = 9.6Hz, 8.1Hz, 1H, CCH), 6.06 (d, d, J = 2.9Hz, 0.7Hz, 1H, OCH), 6.42 (d, d, J = 8.1Hz, 0.9Hz, 1H, OCH), 7.06–7.59 (m, 6H _{Thiophen})

^[a] Korrekte Elementaranalysen wurden erhalten: C±0.23, H±0.20, S±0.24.

^[b] *cis/trans*-Isomerengemisch nicht getrennt.

^[c] Aus *n*-Propanol.

^[d] Aus Isopropanol.

entfernt das Solvens am Vakuum. **5a** und **5g** werden destilliert, **5b-5f** und **5h** in 100 mL Chloroform aufgenommen, 16 h mit Aktivkohle gerührt, filtriert, das Chloroform abgezogen und das Produkt am Hochvakuum getrocknet.

4,8-Diaryl-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octan-2,6-dione (**6**, **7**): 0.005 mol **5** und 1.90 g (0.005 mol) Blei(II)acetat-trihydrat, gelöst in 50 mL Tetrahydrofuran/Wasser/Essigsäure (1:1:3), werden einige Stunden zum Sieden erhitzt. Vom Bleisulfid wird über Celite abgesaugt, zweimal mit je 25 mL Chloroform nachgewaschen und die Lösungsmittel am Vakuum entfernt. Danach nimmt man in Chloroform auf, verrührt mit Aktivkohle, zieht das Chloroform ab und kristallisiert aus 50 mL *n*-Propanol oder Isopropanol um. Die *cis/trans*-Isomerenmischung trennt man durch Mitteldruckchromatographie an Silicagel SI 60, Lichroprep, Korngrösse 15–25 µm mit Methylenechlorid/Essigester (24:1) (**6/7a-d, h**) bzw. Methylenechlorid/Methanol (99:1) (**6/7e, f**) als Laufmittel.

Eingegangen am 13. April 1987 [FC 103]

- [1] W. Rzehak, Dissertation, Universität Stuttgart, in Vorbereitung.
- [2] H. Emde, D. Domsch, H. Feger, U. Frick, A. Götz, H. H. Hergott, K. Hofmann, W. Kober, K. Krägeloh, T. Oesterle, W. Steppen, W. West, G. Simchen, *Synthesis* (1982) 1.
- [3] P. Brownbridge, T. H. Chan, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 3427.
- [4] P. Brownbridge, *Synthesis* (1983) 85.
- [5] U. Frick, Dissertation, Universität Stuttgart (1982).
- [6] Im Gegensatz zu 2,5-Bis(trimethylsilyloxy)furan ist die homologe Schwefelverbindung **3** bei Raum-

temperatur haltbar und gegen Luft unempfindlich.

- [7] L. Lozzi, A. Ricci, M. Taddei, *J. Org. Chem.* 49 (1984) 3408.
- [8] R. Noyori, S. Murata, M. Suzuki, *Tetrahedron* 37 (1981) 3899.
- [9] T. Oesterle, G. Simchen, *Synthesis* (1985) 403.
- [10] T. Oesterle, G. Simchen, *Liebigs Ann. Chem.* (1987), im Druck.
- [11] D. Schulz, G. Simchen, *Synthesis* (1987), im Druck.
- [12] M. W. Maichrzak, G. Simchen, *Synthesis* (1986) 956.
- [13] K. Schweiker, Dissertation, Universität Stuttgart (1985).
- [14] E. C. Taylor, J. G. Andrade, G. J. H. Rall, W. Ste-liou, G. E. Jagdmann Jr., A. McKillop, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 3078 und zit. Lit.
- [15] H. J. Jakobsen, E. H. Larsen, S. O. Lawesson, *Tetrahedron* 19 (1963) 1867.

Nachweis von Konformationsänderungen bei der strahlungslosen Deaktivierung des S_1 -Zustands Donor-Acceptor-substituierter *trans*-Stilbene mittels Fluoreszenzpolarisierung**

Dieter Gloyna, Alfons Kowski* und Aleksander Kubicki

Abstract: A relation has been observed for 4'-acceptor-substituted 4-dimethylamino-*trans*-stilbenes between the fluorescence depolarization and the rate constant of radiationless deactivation due to the adiabatic twisting around ethylene-bonding in the excited *trans*- S_1 -state.

Die Resonanzanregung fluoreszenzfähiger Moleküle in isotroper Lösung mit linear polarisiertem Licht führt zu einer ausgeprägten Fluoreszenzanisotropie (FA), wenn depolarisierende Einflüsse weitgehend ausgeschlossen sind. Depolarisationsfaktoren sind bei rotationsellipsoidalen Molekülen die Brownsche Rotation, Torsionsschwingungen^[1] oder intramole-

kulare Verdrillungen (Konformationsänderungen) im S_1 -Zustand sowie Energiemigration zwischen S_1 und Molekülen im Grundzustand. Eine Separierung dieser Faktoren in der gemessenen FA, r , ist schwierig.

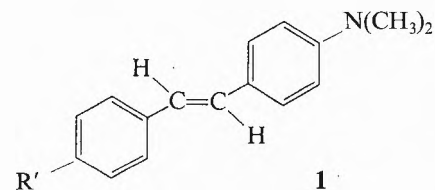
$$r = (I_{\parallel} - I_{\perp}) / (I_{\parallel} + 2I_{\perp}) = 2P / (3 - P)$$

I_{\parallel} , I_{\perp} : Fluoreszenzintensitäten
 P : Polarisationsgrad

Konformationsänderungen werden in Abhängigkeit von der Grösse der sich bewegenden Molekülteile in stark viskoser oder fester Lösung weitgehend zurückgedrängt, ebenso wie die Brownsche Rotation, während Energiemigration in stark verdünnter Lösung niedriger Viskosität benachteiligt ist^[2]. Ist das Verhältnis $\tau_f^w \cdot \tau_R^{-1}$ zwischen der mittleren wahren Fluoreszenzlebenszeit τ_f^w und der Brownschen Rotationszeit τ_R klein (kleiner Depolarisa-

tionsanteil der Brownschen Rotation), so wird bei Abwesenheit von depolarisierenden intermolekularen Prozessen eine Fluoreszenzanisotropie beobachtet, die dem theoretischen Grenzwert der FA, $r_0 = 0.4$, nahekommt. Bereits in wenig viskoser Lösung erhält man bei einigen 4,4'-Donor-Acceptor-substituierten *trans*-Stilbenen mit extrem kleinem τ_f^w (< 20 ps) r -Werte bis zu 0.378^[3]. Bei anderen langgestreckten *trans*-Stilbenen dieser Art, bei der das Übergangsmoment in der Moleküllängsachse liegt^[4], ist die FA dagegen deutlich geringer^[5]. Bei vergleichbarer Molekülgeometrie ($\tau_R \approx \text{const.}$) kann neben etwas grösserem τ_f^w hier Ursache eine schnelle adiabatische Verdrillung^[6,7] des planaren *trans*- S_1 um die durch Donor-Acceptor-Wechselwirkung erheblich geschwächte Ethylenbindung^[8,9] sein, wobei schliesslich *perp*- S_1 mit senkrechter Orientierung beider Molekülhälften gebildet wird und die Übergangsmomentrichtung sich ändert. Die weitere Deaktivierung führt dann zu *cis*-Stilbenen (photochemische *trans-cis*-Isomerisierung).

Wir haben nun den Zusammenhang zwischen der Geschwindigkeitskonstante k_{tp} dieser Verdrillung des Zustands *trans*- S_1 und der bei konstanter Temperatur gemessenen Fluoreszenzanisotropie für die 4'-Acceptor-substituierten 4-Dimethylamino-*trans*-Stilbene **1** (Tabelle 1) geprüft.



Als Lösungsmittel (LM) dienten Dimethylformamid (DMF), Acetonitril (AN) sowie mehrere Mischungen beider. Die Dielektrizitätskonstanten der reinen Solventien und der Mischungen sind etwa

*Korrespondenz: Prof. Dr. A. Kowski
Instytut Fizyki Doświadczalnej
Uniwersytet Gdański
ul. Wita Stwosza 57
PL-80952 Gdańsk (Polen)

Dr. D. Gloyna
Bereich Biochemie und Reaktionskinetik
Sektion Nahrungsgüterwirtschaft und Lebensmittel-
technologie der Humboldt-Universität
DDR-1040 Berlin

** Diese Untersuchungen wurden im Rahmen des Forschungsprojektes CPBP 01.06 durchgeführt.

gleich gross^[7], so dass ein zusätzlicher Einfluss der LM-Polarität (kontrakierende Wirkung des Onsager-Reaktionsfeldes auf die Solvathülle^[10]) auf die Brownsche Rotation und damit auf die FA weitgehend eliminiert sein sollte. Um Konzentrationsinflüsse auszuschliessen, wurden generell nur verdünnte und innerhalb einer Messreihe etwa gleich konzentrierte Lösungen

($3 \cdot 10^{-5}$ – 10^{-4} mol·dm⁻³) verwendet. Die Konstanten k_{tp} ergeben sich aus τ_f^w und den Fluoreszenzquantenausbeuten ϕ_f bei $25 \pm 0.5^\circ\text{C}$ ^[7] – unter der Annahme, dass nur die Fluoreszenzemission und die *trans-perp*-Rotation zur Deaktivierung von S_1 beitragen – nach

$$k_{tp} = \frac{\phi_f}{\tau_f^w} (\phi_f^{-1} - 1) \quad (1)$$

Tabelle 1. Geschwindigkeitskonstante k_{tp} der Verdrillung (in 10^8 s^{-1}) des *trans*- S_1 -Zustandes, Fluoreszenzanisotropie r in Abhängigkeit vom Molenbruch χ_{AN} des Acetonitrils in Acetonitril-Dimethylformamid-Mischungen bei 25°C für 4'-Acceptor-substituierte 4-Dimethylamino-*trans*-stilbene 1.

χ_{AN}	1b , R' = P(O)Ph ₂		1g , R' = CN		1k , R' = OMe	
	k_{tp}	r	k_{tp}	r	k_{tp}	r
0	21.7	0.121	13.9	0.062	12.8	0.053
0.1		0.115	14.0	0.060		0.051
0.3	21.3	0.107	15.9	0.055	12.7	0.045
0.5	22.8	0.097	17.4	0.052	13.1	0.038
0.6	23.7		18.9	0.049	13.5	0.036
0.75	24.4		21.0	0.046	13.8	0.032
0.9	27.1	0.079		0.041	15.9	0.029
0.95				0.040		0.028
1.0	30.6	0.070	21.4	0.038	16.8	0.027

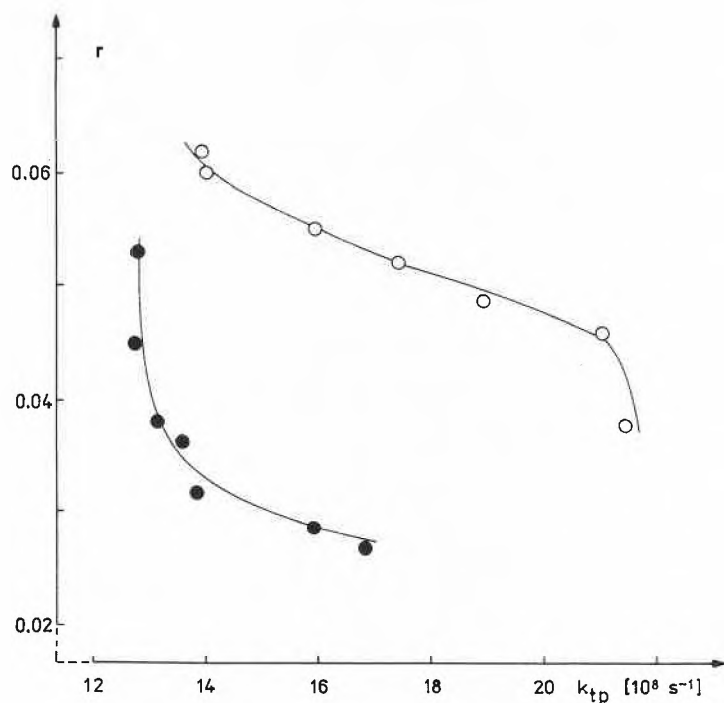


Fig. 1. Die Abhängigkeit der Fluoreszenzanisotropie r von der Geschwindigkeitskonstanten k_{tp} der adiabatischen Verdrillung des *trans*- S_1 -Zustandes für 4-Dimethylamino-4'-cyano-*trans*-stilben **1g** (○) und 4-Dimethylamino-4'-methoxy-*trans*-stilben **1k** (●) in Acetonitril, Dimethylformamid und Mischung beider Lösungsmittel bei 25°C (siehe auch Tabelle 1).

Die FA wurde mit einem selbstregistrierenden Gerät mit elasto-optischem Quarz-Lichtmodulator und Quarz-Arago-Kompensator gemessen^[11] (Anregung: **1g** bei $\lambda = 420 \text{ nm}$, **1b** 415 nm, **1k** 385 nm). Tabelle 1 enthält die Messwerte. Die FA, r , steigt bei allen drei Stilbenen **1** mit fallendem k_{tp} (Fig. 1). Dies belegt, dass die Deutung der Konstante der strahlungslosen Deaktivierung als Geschwindigkeitskonstante k_{tp} der Konformationsänderung gerechtfertigt ist. Übereinstimmend damit ergibt die Auftragung $(r_0/r) - 1$ vs. τ_f^w/η entsprechend der Perrin-Gleichung (2)^[12] in keinem Fall für **1** Geraden im hier untersuchten Bereich kleiner dynamischer Viskositäten η .

$$\frac{r_0}{r} - 1 = \frac{kT}{V_{\text{eff}}} \cdot \frac{\tau_f^w}{\eta} = \frac{\tau_f^w}{\tau_R} \quad (2)$$

Dies ist für langgestreckte, im S_1 -Zustand konformativ nicht fixierte Moleküle typisch^[13].

Eingegangen am 4. Februar 1987 [FC 101]

[1] A. Jabłoński, *Bull. Acad. Pol. Sci. Ser. Sci. Math. Astron. Phys.* 25 (1977) 603.
 [2] T. Förster: *Fluoreszenz organischer Verbindungen*, Vandenhoeck & Ruprecht, Göttingen (1951).
 [3] A. Kawski, M. Alicka, *Z. Naturforsch. A* 35 (1980) 775.
 [4] A. Kawski, I. Gryczyński, C. Jung, K.-H. Heckner, *Z. Naturforsch. A* 32 (1977) 420.
 [5] A. Kawski, M. Alicka, D. Gloyna, *Z. Naturforsch. A* 36 (1981) 1259. – Aus dem in hochviskoser Lösung linearen Teil des Perrin-Plots (G1.(2)) ergibt sich für r_0 bei **1b** und **1g** (Tabelle 1) nur 0.317^[13a].
 [6] D. Gloyna, A. Kawski, I. Gryczyński, *Z. Naturforsch. A* 35 (1980) 1192.
 [7] D. Gloyna, A. Kawski, I. Gryczyński, H. Cherek, *Monatsh. Chem.*, im Druck.
 [8] T. L. Gustafson, D. M. Roberts, D. A. Chernoff, *J. Chem. Phys.* 79 (1983) 1559.
 [9] H. Hamaguchi, T. Urano, M. Tasumi, *Chem. Phys. Lett.* 106 (1984) 153.
 [10] A. Kawski, J. Kukielski, J. Kamiński, *Z. Naturforsch. A* 33 (1978) 1228.
 [11] A. Kawski, Z. Kojro, M. Alicka, *Z. Naturforsch. A* 35 (1980) 1197.
 [12] F. Perrin, *Ann. Phys. (Paris)* 12 (1929) 169.
 [13] a) A. Kawski, J. Kukielski, P. Bałuk, M. Lenczewska, *Z. Naturforsch. A* 35 (1980) 466; b) M. Alicka, R.K. Bauer, A. Kawski, *ibid.* A 35 (1980) 896.

COLUMNA ANALYTICA



H. M. W.

In dieser Kolumne schreibt Prof. Dr. H. M. Widmer Analytische Forschung und Koordination Ciba-Geigy AG, FO 3.2 CH-4002 Basel

regelmässig eigene Meinungsartikel oder lädt Gäste ein, allgemein interessierende Angelegenheiten der modernen Analytik zu kommentieren. Einwendungen aus dem Leserpublikum sind nicht unerwünscht (Adresse: siehe oben) und werden in angemessener Weise berücksichtigt.

In zwei vorhergehenden Beiträgen zu dieser Kolumne (vgl. *Chimia* 41 (1987) 37, 71) wurde versucht, einen Tour d'horizon über die *Gaschromatographie* (GC) und die *Flüssigchromatographie* (LC) und somit über die heute gängigen Chromatographiearten zu unternehmen. Wir sind uns dabei bewusst geworden, dass es sich bei diesen Methoden der Instrumentalanalytik um den Löwenanteil des Marktes für analytische Geräte handelt, nimmt doch wertmässig die GC rund 25% und die LC rund 40% des jährlichen Umsatzes ein. Betrachten wir im folgenden neuere Spielarten der Chromatographie sowie verwandte Methoden, für welche mittelfristig ein erhebliches Marktpotential angenommen wird, die aber technisch noch unterentwickelt sind oder sich in der Praxis, das heisst in der Industrie, erst bewähren müssen. Es sind dies die *Chromatographie mit überkritischen Phasen*, die *«Field Flow Fractionation»* und die *Kapillarelektrophorese*.

Doch spüren wir zunächst den Gründen nach, warum überhaupt andere Technologien gesucht werden. Die Schwachstellen der Säulenchromatographie sind bekannt: der relativ grosse *Zeitaufwand* und, so paradox es klingen mag, auch die ungenügende *Trennleistung*. Mit chromatographischen Alternativmethoden kann hier kaum noch eine Verbesserung erzielt werden, da die etablierten Methoden bereits Hochlei-

Aspekte der Chromatographie (3)

stungstechnik im Sinne von «high performance» involvieren und somit an die physikalischen Grenzen stossen. Wollen wir den Bedürfnissen der Kurzzeitanalytik und nach extrem hoher Auflösung nachkommen, so müssen wir uns nicht-chromatographischen Methoden zuwenden.

Ein anderer Schwachpunkt drückt sich indirekt in der Vielzahl der chromatographischen Methoden aus. Tatsächlich gibt es keine einzige Chromatographie, mit der alle Substanzen befriedigend analysiert und alle analytischen Probleme gelöst werden können. Eine solche unitäre Chromatographie wird es nie geben. Deshalb ist es realistischer, Ausschau zu halten, wo es noch Nischen gibt, in denen sich neuere chromatographische Verfahren als vorteilhaft erweisen mögen.

Zum Beispiel eignen sich thermolabile und polare sowie hochmolekulare Substanzen nicht zur gaschromatographischen Untersuchung. Im Gegensatz zur LC hat die GC auch das Handicap, dass chemische und physikalische Wechselwirkungen zwischen den zu analysierenden Stoffen und der mobilen Phase praktisch ausgeschlossen sind, womit ein wesentliches Element der *Selektivität* entfällt. Aber auch die LC kommt keineswegs über alle Hürden. Zu ihren Mängeln gehören die beschränkte Anzahl anwendbarer Nachweismethoden (Detektoren) und die relativ ungünstigen physikalischen Parameter der flüssigen mobilen Phase wie etwa Viskosität und Diffusionsgeschwindigkeit, die sich auf die *zeitliche Auflösung* negativ auswirken. Wie schon früher erörtert, ist es durchaus möglich, in der LC eine hochauflösende Technik einzusetzen (z. B. Kapillar-LC), aber nur wenn extrem lange Analysenzeiten in Kauf genommen werden, so dass eine Untersuchungsdauer in der Grössenordnung von mehreren Stunden oder sogar Tagen resultiert.

Es gibt Problemkreise und Substanzklassen, für deren Untersuchungen chromatographische Methoden dringend erwünscht wären, wofür aber die etablierten Chromatographie-Technologien oft nicht ausreichen. Man denke besonders an die Trennung und den Nachweis von Makromolekülen und an die Teilchengrössenbestimmung.

Andererseits gibt es eine Reihe von Vorteilen, die den säulenchromatographischen

Methoden inhärent sind. Man erinnere sich: die Chromatographie ist ein *fliessendes Untersuchungssystem*. Als *Mikhail S. Tswett* der von ihm eingeführten Technologie den Namen Chromatographie gab, stand offenbar die analytische Trennung nicht im Vordergrund seiner Überlegungen, sondern eher das Phänomen der Wanderung gefärbter Zonen, eben das fließende System. Stellt man diesen Aspekt der ursprünglichen Säulenchromatographie zur Diskussion, so wird bald deutlich, dass die analytischen Möglichkeiten des fließenden Systems bis heute nicht optimal ausgenutzt wurden. Eine solche Diskussion führt konsequenterweise zur *«Flow Injection Analysis»* (FIA), die wir in diesem Zusammenhang als *Einphasenchromatographie* bezeichnen wollen. Die Beschreibung der FIA bleibt einer späteren Kolumne vorbehalten; hier sei zunächst nur angemerkt, dass es bei der FIA wie bei der LC darum geht, chemische Wechselwirkungen in der flüssigen Phase für analytische Zwecke auszunutzen. Dieser Definitionskategorie kann man auch die *«Field Flow Fractionation»* und die *Kapillarelektrophorese* anfügen, wo an Stelle der chemischen Wechselwirkungen mit der stationären Phase solche mit Kraftfeldern treten.

Die *«Supercritical Fluid Chromatography»* (SFC) oder *Chromatographie mit überkritischen Phasen* wurde erstmals 1962 von *Ernst Klesper*, *Alsoph H. Corwin* und *David A. Turner* beschrieben, die an gepackten Säulen mit dieser Technik beachtlich kürzere Analysenzeiten als mit der damals üblichen Flüssigchromatographie erreichten. *Milos V. Novotny*, *Stephen R. Springston*, *Paul A. Peaden*, *John C. Fjeldsted* und *Milton L. Lee* führten 1981 die *Kapillar-SCF* ein und beobachteten eine hohe Trenneffizienz bei einem minimalen Druckabfall über die ganze Säule. Ein weiterer Vorteil lag in der geringen Flussrate, wodurch sich praktisch alle Detektoren der GC und LC verwenden liessen. Mit der Entwicklung entsprechender Hardware gewann die SFC bei den Spezialisten als Ergänzung zu GC und LC immer mehr Bedeutung.

1983 brachte Hewlett-Packard als erster Gerätehersteller einen an die SFC adaptierten Flüssigchromatographen für ge-

packte Säulen auf den Markt, stellte dann aber die weitere Kommerzialisierung nach nur einer Gerätegeneration im Jahre 1984 ein. Der eigentliche Durchbruch der SFC erfolgte, nachdem an der Pittsburgh Conference and Exhibition 1986 gleichzeitig drei Firmen – nämlich Lee Scientific Incorporated in Salt Lake City (gegründet durch Milton L. Lee) und Suprex Corporation in Pittsburgh (gegründet durch Raymond K. Houk) als eigentliche SFC-Venturefirmen sowie Chemical Data Systems (CDS) als eine im Analysengerätesektor bereits etablierte Tochter von Autoclave Incorporated in Oxford, Pennsylvania – mit Kapillar-SFC-Geräten in den Markt eingestiegen waren. Über die Neuheiten der jüngsten Pittsburgh Conference (PITTCON) wurde kürzlich berichtet (vgl. *Chimia* 41 (1987) 128). Es ist zu erwarten, dass der SFC-Markt bis 1995 einen Umsatz von jährlich 200 Mio \$ erreichen wird und sich wohl alle renommierten Chromatographie-Firmen an diesem Geschäft zu beteiligen versuchen.

Will man das Prinzip der SFC beschreiben, so muss man auf die wichtigsten Eigenschaften überkritischer Phasen eingehen. Bekanntlich befinden sich Flüssigkeiten in einem thermodynamischen Gleichgewicht mit ihren Dämpfen. Je höher die Temperatur ist, um so höher wird der Dampfdruck der Flüssigkeit. In einem *offenen System* erreicht der Dampfdruck bei der charakteristischen Temperatur den Wert des Atmosphärendrucks, und wir beobachten das Phänomen des Siedens. Wird aber in einem *geschlossenen System* (z. B. Autoklav) der Druck erhöht, so verschiebt sich der Siedepunkt zu höheren Temperaturen, und wir beobachten wiederum ein Zweiphasensystem. Diese Siedepunktverschiebung zu höheren Drücken und Temperaturen hat ihre Grenze beim sogenannten *kritischen Punkt*, der durch die kritische Temperatur und den kritischen Druck eindeutig beschrieben ist. Oberhalb davon liegt ein *Einphasensystem* vor, die *überkritische Phase*, die weder einem Gas noch einer Flüssigkeit gleicht. So ist im Gegensatz zur Flüssigkeit die überkritische Phase kompressibel. In der Tat lassen sich überkritische Phasen soweit zusammendrücken, dass ihre Dichten die Grössenordnung derjenigen von normalen Flüssigkeiten annehmen. Die Dichte einer überkritischen Phase kann innerhalb bestimmter Grenzen durch den Druck variiert werden, was sich eventuell auf gelöste Komponenten auswirkt, weil diese in einem dichteren Medium von einer grösseren Anzahl solvatisierender Moleküle umgeben sind als in einem weniger dichten. Somit beeinflusst die Dichte des überkritischen Mediums und durch sie der Druck die Löslichkeiten der darin gelösten Stoffe. Dieser Effekt wird in der *«Supercritical Fluid Extraction»* (SFE) und *«Supercritical Fluid Chromatography»* ausgenutzt. So wie sich in der GC die *Temperaturprogramme* und in der LC die *«Gradient Elution»-Technik* eingebürgert haben, so erweist sich das *Dichte-*

programm als bequeme Arbeitshilfe in der SFC.

Die geringere Viskosität der überkritischen Phasen und das darin beobachtete Diffusionsverhalten lassen solche Medien chromatographie-günstiger erscheinen als die in der konventionellen HPLC verwendeten Flüssigkeiten. Die bisher erprobten überkritischen Phasen haben relativ tiefe kritische Temperaturen: es sind dies vor allem Kohlendioxid und Lachgas, weiters Ammoniak und sogar Schwefelhexafluorid. Alkane mit höheren kritischen Temperaturen, darunter Pentan, fanden spezielle Anwendungen. Im Falle unpolare Medien wie CO₂ und C₃H₁₂ werden zur Verbesserung der chromatographischen Eigenschaften der mobilen Phase oft polare «Modifier» wie Methanol, Chloroform, Tetrahydrofuran oder aromatische Verbindungen zugesetzt. Der Effekt dieser Beimischungen ist meistens vielfältig: Unter anderem können sie aktive Adsorptionsstellen der stationären Phase bedecken und die Löslichkeiten der zu chromatographierenden Substanzen verändern.

Bevorzugte Anwendungsgebiete der SFC sind zur Zeit schwierig analysierbare Substanzgemische wie Oligomere oder polycyclische Arene und auch komplizierte Matrixsysteme wie beispielsweise Salben und Cremes, bei denen die SFC durchaus mit der SFE als Probeaufbereitungstechnik kombiniert werden kann.

Die SFC eignet sich sehr gut zur Kopplung mit instrumentellen Nachweismethoden. Im Vordergrund des Interesses stehen die Kombinationen SFC/MS und SFC/FT-IR und die Möglichkeiten der Einbeziehung von *Molekülstrahl-Technologie*, wo es darum geht, die solvatisierenden Moleküle in kürzester Zeit (geringe Verdampfungsenthalpie) zu entfernen.

Die Aussichten für eine erfolgreiche Weiterentwicklung der SFC sind also rosig, ihr technisches Potential ist aber eher bei der *Kapillar-* und in Kopplungssystemen bei der *«Microbore»-Säule* als bei der konventionellen gepackten Säule zu suchen.

Die *«Field Flow Fractionation»* (FFF) wurde erstmals 1966 von J. Calvin Giddings beschrieben. Sie ist wie die Säulenchromatographie eine Elutionstechnologie und benötigt wie diese Pumpe, Kolonne, Detektor und beim präparativen Betrieb einen Fraktionensammler. Die FFF eignet sich für ein breites Spektrum von Teilchen einschliesslich Makromoleküle, supramolekulare Strukturen und Kolloidpartikeln. Sie bietet eine beachtliche Trennleistung. Die Methode ist sehr flexibel und ermöglicht eine weitgehende Anpassung der experimentellen Parameter an die erforderliche Auflösung, Analysengeschwindigkeit und Anwendungsbereiche. Aus den Resultaten lassen sich Diffusionskoeffizienten, Molekulargewichte, Teilchengrössen sowie entsprechende Verteilungen ableiten.

Die Trennungen erfolgen in einem bandförmigen Fließkanal. Ein Kraftfeld, das mit den gelösten oder suspendierten Teil-

chen in Wechselwirkung tritt und quer zum Kanalband angelegt ist, zwingt die Teilchen, sich gegen eine Kanalwand («Accumulation Wall») zu bewegen, so dass sich im Kanalquerschnitt eine Schichtung der darin vorkommenden Substanzen bildet und Teilchen einer bestimmten Art sich in einer räumlich begrenzten Zone aufhalten. Wird nun mit der Trägerflüssigkeit ein laminarer Fluss erzeugt, so strömen gemäss dem Flussprofil die verschiedenen Schichten mit verschiedenen Geschwindigkeiten durch das offene System. Die Teilchen in Nähe zur Wand kommen weniger schnell voran als solche, die sich näher zur Mitte des Kanals befinden.

Bei der FFF unterscheidet man aufgrund des wirksamen Feldes mehrere Varianten. Die wichtigsten sind *«Sedimentation FFF»* (S-FFF), *«Electrical FFF»* (E-FFF), *«Thermal FFF»* (T-FFF) und *«Flow-FFF»* (F-FFF); bei der letztgenannten ist anstelle eines Kraftfeldes ein Querfluss wirksam. Als Untergruppen unterscheidet man zudem *«normal»* und *«steric»* FFF.

Während Jahren fand die FFF kaum Beachtung, und die wissenschaftlichen Fortschritte sind fast ausschliesslich Professor Giddings und seinen Mitarbeitern an der University of Utah in Salt Lake City zu verdanken. Hemmend war lange, dass für den Praktiker in der Industrie und an der Hochschule eine kommerzielle FFF-Hardware nicht zur Verfügung stand. Erst in den achtziger Jahren initiierte Joseph Jack Kirkland bei Du Pont Company Schritte zur Kommerzialisierung der S-FFF, und seit 1986 ist ein solches Instrument auf dem Gerätemarkt erhältlich – wenn auch in Europa zu einem wesentlich höheren Preis als in USA.

Heute besitzen vor allem S-FFF, T-FFF und F-FFF praktische Bedeutung. In der S-FFF wird durch eine Ultrazentrifuge ein Gravitationsfeld erzeugt, das senkrecht zum Fluss der Trägerflüssigkeit gerichtet ist und daher die schwereren (grösseren oder spezifisch schwereren) Teilchen an den «Accumulation Wall» drückt, so dass sie langsamer weiterströmen als die leichteren (kleineren oder spezifisch leichteren) und nicht aggregierten Partikeln.

In der T-FFF wird ein Temperaturgradient zur Differenzierung der Teilchen benutzt. In der E-FFF erfolgt die Schichtung geladener Teilchen im Trennkanal wegen der angelegten Spannung; hierbei befinden sich die neutralen Moleküle in der Kanalmitte, wo die Fließgeschwindigkeit am grössten ist, während die elektrisch geladenen Teilchen je nach dem Ladungsvorzeichen sich an der oberen oder unteren Kanalwand anreichern und so langsamer eluiert werden.

Bei der F-FFF wird der Trennkanal senkrecht zum Hauptstrom der mobilen Phase von einem zweiten Flüssigkeitsstrom durchquert, der durch eine permeable Kanalwand ein- und austritt. Dieser Querfluss treibt wiederum bevorzugt die schwereren Partikeln zum «Accumula-

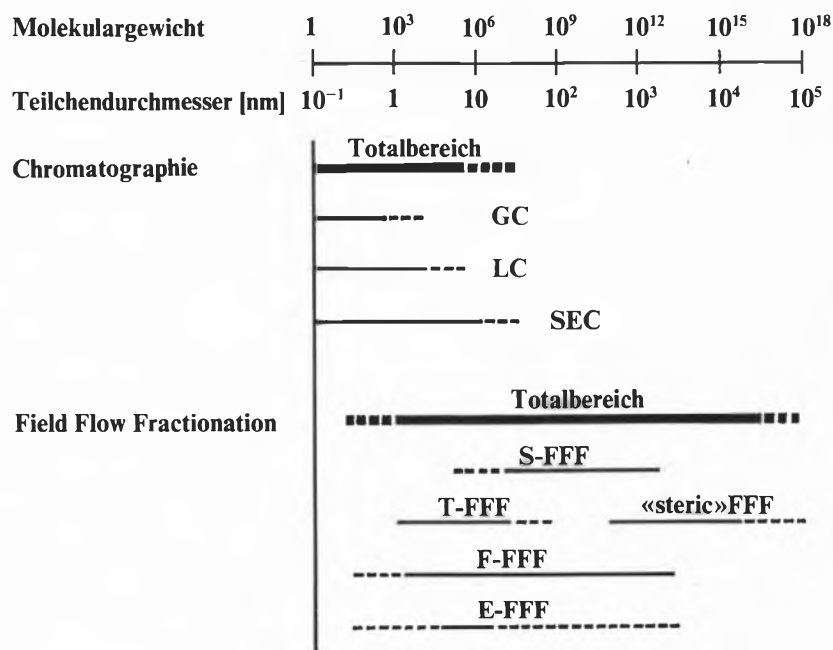


Fig. 1. Anwendungsbereiche der wichtigsten Spielarten von Chromatographie und «Field Flow Fractionation».

tion Wall», so dass sie eine grössere Retention erfahren als die leichteren.

Die FFF insgesamt erfasst einen weiten Bereich von Teilchengrössen und Molekulargewichte von 10^3 bis 10^{18} (was ungefähr einem Teilchendurchmesser von 1 nm bis 100 μm entspricht; vgl. dazu Fig. 1).

Schliesslich wollen wir noch die «Capillary Zone Electrophoresis» (CZE) betrachten, und zwar losgelöst von allen ihr verwandten Elektrophorese-Technologien wie Isotachophorese, isoelektrische Fokussierung und «Moving Boundary Electrophoresis». Denn hier sollen in erster Linie Zusammenhänge mit der Chromatographie verdeutlicht werden. In der Tat handelt es sich bei der *Kapillarelektrophorese*

um eine Migrationstechnologie, ähnlich der LC und FFF. Ihre Verwandtschaft mit der E-FFF ist augenfällig. Gebraucht werden eine Trennsäule, ein Einspritzsystem und ein empfindlicher Detektor sowie ein elektrisches Hochspannungsgerät.

Die Trennungen erfolgen in einer «fused silica»-Kapillarsäule – nach dem neusten Stand der Technik werden Säulen mit einem inneren Durchmesser zwischen 25 und 75 μm verwendet – aufgrund einer längs der Kapillare angelegten Hochspannung der Grössenordnung von mehreren 10 kV pro Meter.

Die bei der Elektrophorese entstehende Joulesche Wärme führt zu einer Peakverbreiterung. Die dünnen Kapillarsäulen er-

möglichen aber einen effizienten Wärmeabfluss, so dass Perturbationen und die damit verbundenen Peakverbreiterungen gering bleiben. Ein anderes Problem liegt in der Adsorption der zu trennenden Substanzen an der Kapillarwand. Die Erfahrungen bei Proteintrennungen lehren jedoch, dass bei Verwendung von unbelegten Quarzkapillaren die Adsorptionseffekte durch eine dynamische Deaktivierung der Oberfläche bei relativ hohen Ionenstärken oder durch geschickte Wahl des pH-Werts weitgehend unterdrückt werden können.

Im Gegensatz zu HPLC und FFF erfolgt die Elution der getrennten Substanzen nicht infolge eines hydrodynamischen (Pumpe!), sondern infolge des elektroosmotischen Flusses. Dadurch gelingt die Trennung und Detektion sowohl von positiv und negativ geladenen als auch von neutralen Teilchen. Gegenwärtig untersucht man Möglichkeiten hocheffizienter Detektion, da wegen der Säulendimensionen nur kleinste Substanzmengen eingesetzt werden können und daher empfindliche Nachweismethoden der Schlüssel zur praktischen Nutzbarmachung der Kapillarelektrophorese sind.

Die wohl schönsten Erfolge der CZE wurden bei der Trennung von Aminosäuren und Proteinen erreicht mit Bodenzahlen in der Grössenordnung von 10^5 bis 10^6 . Vergleicht man die Trennleistung von CZE und HPLC, so kommt man auf ähnliche Werte, aber bei der CZE wird der Zeitaufwand wesentlich kleiner.

Der erwartungsvolle Blick auf die CZE soll mit einer Würdigung der herausragenden Pioniere dieser Technologie schliessen: James W. Jorgenson (University of North Carolina at Chapel Hill), Shigeru Terabe (Kyoto University) und Richard N. Zare (Stanford University).

H. Michael Widmer

The Chemistry of Fog: Factors Regulating its Composition

Laura Sigg, Werner Stumm*, Jürg Zobrist, and Fritz Zürcher

Fog droplets acquire their composition, in principle, by similar mechanisms as cloudwater droplets. The solute concentrations of fogwater (H^+ , NH_4^+ , NO_3^- , SO_4^{2-} , Cl^- , organic acids; and trace metals) are 10–50 times higher than those of rainwater. Urban fogs reflect in their composition the effect of local emissions. Occasionally, very acidic fogs, often due to HCl contamination, with pH values as low as 2 were observed. Fogs can affect ecosystems by concentrating, moving, and depositing chemicals and atmospheric pollutants. Basically, the major composition of fogwater results from the interaction of SO_2 , NO_x , CO_2 , HCl, and NH_3 with H_2O in an oxidative environment (O_2 , O_3 , OH^\cdot , H_2O_2 , sunlight) and in the presence of some traces that may act as redox catalysts (metals such as Cu, Fe, Mn, organic material such as hydrocarbons, and dust and soot surfaces). – The composition of numerous (radiation type) ground-level fogs, and their variation with time from formation to dissipation, have been investigated in Dübendorf (near Zürich) in order to evaluate the factors that influence the composition; specifically to explore the mechanisms of NO_3^- and SO_4^{2-} incorporation. Surprisingly constant molar proportions of $NH_4^+ : SO_4^{2-} : NO_3^-$ were observed in the fog. The results do not permit to establish unambiguously to what extent the inclusion of SO_4^{2-} and NO_3^- into the fogwater is due to the oxidation of absorbed and dissolved SO_2 and the scavenging of gaseous HNO_3 , or by dissolution of ambient previously formed ammonium sulfate and ammonium nitrate aerosols.

1. Introduction

Until now we have only a partial understanding of how pollutants move between land, water, and atmosphere. The products of the various chemical and physical reactions occurring in the atmosphere with pollutants and natural constituents are eventually returned to the Earth's surface and become deposited. Usually, one distinguishes between wet and dry deposition. Wet deposition (rainout and washout) includes the flux of all those components that are carried to the Earth's surface by rain or snow. Dry deposition is the flux of particles and gases (especially SO_2 , HNO_3 , and NH_3) to the receptor surface during the absence of rain or snow. Deposition can also occur through fog droplets which can be deposited on trees, plants, and on the ground. Although the flux of substances deposited by fog may be small in comparison to the quantities returned to the surface by the other forms of deposi-

tion, fog can carry critical pollutants in dissolved and relatively concentrated forms to the folian canopy and to other ecosystems.

Fog droplets (5–50 μm diameter) are much smaller than rain droplets. Fog is characterized by a liquid water content (ca. 10^{-4} L m^{-3} atmosphere) that is typically about one order of magnitude lower than that of clouds. Fog droplets can be formed or dissipated, respectively, by rapid condensation on fine particles (aerosols) and by evaporation processes. Because fog is formed from lower air masses, fog droplets are efficient collectors of pollutants close to the earth surface and thus reflect in their composition – to a larger extent than the more distant clouds – the effect of local emissions. Thus, fogwater contains concentrations of NH_4^+ , H^+ , SO_4^{2-} , HSO_3^- , NO_3^- , and Cl^- that are 10 to 50 times higher than those of rainwater. Depending on local effects remarkably different pH values may be observed. In addition to neutral fogs we found – as has been reported by others – remarkably acidic fogs (extreme value pH 1.8)^[1,2].

The factors that influence the composition of fogwaters are illustrated schematically in Fig. 1. The components of particu-

This report is based on a part of studies carried out at EAWAG under the auspices of the Swiss Nationalfonds (National Project NFP-14 on Air Resources).

In this project, EAWAG has to develop reliable analytical methods for the determination of constituents in atmospheric wet and dry deposition. The specific and sensitive analytical measurement of important components in atmospheric depositions is an essential prerequisite (1) for understanding the reactions in the atmosphere and the processes occurring in fog and rain formation; (2) for a quantitative interpretation of the deposition of pollutants on receptor surfaces (water, land, forests); and (3) to provide a better understanding of the ecological impact of atmospheric pollutants on terrestrial and aquatic ecosystems.

The first three authors are co-investigators of the project of the Nationalfonds

Dr. Laura Sigg, Privatdozent for chemical limnology at ETHZ and head of the chemical analytical section of EAWAG is responsible for the inorganic analytical part of the project;

Professor Werner Stumm, director of EAWAG, is principal investigator;

Dr. Jürg Zobrist, a chemist at EAWAG, is responsible for the sampling, he has developed the sample collection equipment;

Fritz Zürcher is an analytical chemist at EAWAG and a specialist for ion chromatography.

lar interest are the oxides of C, N, and S as well as HCl and NH_3 . The oxides of C and S result to a large extent from fossil fuel burning. Nitrogen oxides and HNO_3 originate from the oxidation of atmospheric nitrogen during combustion, above all also the combustion of gasoline by motor vehicles. HCl results from the combustion and decomposition of organochlorine compounds such as polyvinyl chloride (e. g. incineration of refuse). NH_3 is of natural and anthropogenic origin: it comes from NH_4^+ and from the decomposition of urea in soil and agricultural environments, it exists in clean and polluted atmospheres^[3-5]. We restrict our discussion to so-called radiation fogs. These occur as ground or elevated fogs primarily from the cooling of air by radiation losses.

1.1. Objectives

The objectives of this paper are, to present examples of data collected in measuring numerous radiation (ground) fogs, and to discuss some relevant factors that determine and regulate fogwater composition. Of special interest were: to evaluate the effect of the liquid water content, i. e., the density of the fog, on the concentration of the solutes; to elucidate the distribution of the components SO_2 , H_2SO_4 , HNO_3 , HCl, NH_3 between the gas phase and the fogwater phase; to gain some insight into the role of aerosols (especially ammonium sulfate and ammonium nitrate salt aerosols) in influencing the composition of the fogwater; and to assess the accompanying acid-base reactions and the interdependence of solution variables upon pH.

This presentation is organized according to the following lines: (1) We will review briefly the main chemical processes which

* Correspondence: Prof. Dr. W. Stumm
Swiss Federal Institute for Water Resources and
Water Pollution Control (EAWAG)
Eidgenössische Technische Hochschule Zürich
(ETHZ)
Überlandstrasse 133, CH-8600 Dübendorf

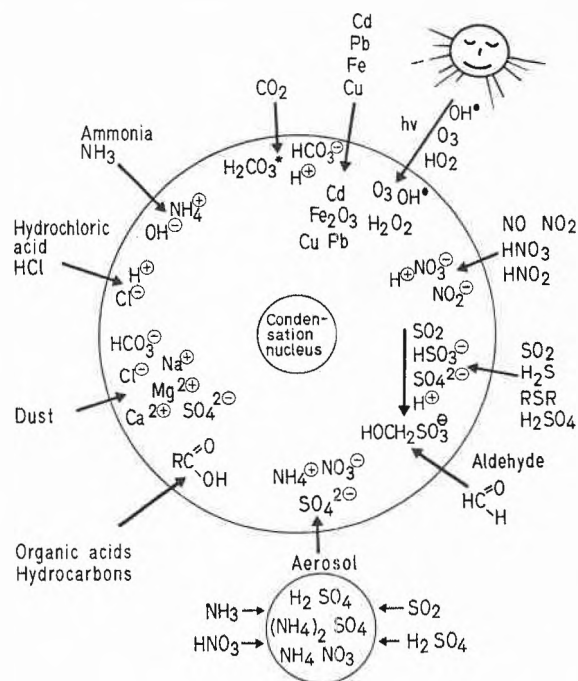


Fig. 1. Various interactions that affect the composition of fogwater. When fog is formed from water-saturated air, water droplets condense in haze or aerosol particles. The fog droplets dissolve aerosols and absorb gases such as NO_x, SO₂, NH₃, HCl; they form a favorable milieu for various oxidation processes. Aerosols containing (NH₄)₂SO₄ and NH₄NO₃ may be formed from interactions with the gaseous components H₂SO₄, SO₂, HNO₃, and NH₃, and from evaporation of fog and water droplets [modified from Morgan^[3]].

are known to control the chemistry of fogwater. Then (2) we will present selected data from fog events observed and illustrate above all that in fogwaters relatively constant molar proportions of NH₄⁺, SO₄²⁻, and NO₃⁻ were found. Finally (3) we will discuss possible mechanisms that could account for this proportionality.

2. Processes Controlling the Chemistry of Fogwater

Various reactions occur between natural constituents, pollutants, and water in the atmosphere.

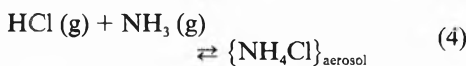
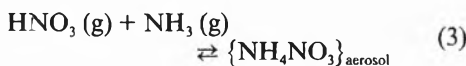
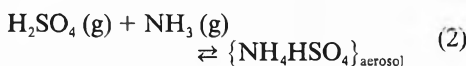
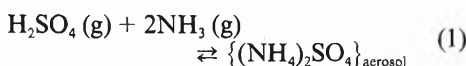
2.1. Oxidative Reactions

The atmosphere is an oxidative medium: many constituents in the atmosphere are formed by oxidative chemical reactions, above all the gaseous oxides SO₂, SO₃, H₂SO₄, NO, NO₂, HNO₂, HNO₃; many reactions are influenced kinetically by catalysts and are often photochemically induced. Liquid water is usually present in the troposphere in very small proportion, but water is often a more favorable milieu for oxidation and other reactions than the gas phase. Thus some oxidation reactions in the atmosphere occur indirectly via the water phase. For a concise review of the various oxidation reactions see Seinfeld^[6], Finlayson-Pitts and Pitts^[7], Penkett et al.^[8], and Gertler et al.^[9]. It may suffice here to

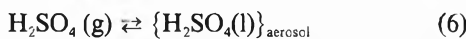
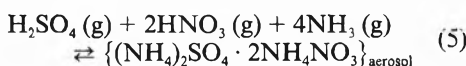
point out that the reaction rates for oxidation of atmospheric SO₂ in the gas phase are sufficiently slow (0.05–0.5 day⁻¹) so that the residence time of sulfur in the atmosphere is several days.

2.2. Formation of Sulfate and Nitrate Aerosols

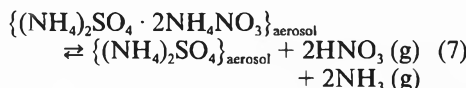
The interaction of various gaseous components can lead to the formation of aerosols, e. g.,



or



Mixtures of aerosols are also observed, e. g.,



These atmospheric ammonium aerosols are solid (often in the region 0.3–1 μm di-

ameter) at low humidity; they become liquid (delinquescence) above a critical relative humidity (e. g., 75% R. H. at 5°C for NH₄NO₃)^[6,7,10,11]. Sulfuric acid has a very low vapor pressure (< 10⁻⁷ atm) and hence exists in the form of fine liquid particles which can react with water vapor and NH₃. Equilibria between the gaseous and the aerosol phases are typically observed in ambient atmosphere. Thus for reactions (1) or (3), respectively, equilibrium expressions for the dissociation of solid aerosols can be defined:

$$K_{p(1)} = p_{NH_3}^2 \cdot p_{H_2SO_4} = 2.33 \times 10^{-38} [atm^3] \quad (298K)$$

$$K_{p(3)} = p_{NH_3} \cdot p_{HNO_3} = 3.03 \times 10^{-17} [atm^2] \quad (298K)$$

$$K_{p(7)} = p_{NH_3} \cdot p_{HNO_3}$$

Dissociation constants for comparable reactions involving liquid (aqueous) aerosols can be defined. These constants are dependent on relative humidity (R. H.)^[11,12]. The equilibrium constant for equilibrium (7) depends for liquid aerosols on the relative composition of (NH₄)₂SO₄ and NH₄NO₃; it is slightly lower than that for equilibrium (3). Equilibria are attained relatively fast. Thus formation of an aerosol occurs when the concentration product of the gaseous species exceeds the equilibrium constant. The phase diagram in the system H₂SO₄, H₂O, NH₃, and HNO₃ determines the aerosol particles present in the system. Similar as in solid-solution equilibria, the coexistence of phases determines some of the variables. Thus at equilibrium the aerosol phase(s) is (are) not only regulated by the composition of the gas phase, but the aerosol composition buffers the gas phase composition. The ammonium sulfate-nitrate aerosols usually contain, especially in the larger size fraction, particles of soil dust and of charcoal and may be contaminated with traces of organic constituents and heavy metals.

Upon increase in relative humidity, fogwater condenses on the existing nuclei (preexisting aerosol particles). This condensation is accompanied by the dissolution of the aerosols. The fog droplets also absorb the gaseous components (NO_x, HNO₃, SO₂, HCl, NH₃). Oxidation and acid-base interactions occur in the water phase. The fogwater concentrations are influenced by the liquid water content which is regulated by condensation and evaporation of H₂O. Highest concentrations are observed at the upper level of elevated fog layers.

2.3. Absorption of Gases into the Fogwater Droplets

The distribution of molecules between the gas and water phase depends on Henry's law equilibrium. In case of HCl and HNO₃ equilibrium is strongly in favor of the water phase; above pH values of 2, HCl and HNO₃ are taken up quantitatively into the liquid water as H⁺, Cl⁻, NO₃⁻. The

uptake of SO_2 and NH_3 on the other hand is strongly pH-dependent. Two types of equilibrium calculations can be made: (1) an open system model (a constant partial pressure of the gas component is maintained), and (2) a closed system model (an initial partial pressure of a component is assumed for a parcel of atmosphere before fog droplets condense; i.e., the total concentration in the gas phase plus the solution phase is constant^[3,5,13-15]).

Fig. 2a illustrates the pH-dependence of the solubility of SO_2 and of NH_3 in a closed system for a given liquid water content. At high pH nearly all NH_3 is in the gas phase while at low pH nearly all of it is dissolved in the water. Conversely for SO_2 , nearly all SO_2 is in the gas phase at low pH, whereas at high pH most of it is dissolved as SO_3^{2-} . The presence of aldehydes, especially of formaldehyde can enhance the absorption of SO_2 in water, because CH_2O reacts with HSO_3^- to form $\text{CH}_2\text{OHSO}_3^-$. Hydroxymethanesulfonic acid is a rather strong acid and oxidation of S^{IV} bound is inhibited.

Liquid aerosols can also absorb gaseous molecules. Calculations become somewhat involved because of activity coefficient corrections in these highly concentrated solutions (up to 25 mol kg^{-1}).

2.4. Acid Base Interactions and the Role of pH

As we have seen, the acids HCl and HNO_3 are taken up quantitatively by the water; absorption is very fast^[11]. The absorption of $\text{SO}_2(\text{g})$ also represents the uptake of a moderately strong acid. Its effect on the pH of the resulting solution is less pronounced because of the relatively small solubility. But every mol of absorbed SO_2 oxidized to H_2SO_4 ($\text{SO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O} + \text{O}_2 = \text{H}_2\text{SO}_4$) adds two equivalents of strong acid to the water. Alkalinity is imparted to the water phase (or its acidity is reduced) by $\text{NH}_3(\text{g})$ and by basic dust and fly ash components (CaCO_3 , oxides, silicates).

The effect of strong acids (HCl , HNO_3 , and SO_2 ·aq oxidized to H_2SO_4) and strong

bases (OH^- or NH_3) upon heterogeneous NH_3 , SO_2 , H_2O gas-water system is reflected in the titration curve given for a representative concentration set in Fig. 2b. This titration curve may be compared with that of an equivalent homogeneous aqueous NH_3 , SO_2 system. Obviously the heterogeneous system is much better buffered in the pH range 5.5–7.5 than the homogeneous system, because $\text{NH}_3(\text{g})$ and $\text{SO}_2(\text{g})$, typically being present in certain pH ranges in larger quantities in the gas phase than dissolved in water, add to the buffering^[14]. Thus, for example $300 \mu\text{mol}$ of HSO_3^- per liter fogwater (highest concentration observed) upon oxidation to H_2SO_4 would lower the pH from an incipient pH 7 by ca. 1 pH unit in the heterogeneous and by ca. 3 pH units in the homogeneous system, respectively.

3. Examples on Chemical Composition of Fogwater

Numerous radiation fogs at the ground level in Dübendorf (Glatt valley) were observed and studied during the last two years. Usually, these fogs form during the night when the ground cools and the relative humidity raises, and often become dissipated upon rising temperature during the morning. A few examples are given in Fig. 3–5. Liquid water content was estimated by dividing the sample volume through the air volume ventilated by the screen collector^[16], corrected by an efficiency factor of the collector.

3.1. Fogwater Collection and Analysis

Fog was collected by a screen collector that collects fog droplets larger than ca. $5 \mu\text{m}$. Methods of fogwater collections (Johnson et al.^[13]) and chemical analysis were given elsewhere^[16,17]. Preliminary measurements of samples of gas [HCl , HNO_3 , NH_3] and aerosol [H_2SO_4 , NH_4NO_3 , NH_4Cl , and particulate SO_4^{2-} , Cl^- , and NO_3^-], were carried out by the Ströhlein denuder technique developed by Klockow^[18] and Niessner^[19], and were already reported^[13].

3.2. Covariance

In recording the temporal variation of the individual fogwater solutes (Fig. 3–5), often a remarkably synchronous change of the concentrations of some components, especially NH_4^+ , SO_4^{2-} , and in many instances also NO_3^- , alkali metals and heavy metals, is observed. Some of this covariance can be explained by the change in liquid water content (amount of water per volume of atmosphere). Very typical is in all cases a pronounced concentration increase toward the end of the fog event (dissipation and evaporation). In a first crude interpretation one concludes that a package of air and fogwater contains some of the constituents, especially NH_4^+ , SO_4^{2-} ,

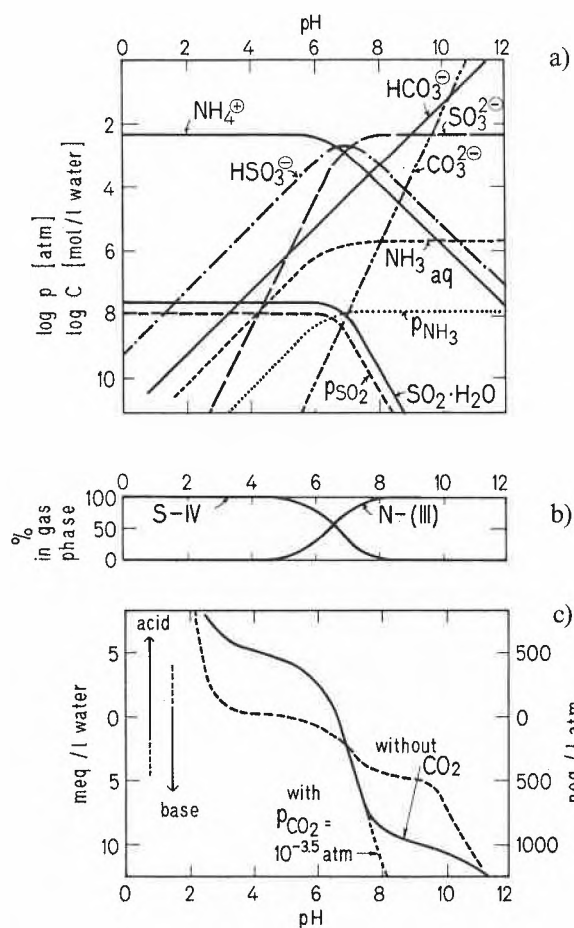


Fig. 2. a) Equilibrium composition of fog air systems for the components SO_2 , NH_3 , H_2O as a function of acid and base added. For the calculation, a closed system with total concentrations of $5 \cdot 10^{-7} \text{ mol/m}^3$ of NH_3 and $5 \cdot 10^{-7} \text{ mol/m}^3$ of SO_2 in gas and water phases (10^{-4} L water per m^3 atmosphere) was assumed. – b) The percentage of the total quantity of NH_3 and SO_2 , respectively, present in the system is given as a function of pH. – c) The alkalimetric or acidimetric titration curve of the heterogeneous (gas+water) SO_2 , NH_3 , H_2O system (drawn-out line) is compared with that of a hypothetical homogeneous solution of NH_4HSO_3 (dashed line) (where the components are treated as being non-volatile). Note that the buffering capacity of the heterogeneous system is much larger than that of the homogeneous one.

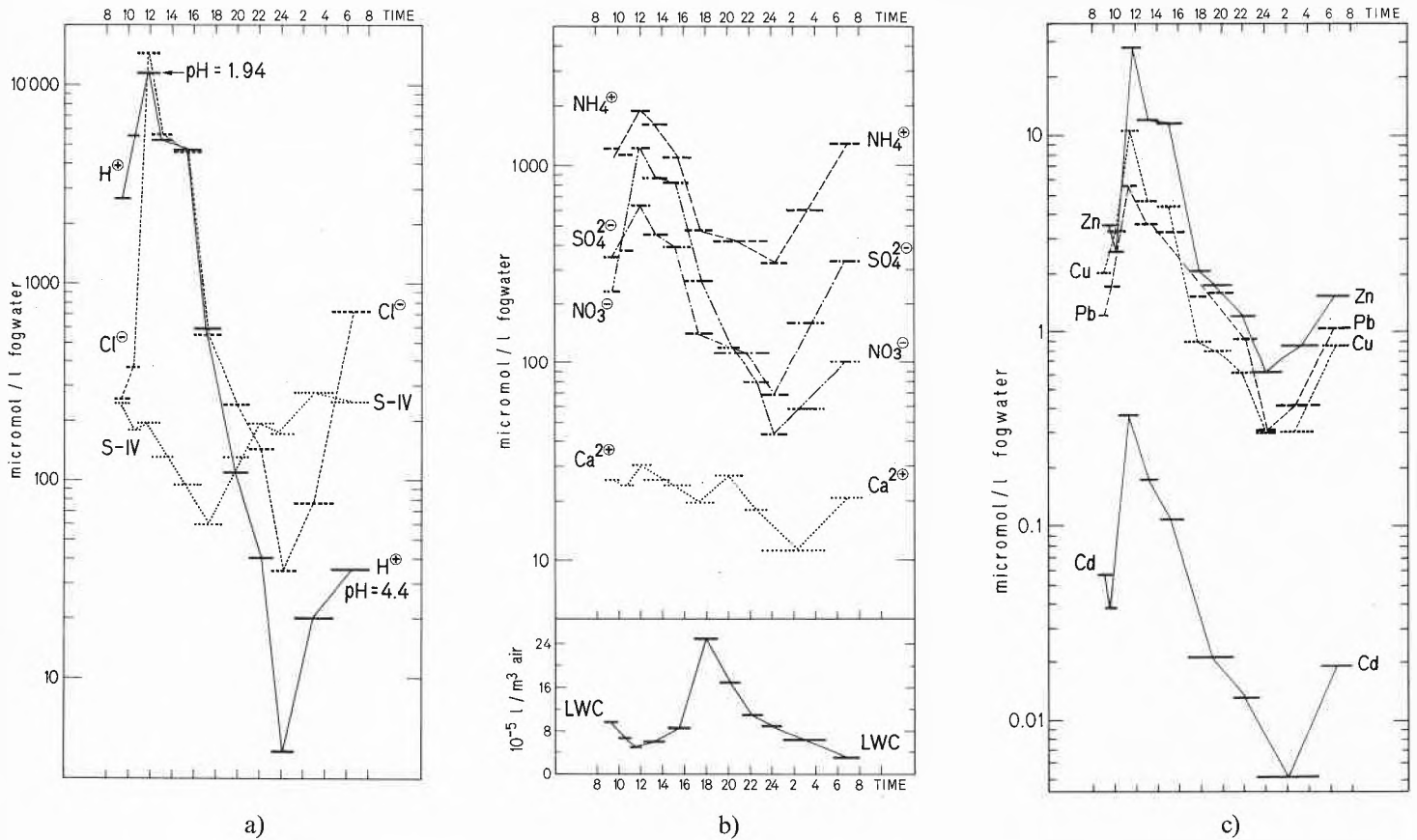


Fig. 3. Variation in the concentrations of fogwater during December 1/2, 1985. Temperature 0–4°C. The fog appeared at the end of a rain period. During the morning of 1. 12. 1986 transient advection of HCl occurred and was taken up during the morning by the fog droplets. Note that at the peak $[H^+] \approx [Cl^-] \approx 1.1\text{--}1.3 \times 10^{-2}$ M. The variation of NH_4^+ , SO_4^{2-} , and NO_3^- concentrations (see b)) can be explained largely by changes in the liquid water content (LWC); S^{IV} , i.e., mostly HSO_3^- concentrations show in accordance with the solubility equilibrium an inverse variation with H^+ -concentrations. – HCl originates most probably from an incineration plant, at a distance of ca. 3 km of the sampling station. Heavy metals (see c)) are found in the fogwater in similar proportions to Cl^- as those found in the stack gases of the incineration plant.

NO_3^- , in a constant quantity per volume atmosphere.

3.3. HCl as a Pollutant

Hydrochloric acid occurs frequently as a transient pollutant. The data in Fig. 3, 4a, and 5 register pulses of HCl, often of relatively short duration (< 2 h in Fig. 5). The concentration of H^+ correlates well with that of Cl^- (above a certain background level of Cl^-).

Very low pH values can be attained. In the event of December 1985 (Fig. 3) approximately 10^{-2} mol of HCl absorbed per liter fogwater lowered the pH to slightly lower than two. The endemic occurrence of HCl is most likely caused by the stack gases of the refuse incineration plant Hagenholz located ca. 3 km north of our sampling station³⁾. These stack gases also contain particulate Zn and Cd. The proportions of $Cl^-:Zn:Cd = 1:0.002:0.00003$ typically found in the stack gases are also found in the fog^[13] (Fig. 3b). Some of the larger HCl pulses (Fig. 3, 4a, and 5) lower

the pH far below the buffering region (Fig. 2c); in the lower pH ranges $[H^+] \approx [Cl^-]$, i.e., the pH is predominantly regulated by the HCl.

3.4. Dissolved SO_2

The solubility of SO_2 is, for a given p_{SO_2} , strongly pH-dependent (Fig. 2). Before interpreting the results obtained it should be pointed out that there are some uncertainties on the concentrations of HSO_3^- reported; the following errors are possible, even if the samples are measured without delay: SO_2 of HSO_3^- can be lost from the sample by loss to the head space and by oxidation reactions that may continue to occur after sampling; the pH measured may be somewhat lower than that prevailing at sample time because some of the HSO_3^- was oxidized subsequent to the sampling. Despite these analytical difficulties some interesting conclusions from the data given can be derived.

The ambient SO_2 concentrations typically measured in Dübendorf in the absence of fog are (6–60 $\mu g SO_2$ or 0.1–1 μmol per m^3 atmosphere, or 2–20 ppb, or $2\text{--}20 \times 10^{-9}$ atm). As has been mentioned, most of the SO_2 in the air-fog parcel is contained in the gas phase. In the samples

with pH values near neutrality the HSO_3^- concentrations are usually in a similar concentration range as those calculated from the solubility equilibrium (Fig. 2) $SO_2(g) + H_2O \rightleftharpoons HSO_3^- + H^+$; there is even a distinct tendency to undersaturation with regard to p_{SO_2} possibly because some of the HSO_3^- became oxidized before the sample was transferred for analysis. On the other hand, those fogwaters that are acidic (pH < 5) are typically significantly oversaturated (up to two orders of magnitude) with respect to p_{SO_2} . This observation may indicate that acidification of the fog may have occurred subsequent to the SO_2 uptake and the SO_2 in excess is not exchanging fast enough to reach new equilibrium values. The question that remains to be answered is to what extent is the ratio of S^{IV} to SO_4^{2-} in the water phase determined by the aerosols and to what extent by uptake of SO_2 and oxidation.

3.5. NO_3^- , NO_2^-

The NO_3^- contained in the fogwater reflects the incipient HNO_3 supplied from the gas phase oxidation of NO and NO_2 to the atmosphere. At the concentrations of NO and NO_2 typically encountered in the

³⁾The city of Zürich approved the installation of an additional treatment facility for additional cleaning of the stack gases of this incineration plant.

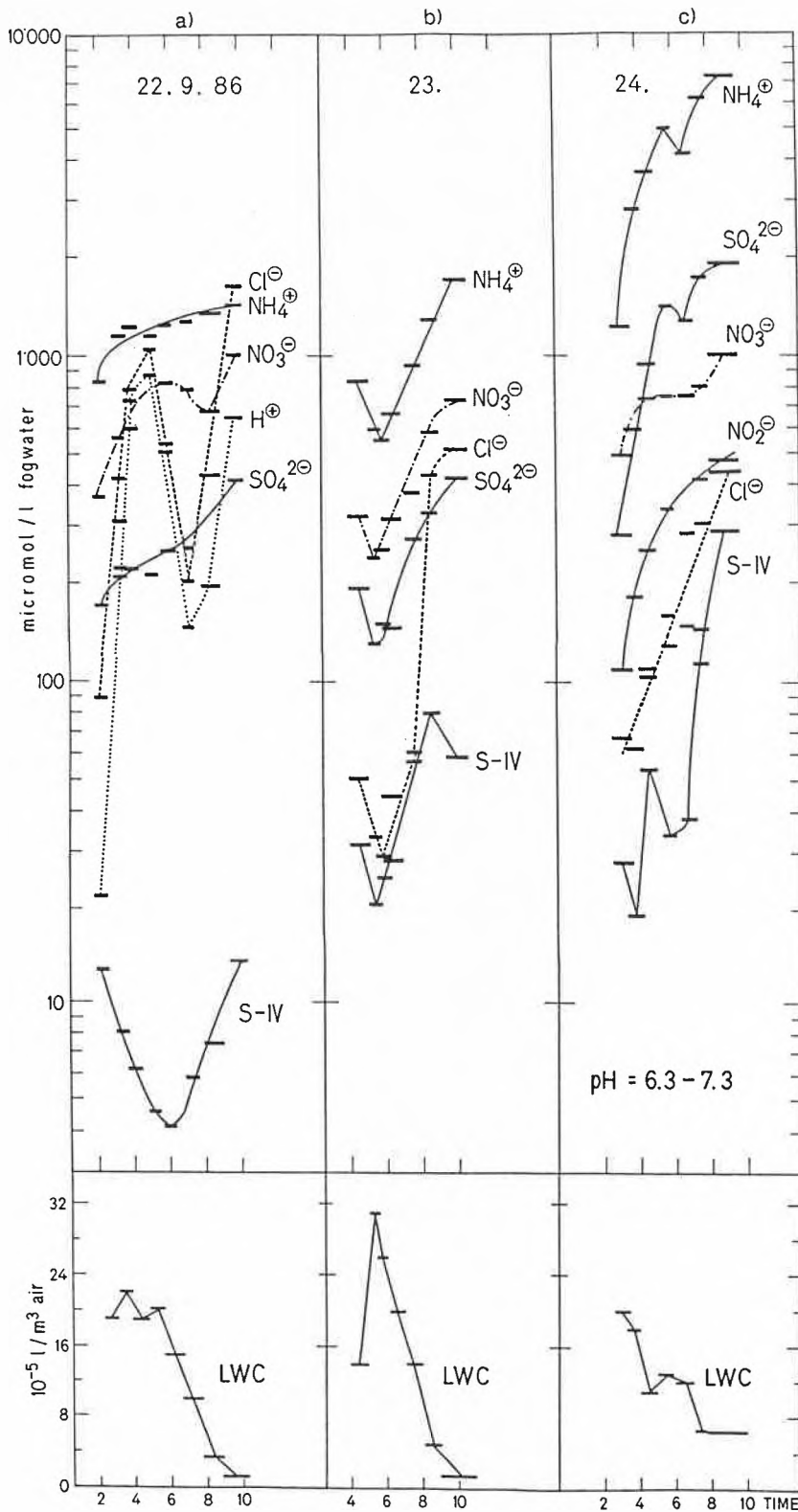


Fig. 4. Fog events observed on successive days of a prolonged good weather period during early morning radiation fogs. The first event is characterized by low pH (pH 3–4: HCl contamination); the last event is dominated by an accidental contamination with NH_3 and near-neutral pH values. – While the variation in $[\text{NH}_4^+]$, $[\text{NO}_3^-]$ and $[\text{SO}_4^{2-}]$ in a) and b) are mostly caused by the variation in the density of the fog (LWC = liquid water content), the increase in $[\text{NH}_4^+]$ in c) is due to advection of NH_3 . Note that $[\text{SO}_4^{2-}]$ and $[\text{S}^{\text{IV}}]$ show similar trend as $[\text{NH}_4^+]$.

atmosphere, the reaction of these molecules with water is too slow to contribute to NO and NO_2 removal by the liquid phase^[20]. Thus the interaction of oxidized nitrogen with water occurs through $\text{HNO}_3(\text{g})$, which is taken up quantitatively

as H^+ and NO_3^- in the fog water. The HNO_3 is thus a significant and in thickly settled areas ubiquitous contributor to the acidity of fog; since NO_3^- concentrations in fogwaters are in the order of 1 mmol/L, nitrogen fixation by thermal combustion

adds about one millimol of acidity per liter atmospheric liquid water. It is interesting to note in Fig. 5 that the NO_3^- concentration continuously increases during the morning with time. This fog event (11.11.1986) was characterized by a very shallow fog layer below a cloudless sunny sky. Possibly photochemically catalyzed oxidation reactions produced the progressive increase in NO_3^- (e.g. the production of ozone or HO_3 which oxidize the NO that was released by automobiles in morning traffic to NO_2 ; the latter is in turn oxidized by OH^- radicals to gaseous HNO_3). Nitrite is usually present at much smaller concentrations than nitrate. But the ratio $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ seems to decrease with increasing pH. We do not have a good explanation for it, but possibly NO_2^- is formed by the reaction of SO_3^{2-} (its concentration increases with increasing pH) with NO_2 ^[21].

4. Discussion:

Constant Molar Proportions of NH_4^+ , SO_4^{2-} , and NO_3^-

We have seen that the concentrations of NH_4^+ , NO_3^- , and SO_4^{2-} are covariant and inversely proportional to the liquid water

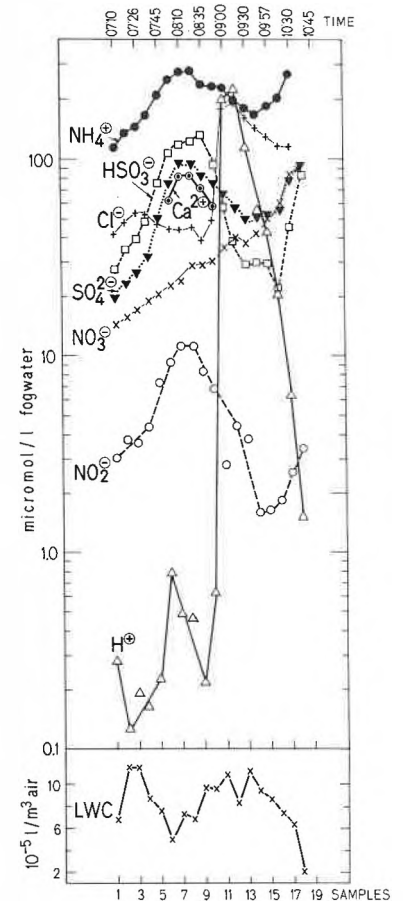


Fig. 5. Variation in the concentration of the fog (11.11.1986) that consisted of a very shallow (10–30 m) layer (visible sun) at sampling site. Contamination with HCl started at 08.30 a.m. and lasted only about 1 h (LWC = liquid water content).

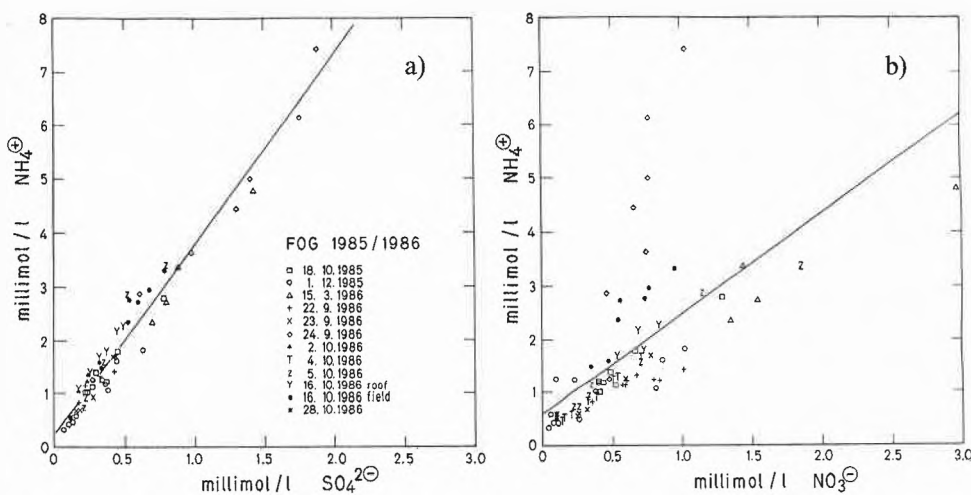


Fig. 6. Remarkably constant molar proportions of dissolved NH_4^+ : SO_4^{2-} (left side) and NH_4^+ : NO_3^- (right side) respectively, prevail in the ground-fog events recorded so far. – The slopes in a) are 3.55 and in b) 1.9 (not considering the data from 24.9.1986 and 16.10.1986), respectively. The data of 24.9.1986 and 16.10.1986 are off the regression line in b). On both days, the fog was affected by a release of NH_3 in close proximity of the sampling station.

content. The concentration of NH_4^+ is often approximately equal to the equivalent sum of the NO_3^- and SO_4^{2-} concentrations. Most surprisingly, remarkably constant molar proportions between NH_4^+ , NO_3^- , and SO_4^{2-} are found for most fog events surveyed so far in Dübendorf. In Fig. 6a and 6b $[\text{NH}_4^+]$ is plotted vs. $[\text{SO}_4^{2-}]$ and $[\text{NO}_3^-]$, respectively. With exception of the data of two fog events (24 Sept., 16 Oct. 1986) in Fig. 6b, the correlations observed are good; the slopes of the regression lines are (without the data of 24 Sept. and 16 Oct.) 3.6 for $[\text{NH}_4^+]$ vs. $[\text{SO}_4^{2-}]$ and 1.9 for $[\text{NH}_4^+]$ vs. $[\text{NO}_3^-]$.

There are not many systematic data on fog composition from various regions. But it seems that the ratios found in Dübendorf are not the same as those found in other geographic locations^[1,2,22,23]. Possibly, the fog composition recorded here is more typical for urbanized environments. Constant proportions found in Dübendorf cannot be accounted for by constant proportions in the source functions; NH_3 , SO_2 , and NO_x are present in variable proportions in the atmosphere; SO_2 is usually (pH of fog-water < 7) present in larger quantity (per total volume of atmosphere) in the gas phase than in the water phase; up to pH 5.5 ammonia is contained primarily as NH_4^+ in the water phase.

4.1. Possible Explanations

What chemical and physical reactions may be responsible for reasonably constant proportions of NH_4^+ , SO_4^{2-} , and NO_3^- in liquid fogwater, although various proportions of NH_3 , SO_2 , and NO_x are found in the gas phase. No quantitative simple explanation can be given, two kinds of partial explanations can be suggested:

1) *The SO_2 -uptake and oxidation hypothesis*: Because of the pH-dependence of

S^{IV} water solubility, SO_2 is taken up in the fogwater droplet – from the reservoir in the gas phase – in proportion to NH_3 ; the absorption of S^{IV} is followed by its oxidation to SO_4^{2-} .

2) *The aerosol hypothesis*: NH_4^+ , SO_4^{2-} , and NO_3^- occur in relatively constant proportions in the aerosols (s or aq) [cf. equations (1)–(5)]. These aerosols that act as nuclei for the growth of the fog droplets are dissolved and provide a substantial fraction of these components in the fogwater.

Although the aqueous phase reactions of SO_2 and NO_2 (absorption, transformation, and oxidation) have been studied extensively, no simple and unambiguous interpretation of SO_2 and NO_2 oxidation in atmospheric water droplets emerges from the literature. It appears established that the oxidation of S^{IV} ·aq is highly dependent on pH of the solution (that determines the HSO_3^- and SO_3^{2-} concentrations) and on the presence of catalysts such as Mn^{II} and Fe^{II} . Effects of NH_3 on oxidation kinetics have been described^[24]; of interest are also recent preliminary results obtained in cloud-chamber experiments by Gertler et al.^[9] that the addition of SO_2 to the chamber together with NO_2 led to SO_2 oxidation rates that were greater than 100% h^{-1} ; however, in these experiments no NO_3^- formation was observed. Since the release of protons by the oxidation of S^{IV} stifles the oxidation rate, the buffering of the heterogeneous gas-water system is important. Above pH 5.0 the NH_3 in the gas phase adds significantly to the buffering and reduces the effect of protons to the lowering of the pH (Fig. 2). Thus plausibly, the uptake of SO_2 into the water droplet and its subsequent oxidation to SO_4^{2-} is facilitated in proportion to the quantity of NH_3 imparted to the system; i.e., ammonia

«drives» the uptake of S^{IV} until an electro-neutrality $[\text{NH}_4^+] + [\text{H}^+] = 2[\text{SO}_4^{2-}]$ is attained. This hypothesis does not explain quantitatively why we observe nearly constant $[\text{NH}_4^+]:[\text{SO}_4^{2-}]:[\text{NO}_3^-]$ ratios independent of pH, unless one infers that additional acidity (HNO_3 , HCl) is added to the system subsequent to the “ $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ ” formation; but a proportionality $\text{NH}_4^+:\text{NO}_3^-$ cannot readily be accounted for by this hypothesis.

Reactions similar to those described above can be invoked to describe the formation of aerosols. The latter may also be formed upon evaporation of water droplets containing the ammonium sulfate and ammonium nitrate ions; Under humid conditions liquid (aqueous) aerosols are formed. Alternatively aerosols are formed directly by nucleation from the gas phase [reactions (1)–(6)]; the gas phase oxidation of SO_2 leads to H_2SO_4 which possesses an extremely low vapor pressure. Following the arguments of Seinfeld^[6], each mole of SO_4^{2-} will remove two moles of NH_3 from the gas phase to form $\{(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4\}_{\text{aerosol}}$. If $[\text{NH}_3]_{\text{total}} > 2[\text{SO}_4]_{\text{total}}$ in moles, any NH_3 remaining is available to react with HNO_3 to produce aerosols of the composition $\{\text{NH}_4\text{NO}_3\}$ or $\{(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4 \cdot 2\text{NH}_4\text{NO}_3\}$. If on the other hand $[\text{NH}_3]_{\text{total}} < 2[\text{SO}_4]_{\text{total}}$, the NH_3 partial pressure will be low; to establish solid-gas equilibrium like those given in reactions (1)–(3), NO_3^- will be driven from the aerosol phase to build up p_{HNO_3} .

The constant proportions of NH_4^+ , SO_4^{2-} , and NO_3^- found in the fogwater are most readily explained by the relatively constant proportions of these ions in the prevailing aerosol phases. The molar proportions found in the fogwater (Fig. 6) are similar to those encountered in $\{(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4 \cdot 2\text{NH}_4\text{NO}_3\}_{\text{aerosol}}$. (In comparing the $\text{NH}_4^+:\text{SO}_4^{2-}$ ratio of 3.55 with that of 4.0 in the «ideal» aerosol, one needs to consider that some of the SO_4^{2-} measured in the fogwater resulted most likely from S^{IV} having been oxidized after fog formation, i.e., the incipient SO_4^{2-} concentration was somewhat lower or the primary ratio was larger).

Some additional support for the aerosol hypothesis comes from the preliminary data obtained in this laboratory by Johnson et al. (ref.^[13] Table 1) on the atmospheric composition of $\text{HNO}_3(\text{g})$ and $\text{NH}_3(\text{g})$ and of the aerosols. Six experimental determinations of $\text{NH}_3(\text{g})$ and $\text{HNO}_3(\text{g})$ carried out early in 1986, gave the concentration ranges $\text{NH}_3:0.6\text{--}1.6$ ppb., $\text{HNO}_3:0.05\text{--}0.25$ ppb.. The product [compare equations (3) and (7)] was found to be $\lg(p_{\text{NH}_3} \cdot p_{\text{HNO}_3}) = -18 \pm 0.3$ [atm²]. This value is compatible (for temperatures between 0°C and 5°C) with equilibrium quotients given in the literature^[10].

Ammonium salt aerosols occur typically in the particle size range 0.1–2 μm ; thus the denuder system used (that admitted particles smaller than ca. 2.5 μm) most likely retained the ambient ammonium salt aero-

sols nearly quantitatively. The results obtained for the aerosols analyzed show that more NO_3^- is present as NH_4NO_3 than as free HNO_3 ; similarly the ammonium sulfate aerosols are more abundant than the H_2SO_4 aerosols. Furthermore the aerosol concentrations found are of similar magnitude as those measured in fogwater if one assumes that the aerosols become dissolved in 10^{-4} L water per m^3 atmosphere. In addition, a plot of aerosol SO_4^{2-} vs. aerosol NO_3^- gives a slope of approximately 0.5 (by moles), which is expected for $\{(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4 \cdot 2\text{NH}_4\text{NO}_3\}$ and is in accord with the data for fogwater composition. Recently, Schumann et al.^[25] measured aerosol compositions in three locations in central Switzerland (Rigi, Greppen, and Seeboden). They found in aerosols in the size range of 0.25–1 μm an abundance of SO_4^{2-} , NO_3^- partially neutralized by NH_4^+ (these three ions make up 50–60% of the total mass of the aerosols). The concentrations given for Greppen (aerosols collected March 19, 1986 before precipitation) are ca. 5×10^{-7} mol m^{-3} of NH_4^+ , 2×10^{-7} mol m^{-3} of SO_4^{2-} and 3×10^{-7} mol m^{-3} of NO_3^- , i.e. concentrations compatible with those reported for fogwater in Fig. 6. Experimentally, we cannot distinguish between primary SO_4^{2-} that becomes incorporated directly into the fogwater droplets and secondary SO_4^{2-} formed in situ from oxidation of SO_2 absorbed into the fog droplets.

4.2. NH_3 -«Experiment»

A comparison of the data in Fig. 4a and 4c is of particular interest. In the event of 22.9.1986 (Fig. 4a) the fog became acidic by the absorption of HCl (pH 3), while on 24.9.1986 (Fig. 4c) an accidental release of a few kg of ammonia from a refrigeration unit situated within 500 m of our sampling station imparted alkalinity to the fog. While much of the concentration changes in NH_4^+ , SO_4^{2-} , and NO_3^- given in Fig. 4a and 4b can be accounted for by changes in the liquid water content, the relatively high concentration of NH_4^+ and its progressive increase with time and the pH values near neutrality observed on 24.9.1986 (Fig. 4c) are due to the absorption of the accidentally released NH_3 . It is interesting to note that even in this case the concentrations of SO_4^{2-} and to some extent those of S^{IV} ($= \text{HSO}_3^- + \text{SO}_3^{2-}$) «follow» the NH_4^+ concentrations. These data tend to lend support to the SO_2 -absorption and oxidation hypothesis because one could plausibly argue that, because of the near neutral pH, SO_2 becomes absorbed to relatively high concentrations of HSO_3^- and SO_3^{2-} which, in turn, become oxidized relatively fast to SO_4^{2-} ; the high oxidation rate could be sustained because the excess of NH_3 in the gas phase mitigates the lowering of the solution pH. The residual aqueous S^{IV} concentrations are somewhat lower than those calculated for the solubility of the prevailing ambient atmospheric SO_2 concentration. In the acid fog, how-

ever, the HSO_3^- concentrations observed are higher than those predicted from solubility equilibria.

Along the same line is the observation that in this case and another one of a similar NH_3 -«experiment» (16.10.1986) the aqueous NO_3^- concentrations differ from the usual molar proportionality to $[\text{NH}_4^+]$ (cf. Fig. 4). This seems understandable because NO_x has to be oxidized in the gas phase (NO_x – different from SO_2 – cannot be oxidized readily in water). The evidence, however, is very circumstantial; a similar mechanism as that given could be invoked for the rapid formation of aerosols with insufficient time for the incorporation of NO_3^- that become subsequently incorporated into the fog droplets. Most likely, processes described by both hypotheses occur to a different extent under different environmental conditions.

5. Concluding Remarks

In this article we attempt to illustrate that a preliminary understanding of the chemical composition of fogwater can be derived from a few elementary chemical principles, especially the absorption of gaseous SO_2 , HNO_3 , HCl , and NH_3 into water droplets followed by oxidation of SO_2 and subsequent acid-base reactions. The oxidation of SO_2 can also occur in the gas phase. NO_x is predominantly oxidized in the gas phase to HNO_3 . Ammonium sulfate and ammonium nitrate bearing liquid or solid aerosols, in equilibrium with gas phase activities of H_2SO_4 , HNO_3 , and NH_3 , can be formed by direct interaction of oxidized SO_2 and HNO_3 with NH_3 or from the evaporation of rain or fog droplets. Both, the aerosols – upon which fog droplets nucleate and condense – and the gaseous components contribute to the composition of fogwater. Although the source functions of NH_3 , SO_2 , and NO_x show considerable variations, remarkably constant molar proportions of NH_4^+ , SO_4^{2-} , and NO_3^- have been observed during many fog events recorded in Dübendorf near Zürich.

Fog droplets are efficient collectors of pollutants close to the earth surface; they often contain very high acidity (down to pH 2) and significant concentrations of heavy metals and organic pollutants. The potential effect of fog as a carrier of concentrated pollutants and often of strong acidity upon human health needs further studies. The deposition of acid and sulfate-bearing fog on buildings and structures can cause severe corrosion damage and chemical deterioration to concrete, metals, and paint. Slowly sedimenting or wind-drifting fog can interact with terrestrial ecosystems. The upper level of the elevated fog layers has a tendency to build up higher concentrations and lower pH values. Swiss forestry research has recognized that a special risk for forest damage occurs at the upper level of layers during fall and winter and of smog layers during summer. Needles and leaves can intercept fog droplets

and thus high concentrations of potentially phytotoxic pollutants become deposited on the tree tops as dissolved species; subsequently the substances deposited may become more concentrated by evaporation and modified chemically by sunlight and ozone.

The concentrations of pollutants typically found in urban fog reflect local contamination of the ambient atmosphere, or more generally the impairment of the quality of the air and the interference in hydrogeochemical cycles by human action.

Acknowledgment: This research is supported by the Swiss National Science Foundation (National Program on Air Resources NFP-14). We are indebted to Annette Carola Johnson for valuable ideas and Claude Jacques, Claudia Maeder, and Ursula Michel for careful sampling and exacting analysis.

Received: March 6, 1987 [FR 36]

- [1] J. M. Waldman, J. W. Munger, D. J. Jacob, R. C. Flagan, J. J. Morgan, M. R. Hoffmann, *Science* 218 (1982) 677.
- [2] J. W. Munger, D. J. Jacob, J. M. Waldman, M. R. Hoffmann, *J. Geophys. Res.* 88 (1983) 5109.
- [3] J. J. Morgan, in E. D. Goldberg (Ed.): *Atmospheric Chemistry*, Dahlem-Konferenzen, Springer, Berlin (1982).
- [4] W. Stumm, J. J. Morgan, J. L. Schnoor, *Naturwissenschaften* 70 (1983) 216.
- [5] W. Stumm, L. Sigg, J. L. Schnoor, *Environ. Sci. Technol.* 21 (1987) 8.
- [6] J. H. Seinfeld: *Atmospheric Chemistry and Physics of Air Pollution*, Wiley-Interscience, New York (1986).
- [7] B. J. Finlayson-Pitts, J. N. Pitts Jr.: *Atmospheric Chemistry, Fundamentals and Experimental Techniques*, Wiley-Interscience, New York (1986).
- [8] S. A. Penkett, B. M. R. Jones, K. A. Brice, A. E. J. Eggleton, *Atmos. Environ.* 13 (1979) 123.
- [9] A. W. Gertler, D. F. Miller, D. Lamb, U. Katz, in J. L. Durham (Ed.): *Chemistry of Particles, Fogs, and Rain*, Butterworth, Boston (1984).
- [10] A. W. Stelson, J. H. Seinfeld, *Atmos. Environ.* 16 (1982) 983, 2507.
- [11] M. Bassel, J. H. Seinfeld, *Atmos. Environ.* 17 (1983) 2237.
- [12] A. W. Stelson, M. F. Bassel, J. H. Seinfeld, in J. L. Durham (Ed.): *Chemistry of Particles, Fogs, and Rain*, Butterworth, Boston (1984).
- [13] A. C. Johnson, L. Sigg, J. Zobrist, *Atmos. Environ.*, in press.
- [14] R. J. Charlson, H. Rodhe, *Nature (London)* 295 (1982) 683.
- [15] H. M. Liljeström, *Atmos. Environ.* 19 (1985) 487.
- [16] D. J. Jacob, J. M. Waldman, M. Haghi, M. R. Hoffmann, R. C. Flagan, *Rev. Sci. Instrum.* 56 (1985) 1291.
- [17] F. Zürcher, C. Maeder, unpublished compilation of analytical methods, EAWAG (1984).
- [18] D. Klockow, in H. W. Georgii, W. Jaeschke (Ed.): *Chemistry of the Polluted and Non-Polluted Atmosphere*, Reidel, Dordrecht (1982).
- [19] R. Niessner, *VDI-Ber. Nr. 500* (1983).
- [20] E. S. Schwartz, in J. G. Calvert (Ed.): *SO₂, NO and NO₂ Oxidation Mechanisms: Atmospheric Considerations*, Butterworth, Boston (1984).
- [21] T. Nash, *Atmos. Environ.* 13 (1979) 1149.
- [22] J. Führer, *Agric. Ecosyst. Environ.* 17 (1986) 153.
- [23] R. L. Tanner, *Atmos. Environ.* 16 (1982) 2935.
- [24] J. L. Durham, H. M. Barnes, J. H. Overton Jr, in J. L. Durham (Ed.): *Chemistry of Particles, Fogs, and Rain*, Butterworth, Boston (1984).
- [25] T. Schumann, B. Zinder, A. Waldvogel, *Conf. Proc. 2nd Int. Aerosol Conf. Berlin*, September (1986).

Gründung der Janssen-Forschungs-Stiftung

Im belgischen Beerse ist unter Leitung von Dr. *Paul Janssen* die Janssen Research Foundation Worldwide gegründet worden, die sich der Grundlagenforschung und Entwicklung neuer therapeutischer Wirkstoffe für die Humanmedizin und Tiermedizin sowie den Pflanzenschutz widmen will. Den Kern der weltweit tätigen Stiftung mit Forschungslaboratorien in den USA, England, Frankreich, Deutschland und weiteren Ländern bildet das bestehende Janssen-Forschungsteam in Belgien, das bereits 73 000 neue Moleküle und 70 Arzneimittel auf den Markt gebracht hat und zur Zeit an der Entwicklung von 30 neuartigen Medikamenten arbeitet. Mit der Integration der McNeil-Forschung (USA) in die Janssen Research Foundation erhofft man sich einen weiteren Synergieeffekt. Dr. *Paul Janssen*, als Entdecker neuer therapeutischer Wirkstoffe der Pharmazie mit sieben Ehrendoktoraten ausgezeichnet, leitet die neugegründete Stiftung als Präsident und Geschäftsführer.

Weitere Auskünfte erteilt: *U. Eggimann*, Direktor, Janssen Pharmaceutica AG, Siehlbruggstrasse 111, CH-6340 Baar, Tel.: (042) 33 22 33.

Appui Scientifique et Technologique: Premier Bilan d'une Interface EPFL-Economie

En dehors de ses missions d'enseignement et de recherche, l'Ecole polytechnique fédérale de Lausanne (EPFL) assume un rôle d'appui scientifique au développement économique général du pays. Consciente de l'importance croissante de cette mission dans le contexte économique actuel, l'EPFL a créé, au début 1986, le Centre d'appui scientifique et technologique (CAST). En complément aux initiatives individuelles des professeurs et collaborateurs de l'EPFL, ce Centre a pour mission de multiplier les échanges d'information, les occasions de contact et les modes de collaboration entre l'EPFL et l'Economie.

Au cours de 1986, par exemple, le CAST a effectué ou organisé une soixantaine de visites d'entreprises et répondu à plus de 200 sollicitations qui lui sont parvenues de la majorité des cantons de Suisse romande et de Suisse alémanique ainsi que de l'étranger. En plus de l'information qu'il a diffusé sur l'EPFL, les cours et les conférences qui s'y déroulent, il a organisé une dizaine de manifestations pour faire connaître les recherches et les développements réalisés dans cette Ecole. Des démarches qui, dans bien des cas, ont permis aux industriels présents d'entrer en contact avec des scientifiques et de résoudre ainsi les problèmes auxquels ils étaient confrontés.

Le fonctionnement du CAST, une équipe de trois scientifiques et de deux secrétaires rattachée à l'EPFL, est assuré avec le soutien et la participation financière des entreprises, des banques et des organismes intéressés regroupés au sein d'une association privée, l'APLE (Association pour la promotion des liaisons EPFL-Economie). Cette association, présidée par *M. D. Gonsseth*, administrateur délégué de Stellram SA (Nyon), a tenu son assemblée générale mardi 7 avril dernier à l'EPFL en présence d'une septantaine de ses membres.

Pour plus de renseignements, contacter: CAST-EPFL, Centre Midi, CH-1015 Lausanne, Tel.: (021) 47 35 75.

9th International Macromolecular Symposium:

Polymer Blends

Interlaken, 10–11 September 1987

Polymer blends which are multicomponent polymeric systems represent a new big challenge for research at university and industry. The aim of this Symposium is to give a review of developments in this new field of macromolecular science.

Scientific Programme

Thursday

Part I: Introductory Lectures

F. Karasz (University of Massachusetts, Amherst, USA)

«Polymer Blends: a General Introduction»

H. Cherdrone (Hoechst AG, Frankfurt am Main, FRG)

«New Polymer Blends with New Properties»

Part II: Physical-Chemical Aspects

R. Koningsveld (Sweikhuizen, Netherlands)

«Thermodynamic Aspects»

W. Heckmann (BASF, Ludwigshafen, FRG)

«Morphology and Properties of Copolymer Modified Binary Polymer Blends»

E. W. Fischer (Max-Planck-Institut für Polymerforschung, Mainz, FRG)

«Neutron- and Light-Scattering Studies»

P. Teyssié (Université de Liège, Belgium)

«Frontiers in the Chemical and Structural Optimization»

L. Aerts (Dow Chemical, Terneuzen, Netherlands)

«Phase Behaviour, Morphology, and Properties of Polymer Blends»

Friday

Part III: Applications

K. Weirauch (Bayer AG, Leverkusen, FRG)

«Polymer Blends – ein weites Feld für die Produkt- und Anwendungsentwicklung»

E. Schmid (Ems-Chemie AG, Domat/Ems, Switzerland)

«Blends of Amorphous and Semicrystalline Polyamides»

Part IV: Technological Aspects

J. Heuschen (General Electric Bergen op Zoom, Netherlands)

«Engineering of Polyphenylene Oxide and Polycarbonate»

G. Menges (Institut für Kunststoffverarbeitung, Aachen, FRG)

«Polymer Blends: Vorteile und Probleme aus der Sicht des Ingenieurs»

Information and/or Registration (before August 15, 1987):

- The Secretary's Office for SAC-Symposia
c/o Institute of Organic Chemistry, Freiestrasse 3
CH-3012 Berne
Tel.: (031) 65 43 11, Telex: 912406 uni ch

Neuer Computer ermöglicht Bibliothekenverbund

Die ETH-Bibliothek Zürich, die grösste technische Bibliothek in der Schweiz, hat einen neuen Computer, IBM 4381-R14, erhalten, welcher gegenüber der bisher installierten Anlage die vierfache Leistung und die dreifache Plattenspeicherkapazität aufweist. Damit sind die Voraussetzungen vorhanden für den Aufbau der Verbundkatalogisierung zwischen den zahlreichen Bibliotheken der ETH Zürich und Lausanne und der Annexanstalten. Weitere Vorteile sind die kürzere Antwortzeit bei Online-Katalogabfragen und die Vermehrung der Anschlüsse für die Katalogabfrage von ausserhalb der ETH Zürich. Die Installation des neuen Computers bedeutet einen wichtigen Schritt auf dem Weg zu einem weit über die ETH Zürich hinausgreifenden Bibliothekenverbund.

Detaillierte Angaben sind erhältlich bei *R. Nöthiger*, ETH-Hauptbibliothek, CH-8092 Zürich, Tel.: (01) 256 21 32.

Informal Symposium:

Adsorption and Chromatography

Lausanne, 8–9 October 1987

Scientific Programme

Thursday

1. «Chromatography: Its Pathway into the Future»
H. M. Widmer (Ciba-Geigy, Basel, Switzerland)

2. «Capillary Chromatography»
G. Schomburg (Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Mülheim, BRD)

3. «Adsorption at the Liquid-Solid Interface»
G. Findenegg (Ruhr-Universität Bochum, BRD)

4. «Adsorption at the Gas-Solid Interface»
K. S. W. Sing (Uxbridge University, U.K.)

5. «Theory of Preparative Chromatography»
G. Guiochon (Georgetown University, USA)

Friday

6. «Ion Chromatography»
E. Pungor (Technical University, Budapest, Hungary)

7. «Separation of Enantiomers and NMR Imaging of the Chromatographic Process»
E. Bayer (Universität Tübingen, BRD)

8. «Chromatography of Proteins»
B. Karger (Northeastern University, Boston, USA)

9. «Biopolymers and Protein-Surface Interaction in Chromatography»
Cs. Horvath (Yale University, USA)

This symposium coincides with a banquet in the honor of Prof. *E. sz. Kováts'* 60th birthday.

Information and/or Registration (before July 1, 1987):

- Dr. H. van den Bergh
Symposium Secretariat ISAC
Lab. de chimie technique
Ecole Polytechnique Fédérale
CH-1015 Lausanne
Tel.: (021) 47 36 20

Two-day Workshop:

Hyphenated Methods

Rigi Kaltbad, 20–21 November 1987

Die Schweizerische Gesellschaft für Instrumentalanalytik und Mikrochemie (SGIM) lädt zu diesem Workshop über chromatographische Trenntechniken in Kombination mit spektrometrischen Identifizierungsmethoden ein. Im vorläufigen Programm steht:

On Friday afternoon, 6 instrumental combinations from different suppliers of analytical instrumentation will try to solve 6 different given problems from the fields of environmental control, pharmaceutical analysis, toxicology, clinical chemistry as well as two problems of industrial importance. Each participant will see every instrumental combination at work. This will enable him to compare the potential of the different methods.

On Saturday morning, an evaluation of the results will be presented. Then, the workshop participants will have the possibility to study the instrumental combinations they are specifically interested in more closely.

Information and Anmeldung (so bald wie möglich – mindestens 40, höchstens 80 Teilnehmer):

- Prof. Dr. H. J. Brandenberger
Lindenhofrain 8
CH-8708 Männedorf
Tel.: (01) 920 09 91

news from STN International**New Current-Awareness Service on Superconductors**

STN International, the scientific and technical information network, announces the publication of a new printed current-awareness service: *Superconductors Update*.

Superconductors Update contains all the abstracts of superconductor research published in the scientific literature and available online in two STN files: the PHYS FILE, produced by Fachinformationszentrum Energie, Physik, Mathematik GmbH (FIZ Karlsruhe) and the CA FILE, produced by Chemical Abstracts Service, a division of the American Chemical Society. The PHYS FILE is the online counterpart of *Physic Briefs*, and the CA FILE parallels the content of *Chemical Abstracts*.

Published every other week, *Superconductors Update* contains abstracts and bibliographic citations from patent documents, journals, and other publicly available literature. Citations for recent discoveries on such materials as cuprates, borides, and organic superconductors are published as soon as they are available.

Available separately is a 650-page book, *Superconductors Update, January-March 1987*. The first three sections of this retrospective publication contain nearly 1200 citations, including more than 800 citations from the PHYS FILE, 30 patent citations from the CA FILE, and more than 300 journal citations from the CA FILE. Four indexes are also included for easy access to citations by title, author, corporate source, and by a general index that includes controlled terms from the PHYS FILE and keywords from the CA FILE.

According to CAS Marketing and Corporate Development Director *James V. Seals*, «The discovery that certain cupric oxides and borides can exhibit superconductivity at ever increasing temperatures will probably be the scientific breakthrough of our generation – at least as important as the invention of the transistor. Right now, the advances are so new and the environment is changing so rapidly that a collection of published literature reflecting these new advances does not exist. CAS and FIZ Karlsruhe have a longstanding tradition of providing information for scientists as an aid to their research, and we wanted to continue this tradition by being the first to publish an update on superconductors».

STN International is the online network offered cooperatively by the American Chemical Society, Fachinformationszentrum Energie, Physik, Mathematik GmbH (Federal Republic of Germany), and the Japan Information Center of Science and Technology, with assistance from the Japan Association for International Chemical Information.

The price of the 650-page book, *Superconductors Update, January-March 1987*, is \$150. A subscription to the entire *Superconductors Update* current-awareness service for 1987, including *Superconductors Update, January-March 1987*, and subsequent biweekly issues of *Superconductors Update*, is available at an introductory price of \$650 until June 30. After that date, the annual subscription price will be \$750.

For more information about the service, call CAS Customer Services, 800-848-6538, or write STN-Columbus, c/o Chemical Abstracts Service, 2540 Olenangy River Road, P. O. Box 02228, Columbus, OH 43202 (USA); STN-Karlsruhe: Postfach 2465, D-7500 Karlsruhe 1 (FRG), Phone (0049) 7247/824566.

Japanese Translation and Document Delivery Service Offered

The Japanese Association for International Chemical Information (JAICI) now translates Japanese patents and other documents cited in Chemical Abstracts Service's CA FILE and 35 other databases available on the STN International network.

The Tokyo-based firm delivers a photocopy of the Japanese document with its translation into English,

German, French, or Spanish. It also offers document translation from those languages into Japanese and provides a photocopy of the original document, if it is available in Japan and the copyright is cleared.

The service aims to complete translations within three working days of receiving payment by deposit account, telegraphic transfer, mail transfer, or UNESCO coupons.

For further information, contact the JAICI Quick Translation Service, Gakkai Center Building, 2-4-16 Yayoi, Bunkyo-ku, Tokyo 113 (Japan); Phone (+81) 03-816-3462, Telefax (3) 816-7826.

Vortragstagung:**Massnahmen bei Störfällen mit Chemikalien****Zürich, 16 Juni 1987**

Die Schweizerische Vereinigung der Arbeitshygieniker (SVA) veranstaltet gemeinsam mit dem Institut für Toxikologie der ETH und Universität Zürich im Auditorium Maximum, ETH-Zentrum, eine Vortragstagung (Beginn 9.30 Uhr, Ende ca. 16.45 Uhr) zum oben genannten Thema.

Störfälle, bei denen Schadstoffe in die Umgebung austreten können, erfordern spezielle Massnahmen, zu denen insbesondere fachgerechte Probenahmen und Schadstoffmessungen gehören. An der Tagung soll aufgezeigt werden, wann, wie und weshalb solche Erhebungen vorgenommen werden sollen. Zunächst werden die Bedürfnisse nach Resultaten dargelegt. Hierauf werden die Anforderungen an solche Messungen diskutiert und die möglichen Methoden vorgestellt. Arbeitshygieniker und Fachleute, welche sich mit Messungen in der Umwelt befassen, sollten in die Lage versetzt werden, auch bei grossflächigen Schadereignissen rechtzeitig wesentliche Unterlagen zu einer gesamtheitlichen Beurteilung der Situation zu liefern.

Programm**Begrüssung**

durch den Präsidenten des Schweizerischen Schulrates Prof. Dr. H. Ursprung.

1. Einführung
A. Steinegger (Alusuisse, Zürich)
C. Schlatter (Institut für Toxikologie der ETH und Universität Zürich)
2. Risikoaspekte in der Chemischen Industrie
H. Künzi (Hoffman-La Roche, Basel)
3. Massnahmen zu Risikoerkennung und -minderung bei Projektierung und Ausführung von Chemieanlagen
M. Rosch (Ciba-Geigy, Basel)
4. Dispositiv für den Ereignisfall
A. Schärli (Ciba-Geigy, Basel)
5. Medizinische Sofortmassnahmen
R. Ritz (Kantonsspital, Basel)
6. Notwendige Unterlagen für die Rekonstruktion des Störfalles
Medizinische Aspekte
C. Heierli (Sandoz, Basel)
Toxizität
C. Schlatter (Institut für Toxikologie der ETH und Universität Zürich)
7. Méthodes de mesure en hygiène du travail
M. Guillemin (IUMHT, Lausanne)
8. Immissionsmesstechnik bei Störfällen
Fallbeispiel: Brand Schweizerhalle 1986
U. Gruntz (Sandoz, Basel)
Konzepte und Realisierung
D. Bauer (Hoffmann-La Roche, Basel)

● Auskunft: A. Steinegger, CH-3961 Venthone

World Conference on Chemical Accidents**Rome, 7-10 July 1987**

Recent major chemical accidents will come under international scrutiny at the first World Conference on Chemical Accidents, to be held in Rome. Experts in all aspects of chemical accidents will meet to discuss how organisations can best prevent such disasters and what action to take should accidents occur.

«With the frightening realization that chemical accidents are occurring more frequently and with more serious effects, it is important that this conference should take place» state the conference organizers. Disasters such as Bhopal, Chernobyl, and Schweizerhalle have alerted the world to increasing dangers within the chemical industries. Chemical accidents can occur at all levels within industry and several papers being presented at the conference will discuss the causes and effects of such accidents. Contributions from Europe, the Far East, USSR, China, and North America will present real-life reports and case studies, encouraging international co-operation. It is necessary that stringent rules be followed on a world scale in order to minimize possible dangers. The conference will also highlight the problems faced by developing countries, such as Israel and India. Speakers will present reports of current and future approaches to the possibility of chemical accidents occurring within their countries.

Parallel sessions will look at Accident Prevention, Risk Assessment, Contingency Planning, and Emergency Response. Several poster sessions will also be running throughout the duration of the conference.

«This conference will provide an opportunity for problems, facing many countries world-wide, to be discussed, and perhaps ways of resolving them will be discovered» commented the conference organizers.

The four-day conference is being sponsored by the World Health Organization (WHO), in association with the International Programme on Chemical Safety, Switzerland, and the Istituto-Superiore di Sanita, Italy.

For conference details contact: CEP Consultants Ltd, 26 Albany Street, Edinburgh, EH1 3QH, Tel.: 031-557 2478.

Personalia**Ehrungen**

Martin Demuth, Dr., Privatdozent an der Universität Essen und Gruppenleiter am Max-Planck-Institut für Strahlenchemie in Mülheim a. d. Ruhr, ist der «Prix Grammaticakis-Neumann» zuerkannt worden «for his extraordinary contribution to the application of the preparative photochemistry in the synthesis of natural products». – Der Preis wird im Rahmen der gemeinsamen Vortragstagung der Gruppo Italiano di Fotochimica und der Schweizerischen Gesellschaft für Photochemie und Photophysik vom 14. bis 16. September 1987 in Como überreicht werden.

Joe E. Maskasky, Dr., Research Laboratories der Eastman Kodak Company, Rochester (USA), ist für seine Arbeit «An Enhanced Understanding of Silver Halide Tabular Grain Growth» der John-Eggert-Preis zuerkannt worden. Die Preisverleihung findet am 18. Juni 1987 am Institut für Kommunikationstechnik der ETH Zürich statt.

Willy Haefely, Prof. Dr., Hoffmann-La Roche (PF/CNS; Basel), wurde mit dem neu geschaffenen Roche-Forschungs- und -Entwicklungspreis ausgezeichnet «für den zielgerichteten Aufbau einer multidisziplinären Forschungsgruppe zur Untersuchung der Wirkungsweise neuer Medikamente im allgemeinen und der Benzodiazepine im besonderen. Diese Arbeiten haben zu neuen Erkenntnissen geführt, auf deren Basis

ein ganzes Spektrum neuartiger Benzodiazepine hervorgegangen ist».

Klaus Müller, PD Dr., Hoffmann-La Roche (ZFE; Basel), wurde mit dem neu geschaffenen Roche-Forschungs- und -Entwicklungspreis ausgezeichnet «für die Schaffung einer kompetenten Gruppe für die Computeranwendung in der Chemie, insbesondere für die Entwicklung, den Aufbau und die Anwendung eines Software-Systems für die Simulation und die graphische Darstellung von Molekülen. Damit erhält Roche einen Zugang zu einem wichtigen Werkzeug für die Konzipierung neuer Wirkstoffstrukturen».

Martin Schadt, Dr., Hoffmann-La Roche (ZFE; Basel), wurde mit dem neu geschaffenen Roche-Forschungs- und -Entwicklungspreis ausgezeichnet «für seine entscheidenden Beiträge zur Kenntnis der Flüssigkristalle, ihrer physikalischen und elektrooptischen Eigenschaften, welche die Grundlage für den Durchbruch der Flüssigkristall-Anzeigetechnik gebildet haben». – Im Mai 1987 erhielt er auch den Anerkennungspreis der «Society for Information Display» in New Orleans.

Ernennungen

Reinhard Bachofen, Dr., Prof. für Allgemeine Botanik an der Universität Zürich, wurde als Nachfolger des verstorbenen Gründers, Prof. *E. A. Thomas*, zum Präsidenten des Stiftungsrates der Hydrobiologie-Limnologie-Stiftung für Gewässerforschung gewählt.

Rolf E. Bühler, Dr., Privatdozent an der ETH Zürich, wurde vom Bundesrat als Titularprofessor für Physikalische Chemie an der ETHZ gewählt.

Roel Prins, Dr., Prof. für Anorganische Chemie und Katalyse an der Eindhoven University of Technology, wurde vom Bundesrat zum ordentlichen Professor für Industrielle Chemie an der ETH Zürich gewählt.

Terry Ring, Dr., Dozent am Department of Chemistry der University of Utah in Salt Lake City, wurde vom Bundesrat zum ausserordentlichen Professor für Pulvertechnologie an der ETH Lausanne gewählt.

Mitteilungen des Schweizerischen Komitees für Chemie – Comité Suisse de la Chimie (CSC)

Das Comité Suisse de la Chimie (CSC) ist die Dachorganisation von in der Schweiz tätigen Chemischen Vereinigungen. In dieser Funktion übernimmt es vor allem Aufgaben, die den Rahmen der einzelnen Mitgliedsgesellschaften übersteigen oder von allgemeinem Interesse für die Chemie sind (gesamtschweizerische Koordinationsaufgaben, insbesondere auf den Gebieten Öffentlichkeitsarbeit und Chemieunterricht; Landesvertretungen bei internationalen Organisationen wie International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC), Federation of European Chemical Societies (FECS) und European Chemical Conferences (EUCHEM)).

FECS Annual Report for 1986 (Excerpt)

The Federation of European Chemical Societies (FECS) was founded in 1970, with the participation of 17 societies. The present number of Member Societies is 32 from 25 countries (cf. *Chimia* 40 (1986) 280).

Habilitationen

Andreas Pfaltz, Dr. sc. nat., Oberassistent am Laboratorium für Organische Chemie der ETH Zürich, habilitierte sich für das Lehrgebiet «Organische Chemie».

Rücktritte

Walter Keller, Prof. Dr., Wissenschaftlicher Adjunkt am Laboratorium für Organische Chemie der ETH Zürich, ist auf den 30. 04. 87 zurückgetreten.

Geburtstage

Hans Ammann, Dr. phil., em. Titularprofessor ETH Zürich, Inhaber und Leiter des Laboratoriums für Photographisch-Chemische Technologie Fribourg, Mitglied des SchV, feiert am 15. 06. 87 den 80. Geburtstag.

Markus Fierz, Dr., em. Prof. für Theoretische Physik an der ETH Zürich, Küssnacht, feiert am 20. 06. 87 den 75. Geburtstag.

Willy-Fritz Grütter, Dr. phil., Mitglied des SchV, Muri, feiert am 22. 06. 87 den 60. Geburtstag.

Hans Mollet, Dr. phil. II, Mitglied des SchV, Reinach, feiert am 11. 06. 87 den 65. Geburtstag.

August Peisker-Ritter, Inhaber und Leiter des Mikroanalytischen Laboratoriums Brugg, Mitglied des SchV, feiert am 21. 06. 87 den 70. Geburtstag.

Hans Schobert, Chemiker HTL, Mitglied des SchV, Wattwil, feiert am 11. 06. 87 den 85. Geburtstag.

FECS was invited for a lecture by Soviet Union for the FECS sponsored «6th International Congress on Organic Chemistry» in 1986.

Relations with other bodies like IUPAC were fruitful, IUPAC gave publicity to FECS affairs in *Chemistry International*. The relations and the mutual information with FACS (Federation of Asian Chemical Societies) are still satisfactory.

The 17th General Assembly was held in Plovdiv/Bulgaria on 19th and 20th of June 1986. Representatives from 15 Member Societies attended the meeting, an observer from IUPAC was also present. The General Assembly by secret vote elected the following eight members of the Council: Prof. *Dilaris* (Greece), Dr. *Gow* (UK), Prof. *Majek* (CSSR), Prof. *Jommi* (Italy), Prof. *Rivail* (France), Prof. *Schamp* (Belgium), Prof. *Stanovnik* (Jugoslavia), Prof. *Zubov* (USSR). The newly elected members of the Council elected Prof. *Jommi* (Italy) for chairman.

The FECS-code of conduct, which had been endorsed by the 16th General Assembly has been adopted by the Member Societies of 7 countries. There are 4 more who are still considering whether they should adopt the code.

The joint meeting of Advisory Board and Executive Committee and the General Assembly made a statement on the Chernobyl accident to express the attitude of the FECS member societies. The 17th Meeting of the General Assembly of FECS agreed on the following text which should be used and published by every Member Society as a statement of FECS:

«The 17th General Assembly of the Federation of European Chemical Societies in regard to accidents such as in the Chernobyl Nuclear Power Station is especially concerned by the lack of clear, consistent information from various governments and the reactions by some mass media, which caused unnecessary panic among the general public. Therefore, the Federation emphasizes that scientists of all disciplines should cooperate in order to improve the reliability of the Nuclear Power Stations to eliminate any accidents that would endanger the health and lives of the people, and also establish closer relations with the governmental agencies and the mass media through their scientific and technical societies so that accurate and timely information is made available. Where appropriate, the Chemical Societies are anxious to provide their collective expertise to help in this work.»

The General Assembly discussed, inter alia the annual report of the Federation and the reports of the Working Parties. The General Assembly stressed the importance of the Working Parties providing their annual reports not later than at the end of the year. Unfortunately it hasn't been worked out yet. The Executive Committee and Advisory Board met twice in 1986 in Gent and in Plovdiv. The Council met once after the General Assembly.

The work of FECS in 1986 promoting chemistry in a wider sense helps the whole of mankind in making progress towards a better way of life for every human being in the world. FECS had to play further its role intensively to increase the standard of living by playing a major role in the achievements of pure and applied chemistry and chemical technology.

Summarized reports of the Working Parties:

1. Working Party on Professional Affairs

Membership: 16 from 14 countries; Chairman: Dr. *J. J. Salzmann*, Vice Chairman: Prof. *G. Scorrano*, Secretary: *B. A. Henman*. The Working Party met twice during the year. The main activities were:

- preparation of draft interface papers,
- finalization of the interface paper «Chemists and other professionals. A general framework paper»,
- collection of information.

2. Working Party on Chemical Education

Membership: 26 from 21 countries (plus one observer from Israel); Chairman: Dr. *U. Hofacker*, Secretary: Prof. *J. Douek*. The Working Party was active on the following areas:

- first edition of the *UNESCO International Network for Chemical Education Directory*,
- organize regional and international seminars,
- organize International Chemical Olympiads.

3. Working Party on Organometallic Chemistry

Membership: 18 from 18 countries (plus one observer); Chairman: Prof. *S. Pasykiewicz*, Secretary:

FECS sponsored conferences during 1986 too. The main activities, however, are undertaken by the working parties and the discussion groups. In 1986, apart from the eight working parties two discussion groups worked. The Federation carefully watched, that its activities did not overlap with other international societies especially of IUPAC.

The General Assembly awarded a medal of honour to Prof. Dr. *Henk van der Plas* for his merits as member of the Executive Committee and the Advisory Board for many years and as the first chairman of the Advisory Board. The General Assembly amalgamated the Executive Committee and Advisory Board for the benefit of rationalization of work and saving costs, and formed the new body of Council. The Council has been working since the 17th General Assembly in 1986. The Secretaries General and location of the General Secretariats are up to 1988: Dr. *W. Fritsche* (Gesellschaft Deutscher Chemiker) and Dr. *A. Jakabos* (Hungarian Chemical Society).

In 1986 there were 14 conferences with total of 4172 chemists attended and sponsored by FECS. One FECS conferences was held in the reported year.

Dr. A. Pietrzykowski. The Working Party have not met in 1986. The main activities were:

- preparation on the VIIth FEChem Conference on Organometallic Chemistry to be held in Toledo, 1987.

4. Working Party on Chemistry and the Environment

Membership: 16 from 15 countries; Chairman: Dr. G. S. Dickes, Secretary: N. N. The Working Party met twice in 1986. The main activities were to initiate proceedings towards the Third European Conference.

5. Working Party on History of Chemistry

Membership: 16 countries; Chairman: Prof. F. Szabadváry, Secretary: É. Vámos. The Working Party have not met in 1986. Owing to financial considerations sessions will be held biannually, the next one in March 1987 in Aachen. In 1986 there was no anniversary recommended for international commemoration by the Working Party. For anniversaries to be internationally commemorated in 1987 and 1988 the Working Party has set up its suggestion.

6. Working Party on Analytical Chemistry

Membership: 31 societies from 23 countries (plus 5 observers); Chairman: Prof. E. Pungor, Secretary: Prof. R. Kellner. The Working Party met once in 1986. The main activities were:

- Euroanalysis V. Conference,
- Euroanalysis VI. Conference,
- five sponsored or/and supported events.

7. Working Party on Food Chemistry

Membership: 19 societies; Chairman: Dr. P. B. Czedik-Eysenberg, Secretary: Dr. W. Pfannhauser. The Working Party met once in 1986. The main activities were:

- exchange of experience,
- harmonisation of analytical methods,
- strengthening the image of food chemists.

8. Discussion Group Chemistry for Developing Countries

Membership: 8 countries. The main activities were:

- to coordinate the information about Chemical Societies in the Developing Countries,
- collect information and prominent chemists visiting Europe or Developing Countries,
- distribute a calendar of events to Chemical Societies in Developing Countries.

It is advisable to held a meeting among the members of the Discussion Group to prepare the further activity.

FECS Meetings

Fourteen meetings were organized in 1986. A total of 4172 persons participated at the meetings.

FECS Information on Societies

The next «yellow book» has appeared in 1986, published by the Hungarian Chemical Society.

Relations with Other Bodies

The Executive Secretary of IUPAC, Dr. Williams attended the General Assembly. The relations between the two bodies are good. - The FECS NGO status in Cat. B in UNESCO will remain and Société Française de Chimie paid the membership dues of fFr. 500.— for 1986. - The FACS and FECS will promote more interaction and cooperation and might be a joint Eurasia Conference in 1988.

Calendar of Events

The calendar of events was circulated by Gesellschaft Deutscher Chemiker from time to time.

Á. Jakabos

Veronika Humbel

Frau Humbel studierte Chemie an der Universität Basel (Diplom 1973). Seit 1974 arbeitet sie an der EMPA in St. Gallen als Stellvertreterin des Vorstehers der Abteilung Drucktechnik. Seit Januar 1986 ist sie als wissenschaftliche Expertin des Direktors der EMPA tätig.



Neu in den SchV-Vorstand gewählt: V. Humbel.

Dr. Erwin Marti

Herr Marti studierte Physikalische Chemie an der Universität Basel bei Prof. W. Kuhn. 1966-68 war er an der University of Berkeley bei Prof. H. S. Johnston tätig und trat 1968 in die Physikabteilung der damaligen Firma J. R. Geigy ein. Dr. Marti bearbeitet innerhalb der Zentralen Funktion Forschung der Ciba-Geigy AG Themen aus Forschung und Umwelt. Er war 1975 einer der Gründer der Schweizerischen Gesellschaft für Thermoanalytik und Kalometrie (STK) und ist seit 1979 deren Präsident.

Mitteilungen des Schweizerischen Chemiker-Verbandes (SchV)

Protokoll der 68. Generalversammlung des Schweizerischen Chemiker-Verbandes

Freitag, 27. März 1987, 12.30 Uhr, im Schulungszentrum der Schweizerischen Mobiliarversicherung in Bern.

Vorsitz: Prof. Dr. Hanspeter Pfander, Vizepräsident des Schweizerischen Chemiker-Verbandes.

Der Vorsitzende begrüsst die zahlreich erschienenen Teilnehmer der diesjährigen Generalversammlung. Die Einladung wurde statutengemäss verschickt. Änderungen der Traktandenliste werden keine gewünscht, die Geschäfte gelangen somit programmgemäss zur Behandlung.

1. Das Protokoll des 67. Generalversammlung vom 4. April 1986 in Wädenswil (siehe CHIMIA 40 (1986), Nr. 6, 224) wird genehmigt und Herrn P. Koller verdankt.

2. Der Jahresbericht des Präsidenten (siehe CHIMIA 41 (1987), Nr. 1-2, 43) wird diskussionslos genehmigt.

Prof. Pfander gibt einen kurzen Rückblick auf die wichtigsten Tätigkeiten im vergangenen Geschäftsjahr. Der Vorstand wurde reorganisiert, um den Ressorts eine grössere Selbständigkeit zu geben, und eine Geschäftsleitung bestehend aus Präsident, Vizepräsident, Finanzchef und Aktuar wurde für die Erledigung der allgemeinen Verbandsangelegenheiten ernannt.

Öffentlichkeitsarbeit war und wird auch in Zukunft weiterhin ein Anliegen sein, dem der Verband vermehrt Beachtung widmen will.

Der Verband zählt zur Zeit ca. 1200 Mitglieder. Der im Berichtsjahr verstorbenen, im Präsidialbericht erwähnten Mitglieder wird ehrend gedacht.

Der Vorsitzende dankt auch im Namen des Vorstandes Frau B. Köchli für die ausgezeichnete Organisation der Wintertagung und Generalversammlung sowie der wissenschaftlichen Symposien, Frau E. Bruderer und Frau U. Port für die geleisteten Sekretariatsdienste und Herrn P. Kurz für die ordnungsgemäss Führung und Kontrolle der Verbandsrechnung. Dank wird ferner auch all jenen ausgesprochen, deren Name nie erwähnt wird, ohne deren wertvolle Mitarbeit der Verband jedoch nicht bestehen könnte.

3. Kassa- und Revisorenbericht

Nach kurzer Erläuterung durch den Vorsitzenden und Beantwortung einer Anfrage über die Zusammensetzung der Kosten für Wintertagung und Generalversammlung wird der Revisorenbericht verlesen. Die mit der Einladung vorgelegte Jahresrechnung 1986 wird, unter Verdankung an den Quästor B. Zigerlig und P. Kurz, von der Versammlung einstimmig genehmigt; beiden Herren wird Décharge erteilt.

4. Ausserordentliche Wahlen

Der Vorstand, der zur Zeit 11 Mitglieder zählt, ist für die Bewältigung aller heutigen Aufgaben unterbesetzt, insbesondere da weder Dr. H. P. Stauffer noch Dr. P. Rhyner ersetzt wurden. Im Berichtsjahr wurde versucht, durch organisatorische Massnahmen die Situation zu überbrücken. Neue Aufgaben sind jedoch dazugekommen und Ressorts sind zu verstärken und neu zu organisieren, so unter anderem die Mitgliederbetreuung, das Mutationswesen sowie die Ressorts Wissenschaftliche und Technische Weiterbildung.

Der Vorstand schlägt aus diesen Gründen zwei Kandidaten zur Wahl vor:



Neu in dem SchV-Vorstand gewählt: E. Marti.

Da sich keine Gegenkandidaten melden, werden Frau Humbel und Dr. Marti einstimmig und mit Akklamation gewählt.

Der Vorsitzende gratuliert den beiden zur Wahl und dankt ihnen, dass sie sich für ein Amt zur Verfügung gestellt haben.

5./6. Budget 1987 und Mitgliederbeiträge

Die letzte Beitragserhöhung erfolgte 1981. Eine Erhöhung stand bereits in den letzten Jahren zur Diskussion. Einige der Gründe, die den Vorstand nun zwingen, diese unpopuläre Massnahme der Versammlung vorzuschlagen, sind:

- Aufstockung des Wilhelm-Buser-Fonds. Aus diesem Fonds finanziert der Verband die Preise an verdiente Wissenschaftler und Techniker.
- Die früheren Sekretariate von Herrn Dünkelberg und Herrn Burri wurden aufgehoben. Die Sekretariatsarbeiten werden heute ehrenamtlich durchgeführt. Die Belastung der Mitarbeiter hat aber das erträgliche Mass erreicht, weshalb andere Lösungen gefunden werden müssen.
- Das Mutationswesen bedarf einer Umstrukturierung, wobei auf die Unterstützung durch elektronische Hilfsmittel nicht mehr verzichtet werden kann.

Der Vorstand schlägt deshalb der Versammlung folgende Erhöhung der Mitgliederbeiträge zur Annahme vor:

Ordentliche Mitglieder	von Fr. 60.– auf Fr. 80.–
Seniorenmitglieder	Fr. 25.– (unverändert)
Seniorenmitglieder (ohne CHIMIA)	Fr. 15.– (unverändert)
Studentenmitglieder	Fr. 25.– (unverändert)
Firmenmitglieder	von Fr. 150.– auf Fr. 200.–

Ein Mitglied bemerkt, dass in der Ertragsrechnung ein sehr hoher Aufwand für die CHIMIA ausgewiesen wird, und meint dazu, dass es nicht Sache einer Ständesorganisation sei, eine Zeitschrift zu finanzieren, die hauptsächlich Forschungsbeiträge publiziert, welche ohnehin nur von einem kleinen Kreis gelesen würden.

Der Vorsitzende erklärt, dass ein Zweck des Verbandes die Herausgabe der Fachzeitschrift CHIMIA ist, was auch in den Statuten des Verbandes verankert ist. Man kann über die Struktur der Zeitschrift diskutieren. Der Vorstand ist jedoch der Auffassung, dass die CHIMIA eine echte Ergänzung zu den anderen Fachzeitschriften sei. Die CHIMIA wird überdies auch von anderen Chemischen Fachgesellschaften als Mitteilungsorgan benutzt und wird international referiert.

Ein Seniorsmitglied äussert die Meinung, dass nicht nur die noch im Berufsleben stehenden Mitglieder die Erhöhung tragen sollten, und stellt den Antrag, dass auch die Beiträge der Seniorsmitglieder im Verhältnis dazu erhöht werden und zwar wie folgt: Seniorsmitglied mit CHIMIA von Fr. 25.– auf Fr. 35.–, Seniorsmitglied ohne CHIMIA von Fr. 15.– auf Fr. 20.–

Dem Antrag wird stattgegeben.

Die von der Versammlung mit einer Gegenstimme angenommenen Mitgliederbeiträge für 1987 lauten wie folgt:

Ordentliche Mitglieder	Fr. 80.–
Studentenmitglieder	Fr. 25.–
Firmenmitglieder	Fr. 200.–
Seniorsmitglieder	Fr. 35.–
Seniorsmitglieder (ohne CHIMIA)	Fr. 20.–

Der Antrag eines Mitglieds, die «Seniorsmitgliedschaft» in den Statuten zu definieren, wird dahingehend beantwortet, dass in den Statuten Art. 12, Abs. 4 bereits folgender Wortlaut enthalten ist: «Ordentliche Mitglieder, welche altershalber ihre Berufstätigkeit als Chemiker aufgegeben haben . . .»

Das mit der Jahresrechnung 1986 versandte Budget für 1987 basiert auf den alten Mitgliederbeiträgen, so dass nun nicht mehr mit einem Mehraufwand, sondern mit einem Ertrag gerechnet werden kann. Das vorliegende Budget wird mit einer Gegenstimme von der Versammlung genehmigt.

7. Statutenrevision

Die Statuten des Chemiker-Verbandes werden zur Zeit überarbeitet, und eine revidierte und aktualisierte Fassung wird der Versammlung 1988 zur Annahme vorgelegt.

8. Wissenschaftliches Programm, Ausblick

Folgende Symposien/Seminare sind in den nächsten Jahren vorgesehen oder geplant:

- 10./11. September 1987: 9th International Macromolecular Symposium «Polymer Blends» in Interlaken
- 20.–23. Oktober 1987: 10. ILMAC in Basel
- 1988: Technisches Seminar «Produktion und Marketing»
- 1989: 5th International Seminar on «Modern Synthetic Methods»

9. Preisverleihungen

Prof. Dr. Dieter Seebach überreicht den Preis des Schweizerischen Chemiker-Verbandes an Dr. Thomas Bally für seine Beiträge zur Methodik der Matrixisolierung instabiler Species. Dr. Bally ist Oberassistent und Lehrbeauftragter für Physikalisch-organische Chemie an der Universität de Fribourg.



Ausgezeichnet mit dem Preis des Schweizerischen Chemiker-Verbandes 1986: T. Bally.

Thomas Bally wurde 1948 in Genf geboren. 1968 nahm er das Studium der Chemie in Basel auf und diplomierte 1973. 1977 promovierte er mit einer Dissertation auf dem Gebiet der Quantenchemie bei Prof. E. Heilbronner und Prof. E. Haselbach. Danach war er zwei Jahre als Postdoc am Massachusetts Institute of Technology und an der University of Texas tätig. Seit 1981 ist er in Fribourg und arbeitet zur Zeit an seiner Habilitationsschrift.

Der Schweizerische Chemiker-Verband prämiert seit 1981 hervorragende praktische Diplomarbeiten aus Chemieabteilungen der Ingenieurschulen. Der zu diesem Zweck vom Vorstand – in Erinnerung an unseren verstorbenen Ehrenpräsidenten und HTL-Dozenten Dr. Max Lüthi – geschaffene Preis ergänzt somit den SchV-Preis für Forschungsarbeiten. Erstmals kann in diesem Jahr die Maximalzahl von drei Auszeichnungen vergeben werden. Die Preisträger sind: Peter Aeschlimann (HTL Muttenz), Daniel Claret (HTL Fribourg) und Markus Friedli (HTL Burgdorf).

Peter Aeschlimann absolvierte eine Laborantenlehre bei Hoffmann-La Roche in Basel. Anschliessend begann er das Chemiestudium an der HTL

Muttenz, das er 1986 mit der Diplomarbeit «Dampf/Flüssig-Gleichgewicht des Systems Ethylacetat/Essigsäure» abschloss. Dabei bearbeitete er komplizierte thermodynamische Modelle, d.h. Phasengleichgewichte, sowohl theoretisch als auch unter Berücksichtigung der realen Verhältnisse im Experiment.

Daniel Claret studierte nach Abschluss der Berufslehre als Chemielaborant bei Ciba-Geigy in Monthey an der HTL Fribourg. In seiner Diplomarbeit «Photolyse éclair et réactions photochimiques» beschreibt er den Bau sowie die Erprobung eines «Flash-Photolysis»-Geräts, dessen Funktionstüchtigkeit und Wirtschaftlichkeit anhand kinetischer Untersuchungen einer Reaktion von Benzophenon nachgewiesen wurden. Die Applikation mathematischer Methoden, die Erarbeitung und der Einsatz eines entsprechenden Computerprogramms sowie die Automation des Geräts waren weitere Schritte zur Bewältigung der Aufgabe.

Markus Friedli absolvierte seine Lehre am Institut für Anorganische, Analytische und Physikalische Chemie der Universität Bern, um anschliessend das Studium an der HTL Burgdorf aufzunehmen, welches er 1986 mit dem Diplom abschloss. Seine Arbeit behandelte das Thema «Synthese und Charakterisierung von Tetrakis(tri-n-butylphosphin)nickel(0) unter Inertgasatmosphäre». Solche Koordinationsverbindungen sind sehr O₂-empfindlich, reagieren aber auch mit als Schutzgas verwendetem N₂ und dissoziieren leicht. Da die Isolierung enorm schwierig ist und bei der Synthese mit Phosphinen Sicherheitsaspekte zu beachten sind, ging es auch darum, geeignete Techniken zu erarbeiten und für das Praktikum handhabbar zu machen.

10. Verschiedenes

Da das Wort von keiner Seite verlangt wird, schliesst der Vorsitzende die 68. Generalversammlung um 13.20 Uhr mit dem Dank an alle Anwesenden für ihre Aufmerksamkeit und das zahlreiche Erscheinen.

Urs Girard

Die ordentliche Generalversammlung fand auch in diesem Jahr im Rahmen der Wintertagung des Schweizerischen Chemiker-Verbandes statt. Das Tagesthema «Online-Datenbanken» hatte überraschend viele Mitglieder und Gäste nach Bern gelockt, wo sie im zweck-



P. Aeschlimann, D. Claret und M. Friedli erhalten die Dr.-Max-Lüthi-Auszeichnung aus der Hand von U. Girard (rechts).

mässig und elegant eingerichteten Schulungszentrum der Schweizerischen Mobiliar-Versicherungsgesellschaft nahe dem Bahnhof gastfreundlich begrüsst wurden. Nach Eröffnungsworten des SchV-Vizepräsidenten *H. Pfander* stellte als «Hausherr» *E. Fankhauser*, Direktor der Schweizerischen Mobiliar, das traditionsreiche Versicherungsunternehmen kurz vor. Anschliessend skizzierte der Verwaltungsratspräsident von Radio-Schweiz AG, *R. Gullotti*, die Entwicklung und die vielfältigen Aktivitäten dieses auf den Gebieten Informationsdienste, Telekommunikation und Flugsicherung tätigen Unternehmens.



Am Rednerpult (von oben nach unten): *H. Pfander*, *E. Fankhauser*, *R. Gullotti*.



Interessante Vorträge ...



Angeregte Diskussionen ...

Der Schweizerische Chemiker-Verband trauert um den Hinschied seines Präsidenten

Leo M. Scheck

der am 13. Mai 1987 im Alter von 50 Jahren nach einem Herzversagen plötzlich gestorben ist.

Er war seit 1959 Mitglied des Chemiker-Verbandes. 1971 wurde er in den Vorstand, 1982 zum Vizepräsidenten und 1986 zum Präsidenten gewählt.

Seiner Persönlichkeit und seinem selbstlosen Wirken werden alle Kollegen dankbar ein ehrendes Andenken bewahren.

Ein Nachruf wird im Juni-Heft der CHIMIA veröffentlicht.

Was ein moderner «Informations-Supermarkt» dem Chemiker in der Industrie oder an der Hochschule zu bieten vermag, wurde in vier Vorträgen angedeutet. Die Referate von *R. Henrich* (Radio-Schweiz AG, Bern): Wie entsteht eine Literaturlatenbank?, *Dr. K. Sørensen* (Institut für Biochemie und Molekularbiologie der Universität Bern): Chemical Abstracts Online, *Dr. C. Laragné* (Zentrale Forschung Ciba-Geigy AG, Basel): Struktursuche in Chemical Abstracts, *H. Ochser* (Radio-Schweiz AG, Bern): Online-Informationssysteme DATA-STAR, heute und morgen (vgl. CHIMIA 41 (1987) 132) wurden durch praktische Vorführungen «live» am Terminal ergänzt. In Fragen und Antworten von Diskussionsbeiträgen bekundete sich das lebhafteste Interesse an den Möglichkeiten neuer Informationssysteme.

Nach dem gemeinsamen Mittagessen stand eine Besichtigung der Radio-Schweiz AG auf dem Programm, wobei die Eindrücke vom Vormittag vertieft werden konnten.

Markt: Apparate, Chemikalien und Dienstleistungen

Waters Chromatographie mit neuem Domizil

Neuerdings werden sämtliche Produkte der Waters Chromatographie, einer Division von Millipore, durch die Millipore AG in Kloten vertrieben. Die Division Waters Chromatographie ist verantwortlich für den gesamten Bereich Hochleistungs-Flüssigchromatographie; die Produktpalette reicht von HPLC-, ILC- und GPC-Geräten über Zubehör bis zu Chemikalien für die Analyse und Isolierung im analytischen, präparativen und Prozess-Maßstab.

Zusammen mit Millipore Membrantechnologie und Milligen DNA/Peptidtechnologie ist Millipore heute in der Lage, umfassende Problemlösungen in der Separationstechnik für praktisch alle Anwendungen anzubieten.

► Millipore AG, Steinackerstrasse 11, Postfach, CH-8302 Kloten, Tel.: (01) 814 13 63, Telex: 56 067.

Leserdienst 51

Polymetron seit Ende April in Mönchaltorf

Die Polymetron AG, Hombrechtikon, befindet sich in einer starken Wachstumsphase. Das dadurch entstehende Platzproblem wird durch Umzug in eine Liegenschaft in Mönchaltorf gelöst. Zusätzliche Forschungseinrichtungen werden der Entwicklung neuer Technologien in der chemischen Mess- und Analysetechnik dienen.

Die Zellweger-Gruppe intensiviert ihre Aktivität auf dem zukunftssträchtigen Gebiet der Betriebssicherheit und Umweltüberwachung. Mönchaltorf wird zum Sitz der Leitung des neugegründeten Produktbereichs «Sicherheit und Umwelt», welcher neben der Polymetron AG (Flüssigkeitsanalysen) auch die Sieger Ltd in Poole, England (Gaswarnsysteme) sowie einige ausländische Verkaufsgesellschaften umfasst.

► Polymetron AG, Isenrietstrasse 20, CH-8617 Mönchaltorf, Tel.: (01) 949 11 11, Telex: 828 538.

Leserdienst 52

Infrarot-Fourier-Spektrometer Modell 1720 von Perkin-Elmer

Das Modell 1720 ist die neueste und zugleich die einfachste Ausführung der erfolgreichen FT-IR-Spektrometer der Serie 1700. Sein Optik-System basiert auf dem revolutionären Michelson-Interferometer der Serie 1700, das von Messung zu Messung und über lange Zeiträume eine ausserordentlich hohe Reproduzierbarkeit aufweist. Dies ist für die quantitative Genauigkeit wichtig und reduziert die Notwendigkeit der ständigen Aktualisierung des Rauschsignals. Der grösste Teil der Optik ist geschützt und versiegelt. Dies erübrigt Spülvorgänge und ergibt Zeitersparnisse, so dass das Modell 1720 in Fabrikationsbetrieben so zuverlässig ist wie im Laboratorium.

Das Modell 1720 hat eine unvergleichliche Leistungsfähigkeit. Das Standard-Instrument überstreicht bei ausgezeichnetem Nutz-Rauschsignal-Verhältnis einen Frequenzbereich von 7200 bis 370 cm^{-1} . Das Auflösungsvermögen kann von 2 bis 62 cm^{-1} variiert werden. Zudem ist eine Ausbauversion mit einem Auflösungsvermögen von 0 bis 0.5 cm^{-1} erhältlich.

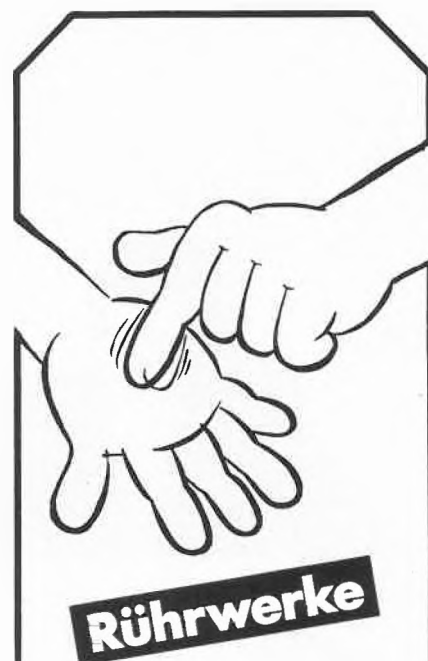
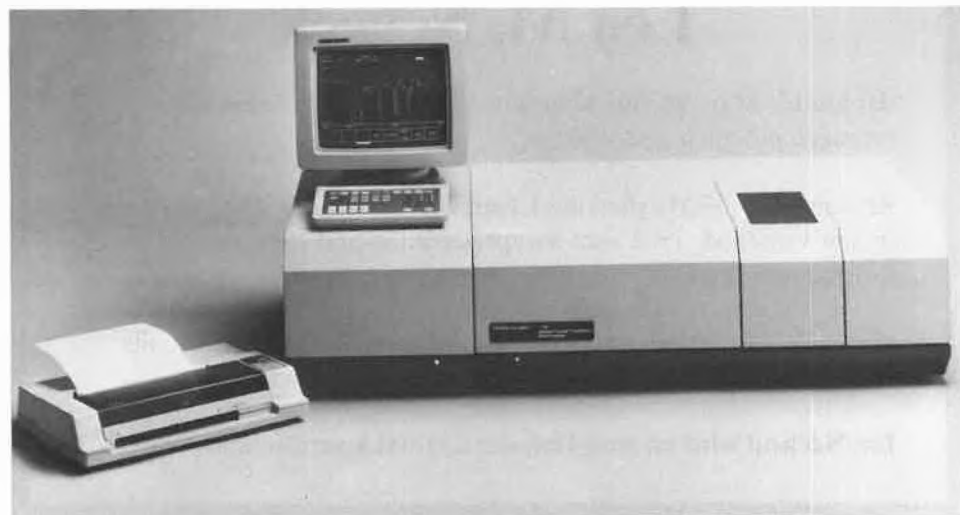
Um maximale Empfindlichkeit zu erreichen, kann mit dem Standard-DTGS-Detektor gleichzeitig ein gekühlter MCT-Detektor montiert und software-mässig gewählt werden. Mit einer Auswahl von fünf Registrierungsgeschwindigkeiten können die Messbedingungen mit jedem Detektor optimiert werden, so dass die Messzeit in jedem Fall minimiert wird.

Ein 32-bit-Prozessor gewährleistet eine schnelle und effiziente Signal- und Datenverarbeitung. Die Steuerung des Instruments und die Datenhandhabung erfolgt durch die Datenstation des Spektrometers 1720. Diese ist mit einer hochauflösenden Bildschirmleinheit, mit einer Tastatur und mit menu-orientierter Software ausgerüstet, so dass seine Vielseitigkeit mit Bedienungsfreundlichkeit kombiniert wird. Eine Auswahl von Farb- oder Thermodrucken liefert Papierkopien in Spitzenqualität. Für die Speicherung der Daten ist ein doppeltes Diskettenlaufwerk verfügbar.

Das Modell 1720 ist bezüglich Optik-Konfiguration, Sampling-Zubehör und Datenverarbeitung ausbaubar.

► Perkin-Elmer AG, Kohlrainstrasse 10, CH-8700 Küsnacht, Tel.: (01) 913 31 11, Telex: 53970.

Leserdienst 53



Wir bieten Know-how.

Wir beraten Sie bei der Auswahl und Auslegung der geeigneten Rührwerke.

Wir produzieren serienmässig leistungsfähige Rührwerke.

Darüber hinaus haben wir uns zur Aufgabe gemacht, Rührwerke nach den jeweiligen spezifischen Anforderungen und Einsatzbedingungen zu konstruieren.

Wir bieten Rührwerke für alle Anwendungsbereiche.

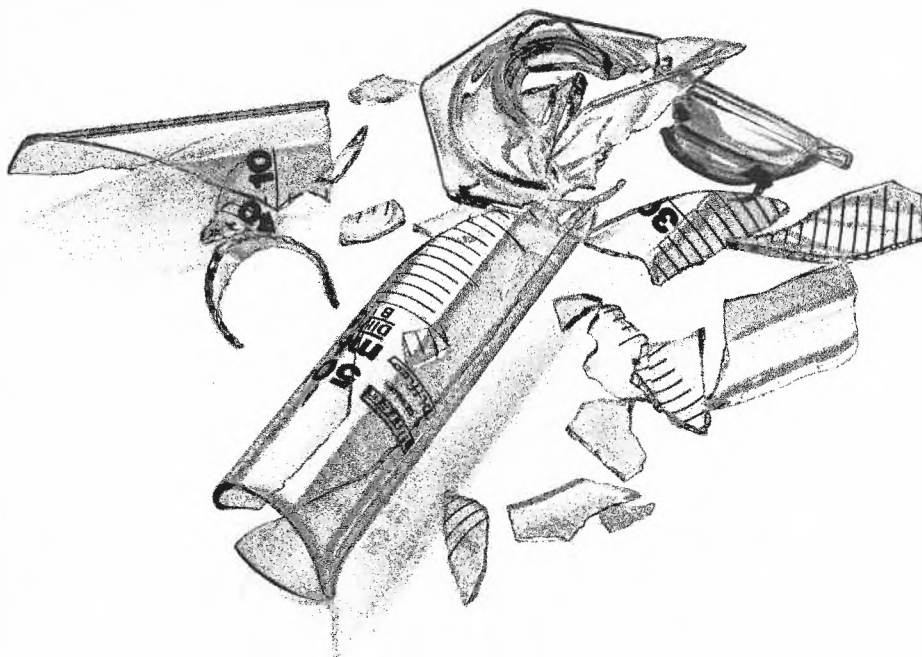
Bitte senden Sie uns Ihre Unterlagen:

Absender:

ALOWAG 
 AG

4153 Reinach, Duggingerstr. 2
 Tel. 061 76 66 36, Telex 967 066

SCHERBEN BRINGEN UNS IN FAHRT.



Manchmal sind es gerade die alltäglichen, unscheinbaren Hilfsmittel, die dringend benötigt werden. Darum führen wir ein grosses Lager an allgemeinen Laborbedarfs-Artikeln. Und sorgen mit dem schnellen ABS-Lieferservice dafür, dass Sie nicht lange auf Ersatz warten müssen. Denn Scherben bringen uns in Fahrt.

Das ABS-Verkaufsprogramm orientiert sich an den Grundsätzen von Qualität und Wirtschaftlichkeit. Es wird ergänzt durch grosszügige Serviceleistungen, prompte Lieferbereitschaft und anwendungsbezogene Kundenberatung.

4002 **Basel** Postfach, Münchensteinerstr. 87, Telefon 061 50 50 80, Telex 963 073.

8953 **Dietikon** Postfach, Rüchligstrasse 20, Telefon 01 741 14 44, Telex 825 254.

1227 **Carouge-Genève**, 16 rue des Moraines, Téléphone 022 42 32 00, Télex 429 863.

ABS AUER BITTMANN SOULIÉ AG



Bringt Qualität ins Labor

Leserdienst Nr. 24

«Peak-feine» Proteine

Probleme der HPLC-Trennung von Proteinen an herkömmlichen Phasen wie niedrige Kapazität und kurze Lebensdauer, Instabilität, niedrige Flussrate, hoher Säulendruck oder geringe Selektivität werden an den exakt definierten Phasen BAKERBOND Wide-Pore oft gegenstandslos; damit gefüllte Fertigsäulen besorgen Proteintrennungen schnell und «peak-fein».



Die Kapazität beträgt 100–200 mg Proteine pro Gramm Eigengewicht. 1000 Betriebsstunden und mehr bei voller Leistung sind die Regel. 300 Å Porenweite hat der stabile Träger Silicagel, an dessen polymerbeschichteter Oberfläche HI-Propyl- und Ionenaustauscher-Liganden stabil gebunden sind. RP-Phasen sind kovalent gebunden und «endcapped». Matrixeffekte werden dadurch ausgeschlossen. Mit hoher Flussrate (1–5 mL/min) und niedrigem Säulendruck (15–70 bar) durchläuft die Probe schonend die Säule. Die hohe Selektivität bewirkt optimale Trennungen in kurzer Zeit. Dabei werden mehr als 97% der Probenmenge und der biologischen Aktivität wiedergefunden.

Die Phasen lassen sich rasch re-equilibrieren und regenerieren. Die chemisch und biologisch inerten Phasen sind mikrobunempfindlich und verträglich mit allen Arten von flüssigen Phasen im pH-Bereich 2–10. Wegen der gleichen chemischen Oberflächenstruktur aller Korngrössen (5, 15, 40 µm) ist die stufenlose Übersetzung von der Methodenentwicklung bis zum Produktionsprozess problemlos. BAKERBOND Wide-Pore gibt es als analytische und präparative HPLC-Fertigsäule sowie als loses Material.

► P. H. Stehelin & Cie. AG, Spalentorweg 62, CH-4003 Basel, Tel.: (061) 23 39 24, Telex: 62317 phst ch.

Leserdienst 54

pH-Meter mit Pfiiff: FFS

Im neuen tragbaren Digital-pH-Meter mit automatischer Temperatur-Kompensation sind Mikroprozessortechnologie und einfachste Handhabung vereint. Durch das «Free Flowing System» (FFS) und den eingebauten Elektrolyt-Dispenser sind Fehlerquellen aufgrund von Verunreinigungen des Diaphragmas ausgeschlossen. Die Elektrode ist im Gegensatz zu konventionellen Elektroden auch nach längerem Nichtgebrauch in Sekundenschnelle messbereit. Das durchdacht gestaltete Display informiert klar und übersichtlich über die verschiedenen Messbedingungen. Das kaum handgrosse pH-Meter bietet überall dort, wo genaueste pH-Messungen ohne grossen Arbeitsaufwand erforderlich sind, eine einfache und kompromisslose Lösung zu einem günstigen Preis.

► Kontron Instruments AG, Bernerstrasse Süd 169, CH-8010 Zürich, Tel.: (01) 43541 11, Telex: 822191.

Leserdienst 55

Moderne Magnetrührer

Die Firma Moarat KG, Eisenbach/BRD, stellt ein komplettes Magnetrührer-Programm vor. Hier wurde ein Konzept verwirklicht, bei dem höchste Ansprüche an eine präzise und robuste Mechanik mit bestechendem Design kombiniert sind.

Das Programm umfasst preiswerte, leistungsstarke Magnetrührer ohne Heizung mit konstanter oder regelbarer Drehzahl wie die Typen M 10 und M 20/1 oder den Typ M d20/1L mit beleuchtbarer Opalglas-Auflageplatte zur besseren Betrachtung von chemischen Reaktionsabläufen.

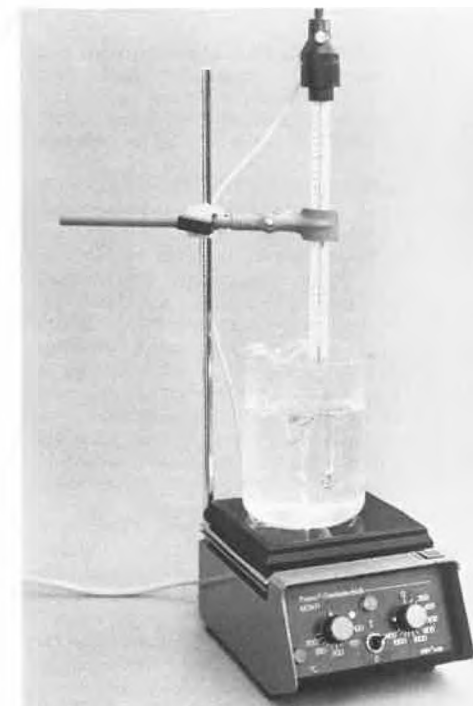
Die heizbaren Modelle der Typen M 21/1, M 22/1, M 23/1 und M 24/1 sind mit einer Heizplatte aus temperatur- und chemikalienbeständiger Glaskeramik ausgerüstet. Diese garantiert eine optimale Planaufgabe auch nach härtesten Temperaturschocks. Eine genaue Temperaturregelung mit minimalen Temperaturschwankungen bis zu einer maximalen Oberflächentemperatur von 350 °C ist bei allen Modellen gewährleistet.

Zusätzliche Ausrüstungen sind:

- Anschlussbuchse für Sicherheitskontaktthermometer;
- einschaltbare automatische Drehsinnwendevorrichtung (ca. alle 10 s);
- elektronisch geregelte Drehzahleinstellung – dadurch konstante Rühreigenschaften, auch bei sich ändernder Viskosität der Medien.

► Vertrieb durch: Ingtec AG Rheinfelden, Postfach 50, CH-4310 Rheinfelden, Tel.: (061) 87 23 23.

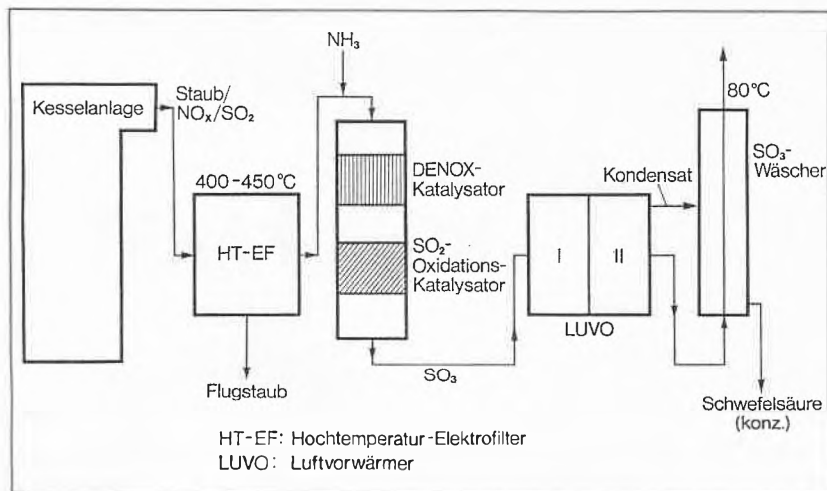
Leserdienst 56



Simultane Abscheidung von Stickstoffoxiden und Schwefeldioxid aus Rauchgasen

Mit dem Desonox-Verfahren, das von der Degussa AG konzipiert und zusammen mit den Stadtwerken Münster sowie den Firmen Lentjes, Düsseldorf, und Lurgi, Frankfurt am Main, entwickelt wurde, gelingt die gleichzeitige Abscheidung von NO_x und SO₂ aus Rauchgasen. Das wesentliche Merkmal dieses Verfahrens ist die Kombination eines Katalysators zur selektiven Reduktion von NO_x durch NH₃ mit einem Katalysator zur Umwandlung von SO₂ in SO₃. Das entstehende Schwefeltrioxid wird als wiederverwendbare Schwefelsäure abgeschieden.

Bei dem vom Bundesministerium für Forschung und Technologie geförderten Verfahren werden die Rauchgase nach Verlassen des Kessels zunächst bei ca. 450 °C entstaubt. Dann strömen sie in den Desonox-Reaktor, der beide Katalysatoren enthält. Direkt vor dem Eintritt in den Reaktor wird dem Rauchgas die für die selektive Stickstoffoxid-Reduktion erforderliche Menge Ammoniak beigemischt. Im oberen Teil des Katalysatorgehäuses (siehe schematische Abbildung) befindet sich der «Entstickungskatalysator», ein neuentwickelter Zeolithkatalysator. Unmittelbar danach folgt der Oxidationskatalysator, an dem SO₂ mit im Rauchgas vorhandenen Sauerstoff zu SO₃ reagiert. Überschüssiges Ammoniak wird gleichzeitig zu Stickoxid oxidiert, so dass ein «Ammoniakschlupf» nicht auftritt. Beide Katalysatoren sind als Beschichtungskatalysatoren ausgeführt und besitzen Wabenstruktur. In



der nachgeschalteten Schwefelsäureabscheidung gewinnt man Schwefelsäure mit über 70 Gew.-%. Salzsäure und Flusssäure können gleichzeitig gesondert abgeschieden werden.

Die Abscheidegrade für Stickstoffoxide und Schwefeldioxid betragen ca. 90%. Im Gegensatz zu Anlagen herkömmlicher Technologie enthält beim Desonox-Verfahren das den Kamin verlassende Abgas keinerlei Restmengen von Staub und Ammoniak. Durch den

vergleichsweise geringen Platzbedarf einer Desonox-Anlage eignet sich das Verfahren besonders für die Nachrüstung von Altanlagen mit beengten Platzverhältnissen.

► Degussa AG, Postfach 11 05 33, D-6000 Frankfurt am Main 11, Tel.: (069) 218 28 60, Telex: 2627-6997467.

Leserdienst 57

AminoQuant: Ein Hochleistungs-Aminosäuren-Analysator

AminoQuant ist ein Aminosäuren-Analysator mit gewährleistetesten Spezifikationen für die automatische Analyse von 16 primären und sekundären Aminosäuren aus Protein- bzw. Peptidhydrolysaten.

Der AminoQuant basiert auf dem mit chemischen und chromatographischen Methoden erweiterten Flüssigkeitschromatographen HP 1090 Serie M. Mit diesem Analysator will Hewlett-Packard dem Chemiker eine komplette Lösung für die genaue und empfindliche Analyse von Aminosäuren zur Verfügung stellen. Der Lieferumfang des AminoQuants umfasst: das Gerät, die Trennsäule, die erforderlichen Reagentien und die Methode.

Aufgrund des hohen Qualitätsstandards der einzelnen Komponenten des AminoQuant-Pakets kann der Hersteller die wichtigsten Analysen-Spezifikationen wie Nachweisgrenze und Elutionsreihenfolge garantieren. Diese Spezifikationen werden bei der Installation verifiziert.

Die automatische Vorsäulen-Derivatisierung der primären und der sekundären Aminosäuren besteht aus zwei verschiedenen Reaktionen, die durch das automatische Einspritzsystem bei jeder Analyse ausgeführt werden. Die primären Aminosäuren werden mit einer Mischung aus ortho-Phthaldialdehyd (OPA) und 3-Mercaptopropionsäure umgesetzt. Für die Derivatisierung der sekundären Aminosäuren wird 9-Fluorenylmethyl-chloroformiat (FMOC) benutzt. Im Anschluss an die Reaktion werden die Derivate automatisch in die speziell für die Aminosäurenbestimmung entwickelte Säule eingespritzt, getrennt identifiziert und quantifiziert. Verglichen mit herkömmlichen Aminosäuren-Analysatoren und den bekannten HPLC-Methoden bietet der AminoQuant wesentliche Verbesserungen in bezug auf Genauigkeit, Präzision und Empfindlichkeit. Die Präzision des neuen Gerätes zeigt sich darin, dass bei Messungen an 10 Picomol der spezifizierten Aminosäuren eine typische relative Standardabweichung von weniger als 2% erreicht wird.

Die neue Produktbroschüre für den AminoQuant zeigt die Analyseergebnisse für die Aminosäurezusammensetzung von Rinderserumalbumin. Die überdurchschnittliche Empfindlichkeit des neuen Gerätes

ergibt – bei Einspritzungen von nur 10 Picomol – ein Signal-Rausch-Verhältnis von mindestens 10:1.

Der AminoQuant ermittelt und protokolliert die Ergebnisse automatisch, so dass aufwendige Rechenoperationen entfallen. Berichtsmässig erfasst werden unter anderem Aminosäuremenge, Anzahl der Aminosäuren pro Mol Protein/Peptid, das zu erwartende Molekulargewicht und der Aminosäuregehalt der Probe in Prozent.

Der AminoQuant ist lieferbar mit Diodenarray- oder Fluoreszenzdetektor, welche sich bezüglich der damit erreichbaren Empfindlichkeit unterscheiden.

► Hewlett-Packard (Schweiz) AG, Abteilung Analytik, Allmend 2, CH-8967 Widen, Tel.: (057) 31 21 11, Telex: 828 010.

Leserdienst 58



Labordiagnosen schneller und sicherer mit Mikropartikeln

«Dynospheres», kugelige Polymerpartikeln einheitlicher Grösse, eignen sich gut als Vielzweck-Träger für Antikörper bei der In-vitro-Diagnose. Ihre Vorzüge liegen im schnellen Testablauf, ihrer hohen Stabilität, der Fähigkeit zu kovalenter Bindung (zwischen Partikeloberfläche und Antikörper) und der geringen Unspezifität der Antigen-Antikörper-Reaktion (AAR).

Damit dürften die Dynospheres zu einem wertvollen Hilfsmittel für klinische Laboratorien und für Hersteller von Diagnostik-Testsätzen werden.

Der rasche Verlauf der AAR rührt – wie der norwegische Dynospheres-Hersteller Dyno Particles A.S., Lilleström, erläutert – von der unablässigen schnellen Bewegung der Mikropartikeln in der Suspension her. Dies fördere den Kontakt zwischen Antigenen und Antikörpern. Bei einem typischen Testfall (vgl. *Clin. Chem.* 31 (1985) 54), in welchem Dynospheres als feste Phase benutzt wurden, stellte sich vollständige Antigen-Antikörper-Bindung bereits nach 10 Minuten ein. Die Vergleichsreaktion auf Mikrotiterplatten, einer sehr häufig verwendeten festen Phase, war dagegen erst nach 24 Stunden vollständig abgelaufen.

Die grosse spezifische Oberfläche, die vielen Antikörper-Molekülen Platz bietet, verleiht dem aus Dynospheres gebildeten Träger hohe Kapazität. Die Unspezifität der AAR ist gering.

Die polymeren Partikeln – Bezeichnung: Dynospheres® CA-031-A – sind für eine kovalente Bindung präaktiviert. Das heisst: Durch Besetzung mit Antikörpern kommt es zwischen diesen und den Partikeln zu einer stabilen chemischen Bindung. Nach der Anlagerung an die glatte Teilchenoberfläche ändert sich die Aktivität der Antikörper nicht.

Kovalent an Dynospheres gebundene Antikörper sind auch nach zweijähriger Lagerung bei +4°C noch annähernd voll zur AAR fähig. An eine Trägerfläche adsorbierte Antikörper dagegen büssen in der gleichen Zeit 30 bis 50 Prozent ihrer Reaktionsfähigkeit ein. Der Aktivitätsgrad der Partikeln ist von Batch zu Batch der gleiche.

Als allgemeine Festphasen-Träger eignen sich die Partikeln für eine Reihe diagnostischer Tests (RIA, EIA, FIA etc.). Mit ihrem hohen Grössengleichmass – Variationskoeffizient maximal 5 Prozent – sind die Partikeln wie geschaffen für immunologische Tests, die Filtration erfordern, wie auch für Agglutinations-Versuche und Tests auf der Grundlage der Teilchenauszählung. Die im Bild gezeigten 2-Liter-Flaschen mit Trä-

gerflüssigkeit enthalten jeweils mehr als 10^{13} (10000 Milliarden) Dynospheres – genug für mindestens 200000 Tests.

► Milan Analytica AG, Le Milan 70, CH-1634 La Roche, Tel.: (037) 33 27 51, Telex: 942694 mila ch.

Leserdienst 59



Für Konstrukteure und Planer: Ein Sensoren-Auswahlbuch

Das Buch (über 250 Seiten) «The Specifiers Guide to Sensors and Switches» von Honeywell fasst in übersichtlicher Form das grosse Gebiet der Sensoren zusammen. Es ist für Konstrukteure, Planer, Entwicklungsingenieure und Produktdesigner eine echte Hilfe bei der Auswahl und Spezifikation von Produkten. Vom mechanischen Schalter bis zu den modernen Sensoren, z. B. Ultraschallgeräten, ist alles aufgeführt, was in diese Bereiche gehört. Anwendungsbeispiele, Kennzahlen, Tabellen, Terminologien, Funktionsbeschreibungen usw. finden sich darin, ebenso wie Photos und Konstruktionszeichnungen, z.T. als Schnittbilder ausgeführt.

Das Buch vermittelt einen sehr ausführlichen Überblick über das riesige Feld der Sensorik und gehört deshalb auch in die Bibliotheken von Schulen und Instituten.

► Honeywell AG, Dolderstrasse 16, CH-8030 Zürich, Tel.: (01) 256 81 11, Telex: 816420.

Leserdienst 60



Voll integrierte TGA/FT-IR-Kopplung

Bio-Rad's Digilab Division stellt die erste voll integrierte Kopplung zwischen thermo-gravimetrischer Analyse und FT-IR-Spektroskopie vor.

Der FT-IR-spektroskopische Nachweis der gasförmigen Substanzen, die bei der Thermogravimetrie freigesetzt werden, liefert neue wertvolle Informationen über die reinen TGA-Daten hinaus. Digilab liefert die TGA/FT-IR-Kopplung in verschiedenen Ausbaustufen: Von einer einfachen Version, die in den Probenraum eines FT-IR-Spektrometers montiert wird, bis zu einem voll integrierten, computerkontrollierten System. In dieser Ausbaustufe steuert das Datensystem 3200 FT-IR nicht nur das Infrarotspektrometer, sondern es kontrolliert auch direkt die Thermogravime-

trie-Einheit. Dadurch werden sowohl die TGA- als auch die FT-IR-Daten auf einem Datensystem koordiniert und zusammengefasst. So lassen sich die spektralen Informationen mit der Zeitskala, mit der Temperaturskala und mit dem beobachteten Gewichtsverlust korrelieren.

Besonders nützlich ist die TGA/FT-IR-Software durch die Möglichkeit, die IR-Absorption in fünf Frequenzfenstern als Funktion der Zeit auszugeben. Dadurch kann das Auftreten bestimmter funktioneller Gruppen oder spezifischer Gase verfolgt werden. Die IR-Spektren der freigesetzten Stoffe ebenso wie die IR-Chromatogramme werden in Echtzeit während des TGA/FT-IR-Experiments dargestellt. Die exzellente Nachweisempfindlichkeit erlaubt selbst die Detektion von nur in Spuren freigesetzten Komponenten.

Anwendung findet die TGA/FT-IR-Kopplung in vielen wichtigen Feldern, vor allem der Polymeruntersuchung sowie der Katalyse. Nur auf diese Weise ist es möglich, Informationen über die chemischen Prozesse während des TGA-Experimentes zu erhalten. Auch wenn gleichzeitig mehrere Produkte freigesetzt werden, können die IR-Spektren dieser gasförmigen Komponenten oft nebeneinander identifiziert werden. So lassen sich Methan, Ethan, Alkene, Diene, Benzol, Toluol, Xylol etc. problemlos auch in Gemischen identifizieren.

► Bio-Rad Laboratories GmbH, Digilab Division, Kaiserswerther Strasse 207, D-4000 Düsseldorf 30.

Leserdienst 61





Reinigung organischer Zwischenprodukte durch fraktionierende Kristallisation

Eine Mehrzweckanlage zum Reinigen von Feinchemikalien mit Schmelzpunkten bis 170°C hat jetzt der Bereich «Organische Produkte» der UCB in Ostende, Belgien, in Betrieb genommen. Die vollautomatische, von einem Computer gesteuerte Anlage arbeitet nach dem Prinzip der fraktionierenden Schmelzkristallisation.

Die Reinheit der in der Anlage gewonnenen Produkte kann bei voller Durchsatzleistung annähernd

100% erreichen, und dies bei überdurchschnittlichen Ausbeuten. UCB hat nun die Möglichkeit, auch höchste Ansprüche an die Produktreinheit kurzfristig zu erfüllen. Diese Anforderung wird für hochwertige Produkte von den Abnehmern immer häufiger gestellt.

Lieferant der Technologie, der Hauptapparate, des Basic Engineerings und der Computersoftware ist Sulzer.

► Gebrüder Sulzer AG, CH-8401 Winterthur, Tel.: (052) 814070, Telex: 89606011.

Leserdienst 62

Achsensteuerung BICOSYN II

Eine Achsensteuerung der Superlative für hochdynamische Antriebsprobleme: Die neue BICOSYN II, basierend auf 32-bit-Transputern, ist für Applikationen im Grenzbereich der heute vorstellbaren Geschwindigkeits/Präzisionsrelation konzipiert.

BICOSYN II in Stichworten:

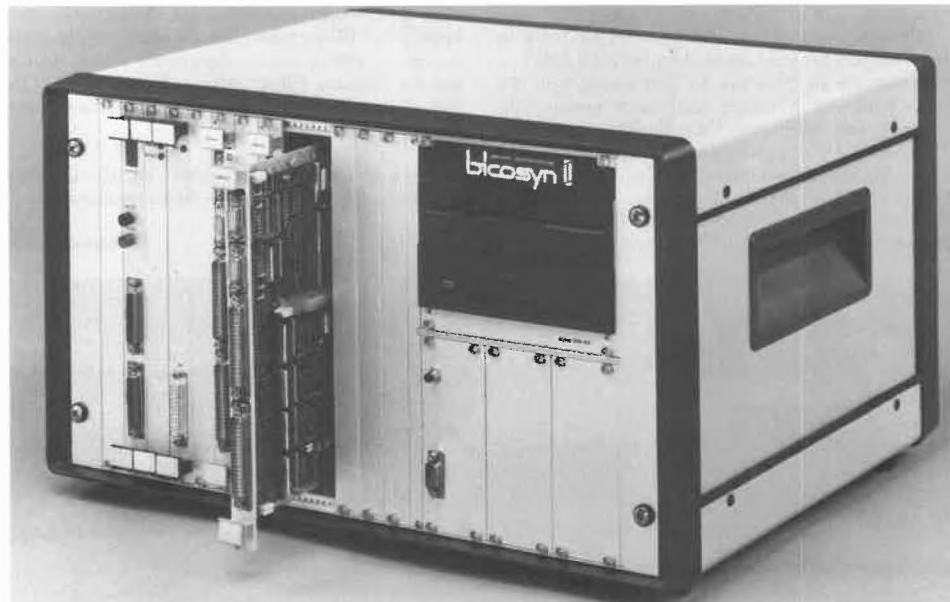
- ausbaubar in Schritten von 2 Achsen auf maximal 16 Achsen;
- maximal 8 Achsen interpolierbar (diverse Interpolationsarten);
- automatische Ermittlung des optimalen Weg/Zeit-Verhaltens;
- maximale Verfahrgeschwindigkeit 200 m/m bei 0.01 mm Auflösung;
- Verfahrenweg über Stützpunkte frei programmierbar;
- Doppeleuropasformat oder Einbauversion;
- Standardschnittstellen (PC, VME, RS 422, RS 232);

- online programmierbar: Rampenformen, Regelalgorithmen, Softwarelimits, Spielkompensation, Spindelfehlerkompensation, Drehrichtungen, Interrupts, Maschinenparameter etc.;
- grosse Rechenkapazität für Applikationssoftware;
- pro Achse 8 frei programmierbare digitale Ein- und Ausgänge;
- galvanische Trennung von digitalen und analogen Ein- und Ausgängen;
- umfangreiche Selbstdiagnosen.

Anwendungen dieser Achsensteuerung vor allem im Bereich der hochpräzisen: Test- und Prüfeinrichtungen, Montage- und Bestückungsautomaten, Werkzeugmaschinen, Mehrachsensteuerungen.

► Bircher AG, Systemtechnik, CH-8222 Beringen, Tel.: (053) 71221, Telex: 897091.

Leserdienst 63



High-Tech und schöne Form: Design-Auszeichnungen für Vakuumpumpen und -messgeräte

Die Vakuum-Pumpe «Sogevac 580», die zwei Helium-Leckdetektoren der Baureihe «Ultratest» sowie die Messröhre «Thermovac» sind in den Wettbewerben «Design 87» des international anerkannten Design-Centers Stuttgart und der Ausschreibung «Die gute Industrieform – if 1987» der Hannover Messe AG für ihre besonders gelungene Produktgestaltung ausgezeichnet worden. Erste Plätze konnten auch in der «Design-Auswahl 1987» des Haus Industrieform Essen in den Produktgruppen «Maschinen-, Komponenten- und Anlagentechnik» und «Mess- und Prüftechnik» erreicht werden. Die prämierten Erzeugnisse wurden auf der Hannover-Messe Industrie vom 1. bis 8. April 1987 der Öffentlichkeit vorgestellt. Sie machen augenfällig, dass es durchaus gelingt, hochtechnisierte Produkte zum Nutzen des Käufers und Anwenders mit Funktionalität, sicherer Handhabung und ästhetischen Ansprüchen zu verbinden.

Als Auswahlkriterien, die unter dem Überbegriff «Gute Industrieform» zusammengefasst werden können, kamen Produktmerkmale wie hohe Gebrauchstauglichkeit und einwandfreies Funktionieren, Sicherheit auch bei flüchtigem oder unachtsamem Gebrauch, lange Lebensdauer und Umweltfreundlichkeit hinsichtlich Energie- und Ressourcen-schonender Produktion sowie entsprechendem Gebrauch zur Geltung. Neben diesen sicherlich ausschlaggebenden Kriterien für den praktischen Nutzen wurde besonderer Wert auf die produktspezifische, eigenständige Gestaltungsqualität gelegt. Hierbei spielt auch die passende Eingliederung des Produktes in seine spätere Umgebung durch angemessene Form- und Farbgebung eine Rolle.

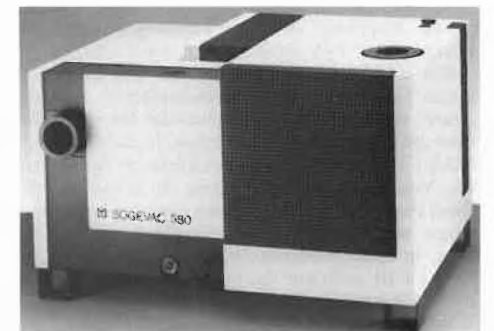
Zum Absaugen, Entgasen und Entlüften wird die kompakte Drehschieberpumpe «Sogevac 580» angeboten. Die Pumpe erzeugt ein «Grobvakuum», wie es in Vakuumgiess-, Trocken- oder Destillationsanlagen oder in anderen Bereichen der Chemie und Verpackungsindustrie benötigt wird.

Der tragbare Leckdetektor «Ultratest UL 100» und die etwas grössere fahrbare Version «Ultratest UL 500» werden als Servicegeräte für die Lecksuche bzw. die Dichtheitsprüfung bei Vakuum-Glüh-, Löt- und Schweißanlagen oder bei Anlagen zur Halbleiterherstellung, der Weltraumsimulation oder für Chemieanlagen eingesetzt. Die Geräte sind für den Betrieb mit einer abnehmbaren Einknopf-Bedienung ausgestattet.

Die Messröhre «Thermovac» dient dem Messen von Prozessdrücken im Bereich von 1000 mbar bis 10⁻³ mbar.

► Leybold-Heraeus GmbH, Zentralstab Öffentlichkeitsarbeit, Bonner Strasse 498, D-5000 Köln 15, Tel.: (0221) 347-1557, Telex: 888481-0 lh d.

Leserdienst 64



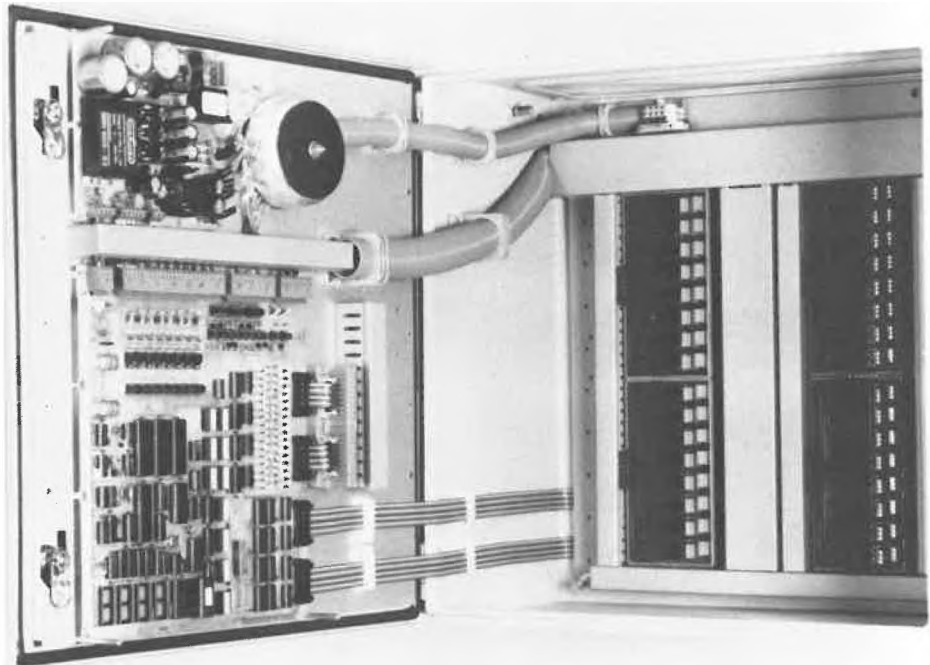
Komplexe Dosierprobleme wirtschaftlich lösen

Das neue mikroprozessorgesteuerte Dosier- und Überwachungssystem Philips PR 1583 wurde speziell für Dosieraufgaben mittlerer bis hoher Komplexität entwickelt. Beispiele sind die Herstellung von Vielkomponentenprodukten in der Chemie, der Nahrungs- und Futtermittelindustrie sowie im Baustoffsektor. Besondere Anforderungen an den Wartenraum werden nicht gestellt. Das PR 1583 ist in ein staubgeschütztes Gehäuse für die Wandmontage eingebaut. Die Verfügbarkeit einer geprüften Standardsoftware erlaubt es dem Anwender, die Anlage sofort nach ihrer Installation für die Produktion einzusetzen.

Mit dem System können bis zu 64 Komponenten dosiert werden. Diese lassen sich 4 Wägestellen frei zuordnen. Das bedeutet, dass entweder bis zu vier Produktionslinien gleichzeitig und unabhängig voneinander betrieben werden können, oder dass sich alle vier Wägestellen für ein Rezept benutzen lassen.

Im Rezeptspeicher von maximal 48K (Standard 26K) können ca. 200 Rezepte zu jeweils 20 Zeilen abgelegt werden, eine Batteriepufferung des RAM-Speichers verhindert die Löschung der Rezepte bei Netzausfall. Alle Eingänge und die seriellen Schnittstellen für Peripheriegeräte sind zur Erhöhung der Zuverlässigkeit optogekoppelt.

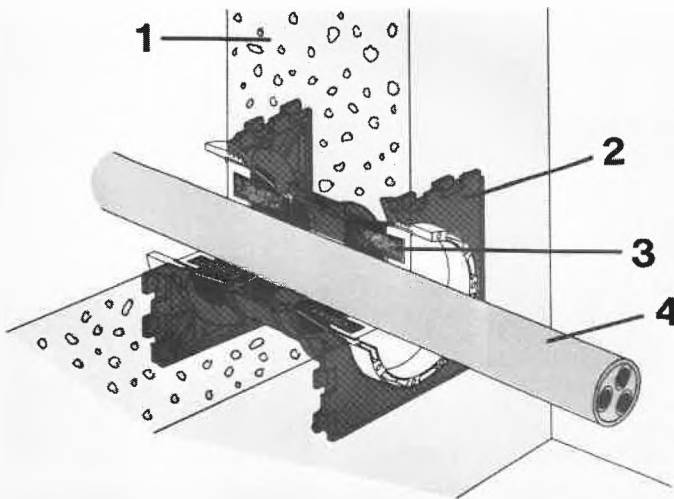
Das vollständige Dosier- und Überwachungssystem besteht normalerweise aus vier Systemkomponenten:



dem PR 1583, einem Vielfach-Wägetransmitter, einem Videoterminal und einem Matrixdrucker.

► Philips AG, Postfach, CH-8027 Zürich, Tel.: (01) 488 22 11, Telex: 815780 11 phil.ch.

Leserdienst 65



Sicherheitsschott gegen Brand, Explosion, Rauch und Wasser: 1 Mauerwerk, 2 «Dichtpackung» (Dichtkörper), 3 Einsatz mit Kabelkühlmittel, 4 Kabel oder Rohr.

Bauwerke sicher abgeschottet

Für Bauwerke, bei denen ein besonderer Schutz gegen Brand, Explosion und Rauch sowie gegen Wasser notwendig ist, hat die Firma Hauff Technik, Herbrechtingen, ein Sicherheitsschott entwickelt. Kernstück dieses Schotts sind kabelführende Einsätze aus einer Brandschutzmasse auf Basis eines Spezial-Kautschuks der Bayer AG. Das gas- und wasserdichte sowie intumeszierende Material (Intumeszenz = Aufblähung bei Wärmeeinwirkung) bildet im Brandfall eine flammabweisende Schutzschicht und verhindert somit den Durchtritt des Feuers in andere Räume.

Das Schott besteht aus einer «Dichtpackung», die bündig in der Verschalung einbetoniert wird, und verschiedenen Einsätzen. Mit diesen können alle gebräuchlichen Kabel einfach oder mehrfach geschottet durch Betonwände geführt werden. Bei wachsender Druckbeanspruchung passt sich das Schott diesem Druck durch einen Kautschuk-Einsatz automatisch und praktisch unbegrenzt an. Hieraus ergibt sich ein hoher Schutz gegen Explosion. Die Teile sind beständig gegen Witterung sowie gegen viele Säuren, Laugen und Benzin.

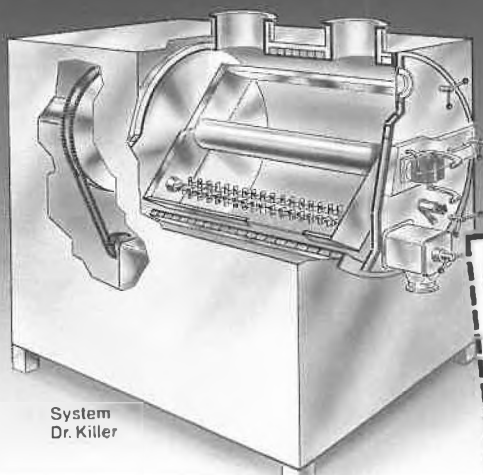
► Bayer (Schweiz) AG, Grubenstrasse 6, Postfach, CH-8045 Zürich, Tel.: (01) 465 81 11.

Leserdienst 66

Leserdienst Nr. 25

Trocknen – Mischen – Granulieren mit einer Anlage

**Wirtschaftlich
Reinigungsfreundlich
Universell einsetzbar
Umweltfreundlich**



System Dr. Killer

Info-Coupon
Ihre Mehrzweck-Anlage interessiert mich.
Senden Sie mir ausführliche Unterlagen.

Name/Vorname _____

Firma _____

Adresse _____

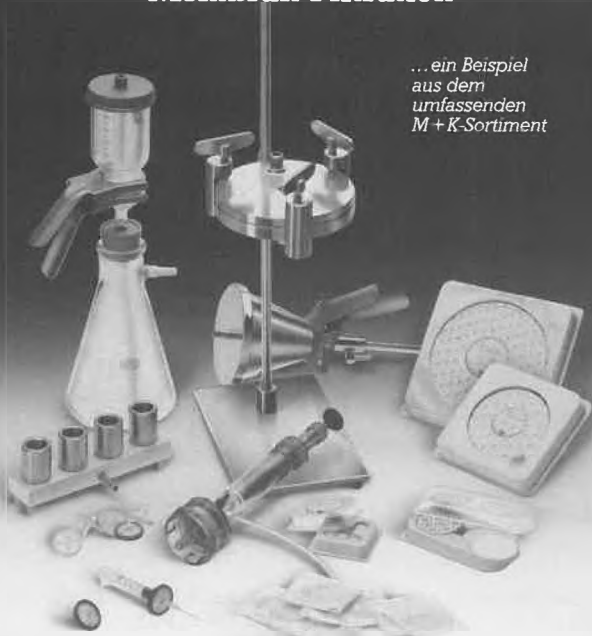
Pl. Z. Ort _____

CH-Riniker AG, Maschinen- und Apparatebau
5102 Ruppertswil, Telefon (064) 470 170

Riniker
SWITZERLAND

SCHLEICHER & SCHUELL

Membran-Filtration



... ein Beispiel
aus dem
umfassenden
M + K-Sortiment

Beratung und Verkauf durch

MÜLLER + KREMPPEL AG

8180 Bülach Schützenmattstr.
Telefon 01-8603387

1162 St-Prex Rue de la Verrerie
Téléphone 021 762241

Leserdienst Nr. 26

Routine-Mikroskope «Axioskop» für hohe Ansprüche

Hervorragende Optik, Kompaktheit und konsequente Ergonomie hat Carl Zeiss, Oberkochen, in einen neuen Mikroskoptyp für die tägliche Arbeit im Laboratorium «gepackt»: Die Mikroskopreihe «Axioskop» schlägt eine Brücke zwischen Routine und Forschung.

Im vergangenen Jahr brachte das Unternehmen völlig neu entwickelte Forschungsmikroskope – die «Pyramiden von Zeiss» – auf den Markt, welche zu neuen Maßstäben in der Lichtmikroskopie führten.

Die Routinemikroskope «Axioskop» bieten nun die wesentlichen Vorzüge der Modelle «Axioplan» und «Axiophot» in einem kompakten Laborgerät. Die verschiedenen Modelle zeigen bereits äusserlich, dass sie nach dem Konzept der «Pyramiden» konstruiert wurden. Das unverwechselbare Design des Stativs gibt den Mikroskopen hohe mechanische und thermische Stabilität. Die SI-(System-/Integration) Bauweise wurde übernommen, so dass sich im parallelen Strahlengang zwischen Objektiv und Tubuslinse beliebig Komponenten wie Vergrößerungswechsler, Filter oder Analytoren einfügen lassen. Bildqualität, Sehfeld und Einblickhöhe bleiben dabei völlig unverändert. Durch die SI-Bauweise ist der Wechsel zwischen unterschiedlichen Beobachtungsverfahren jederzeit schnell und einfach durchführbar.

Wie die übrigen Varianten der «Pyramiden von Zeiss» sind auch die Mikroskope «Axioskop» bis ins Detail ergonomisch gestaltet. Alle Bedienelemente sind so angebracht, dass man auch über lange Zeit ermüdungsfrei mikroskopieren kann.

Die hervorragende Abbildungsqualität der Mikroskope «Axioplan» und «Axiophot» basiert auf der neu berechneten ICS-(Infinity Color-corrected System) Optik. Auch sie wurde für die neuen «Axioskop»-Modelle übernommen. Die Sehfeldzahl 20 berücksichtigt hier die besonderen Anforderungen der Routinearbeit.

Neben den Objektiv-Typen «Plan-Neofluar» und «Planapochromat» werden zur Baureihe «Axioskop» zusätzlich «Achromat»-Objektive angeboten. Diese astigmatismusfreien, achromatischen Objektive sind gleichermaßen für Beobachtung und Dokumentation geeignet. Sie sind für den Einsatz in Biologie, Mikrobiologie und in der medizinischen Routine konzipiert und werden besonders preisgünstig angeboten.

Für das biomedizinische und das materialwissenschaftliche Laboratorium stehen damit Instrumente einer neuen Leistungsklasse zur Verfügung.

► Carl Zeiss, Postfach 1369/1380, D-7082 Oberkochen, Tel.: (07364) 20-0, Telex: 7 1375155.

Leserdienst 68



Software Engineering crée une Entreprise Suisse à Genève

Software Engineering vient d'annoncer la création d'une entreprise suisse, la S.E.E. Software Engineering S.A., à Genève. Cette nouvelle société a pour but de fournir des services traditionnels de conseil en informatique sur les données et les techniques de logiciel de la quatrième génération aux grandes multinationales, aux banques et aux organisations internationales et gouvernementales en Suisse et Europe. Les techniques de la quatrième génération de logiciel rendent possible la réalisation d'économies importantes de temps et d'argent en ce qui concerne le développement des applications informatiques, répondant ainsi mieux aux besoins évolutifs de la clientèle que ne le permettaient les méthodes traditionnelles. Cette société sera le siège européen pour toutes les activités de vente ou de conseil pour le marché, en pleine expansion, des bases de données de textes et documents. Selon M. Roger Dickinson, président du groupe des sociétés Software Engineering, «les systèmes de gestion des bases de données de textes et documents sont en pleine croissance sur le marché suisse et européen. La gestion des données d'expériences cliniques par des entreprises pharmaceutiques, la gestion des données sur l'établissement des réfugiés par l'ONU ou le traitement des données par de grandes entreprises sont des exemples d'applications typiques. Les systèmes de bases de données de textes et documents se sont vite intégrés dans le travail quotidien de ces entreprises, mais il existe peu de produits ou de sociétés qui peuvent les aider à déterminer leurs besoins, à bâtir des applications, ou à fournir un appui suivi. La S.E.E. Software Engineering a été créé pour offrir tous ces services aux clients actuels et futurs.»

Software Engineering est le seul concessionnaire en Europe de INQUIRE (marque déposée) de Infodata Systems Inc., le leader des systèmes de bases de données de textes et documents. Software Engineering dispose de bureaux à La Haye et à Bruxelles, ainsi que de représentants de vente à Londres et à Munich.

► Jane Kitson, Software Engineering Benelux Inc., Treubstraat 1, NL-2288 EG Rijswijk, Tel.: (070) 90 76 83

Leserdienst 67

EDITORIAL

Der Lagergrossbrand in Schweizerhalle hat das Vertrauen der Bevölkerung in die Chemische Industrie erschüttert. «Zuvielisation», war an Basler Wänden zu lesen, und «Schafft die Chemiemultis ab». Seither haben sich die Emotionen wieder etwas gelegt. Landesweit sind die Sicherheitskonzepte überprüft und Massnahmen zum verbesserten Schutz von Mensch und Umwelt eingeleitet worden.

Nun gibt es aber keine industrielle Tätigkeit ohne Risiko. Welche Risiken sind noch zumutbar? Wenn es nicht gelänge, einen Konsens über das zu akzeptierende Risiko mit einem überwiegenden Teil der Bevölkerung und mit den Behörden zu erreichen, wäre kein Raum mehr für die Chemische Industrie in Basel.

Ein Beispiel für die Interessenkonflikte zwischen verschiedenen Auffassungen von Umweltschutz ist der geplante Bau eines Sondermüllverbrennungsofens im Werk Klybeck der Ciba-Geigy AG. Auch wenn alle Chemiefirmen – und nicht allein sie – sich im eigenen Interesse bemühen, Produktionsabfälle schon an der Quelle zu vermindern, häufen sich in der Schweiz pro Jahr ca. 300 000 Tonnen Sondermüll an. Da helfen Proklamationen und Appelle zu umweltschonenderem Verhalten wenig: bevor wir die Probleme von morgen und übermorgen lösen, müssen wir erst die von gestern und heute bewältigen. Aus Erfahrung, nicht zuletzt aus der erfolgreichen Vernichtung der Seveso-Abfälle, wissen wir, dass Verbrennung bei hohen Temperaturen in Kombination mit sorgfältiger Abgasreinigung ein sicheres und rationelles Verfahren der Entsorgung von Sondermüll ist. Mit dem Bundesamt für Umweltschutz sind wir einig, dass solche Verbrennungsöfen dort errichtet werden sollten, wo am meisten Abfälle entstehen, um Gefahren aus deren Transport und Lagerung zu vermeiden. Im Falle Klybeck ergibt sich daraus eine Nachbarschaft von Ofen und Wohnquartieren. Zwar sind die Emissionen dieses «unheimlichen Nachbars» garantiert geringer als die einer normalen Energiezentrale, in der fossile Brennstoffe verheizt werden. Dennoch werden leidenschaftliche Widerstände gegen den Bau des Ofens rege. Mit dem Wohlstand wächst auch das Interesse der Bevölkerung an Schutz vor Belästigungen und vor potentiellen Risiken, soweit sie nicht selbst gewählt sind. Geradezu selbstverständlich erscheinen sichere Arbeitsplätze in einer florierenden Wirtschaft.

Gelegentlich taucht die Idee auf, man könne «schmutzige» Tätigkeiten wie Produktion ins weniger sensible Ausland abschieben und sich in der Schweiz auf «saubere» Tätigkeiten wie Forschung und Verwaltung beschränken. Diese Sicht verkennt die schicksalhaften Zusammenhänge zwischen Forschung, Entwicklung, Produktion und Marketing, auch zwischen Konzernzentralen und -gesellschaften unserer multinationalen Chemieunternehmen.

Einen realistischen Blick auf die Leistungsfähigkeit einer Region vermittelt die sogenannte Exportwertschöpfung. Sie betrifft die Exporte von Gütern oder Dienstleistungen, einschliesslich der Lieferung in andere Landesteile. Diese Kennzahl betrug im Jahre 1985 für die Regio Basiliensis 8.5 Milliarden Franken, gut 40 % der totalen Wertschöpfung. Die Hälfte davon wurde von der Chemischen Industrie erarbeitet, die sich somit als der eigentliche Motor des wirtschaftlichen Wohlstands der Region erweist.



(Albert Bodmer)

Achtung

**HPLC-Anwender
reservieren sich den
8./9. Sept. 1987
für das**

**VII Schweizerische
HPLC Symposium**

**auf dem
Bürgenstock**

**KONTRON
INSTRUMENTS**

KONTRON INSTRUMENTS AG
Analytik
Bernerstrasse Süd 169
8010 Zürich
Tel. 01/435 4111

Leserdienst Nr. 21

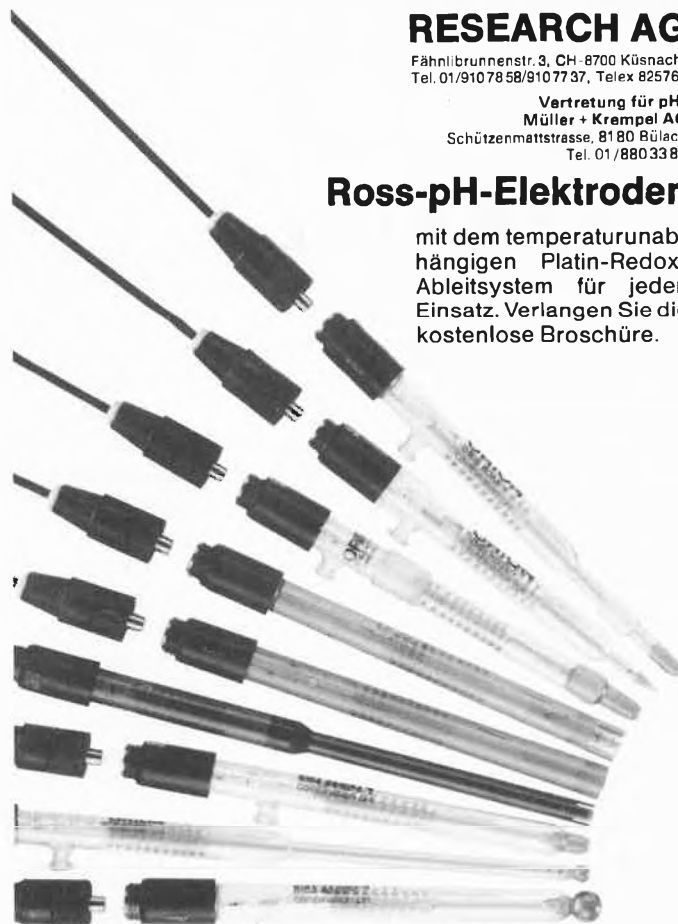
**ORION
RESEARCH AG**

Fählibrunnenstr. 3, CH-8700 Küsnacht
Tel. 01/9107858/9107737, Telex 825767

Vertretung für pH:
Müller + Krämpel AG
Schützenmattstrasse, 8180 Bülach
Tel. 01/8803387

Ross-pH-Elektroden

mit dem temperaturunabhängigen Platin-Redox-Ableitsystem für jeden Einsatz. Verlangen Sie die kostenlose Broschüre.



Leserdienst Nr. 22

assa an asse:

**Wir sind
nicht die
Grössten.**

Weil aber im Inseratengeschäft nicht Grösse, sondern persönliche Leistung zählt, engagieren sich unsere fachlich versierten Mitarbeiter erstrangig.

ASSA Schweizer Annoncen AG, 4001 Basel, Tel. 061/23 66 06

Leserdienst Nr. 23

Einführungsrede des Präsidenten der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft

SCG-Frühjahrsversammlung 1987 in Zürich:

Leopold Ruzicka Centennial Symposium

Die Frühjahrsversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft (SCG) am 20. März 1987 im Auditorium Maximum der ETH Zürich war dem grossen Forscher und Lehrer Leopold Ruzicka gewidmet, dessen Geburtstag am 13. September dieses Jahres zum hundertsten Male wiederkehrt. Die Festvorträge namhafter Wissenschaftler beim «Leopold Ruzicka Centennial Symposium» werden im folgenden zusammengefasst wiedergegeben.

This Spring Meeting 1987 is intended to commemorate *Leopold Ruzicka* who has left such a marked imprint on chemistry in Switzerland. For more than 60 years of his life, after he came to Zürich in 1912 until his death a little more than 10 years ago, he lived, worked, strove and worried for the country. Respectfully and with joy we therefore wish to remember today the great scientist and teacher, who would have celebrated his 100th birthday on September 13 of this year.

The scientific part of this unique occasion will be given by five scientists from five countries, researchers who have enriched the image of natural science by their



*Am Rednerpult:
SCG-Präsident Dr. G. Ohloff.*



Im Auditorium, erste Reihe von links: Prof. E. Lederer, Frau Lederer, Dr. R. Firmenich, Frau Ruzicka, Prof. T. Reichstein.



Im Verlaufe der Veranstaltung wurde Professor E. Lederer, ehemaliger Direktor des Instituts für Naturstoffchemie, C.N.R.S., in Gif-sur-Yvette (Frankreich) die Ehrenmitgliedschaft der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft «in Anerkennung seiner hervorragenden Verdienste um die Chemie der Naturstoffe» verliehen.



Die Schweizerische Chemische Gesellschaft hat den «Werner-Preis 1987 mit Medaille» an zwei junge Forscher verliehen: Dr. Michael Allan (links), Université de Fribourg, «für seinen hervorragenden Beitrag zur Entwicklung der Elektronenspektroskopie und ihrer Anwendung auf das Studium von angeregten Zuständen molekularer Systeme und ihrer Anionen» und Dr. Bernhard Kräutler (rechts), ETH Zürich, «in Anerkennung seiner bedeutenden Arbeiten auf dem Gebiete der Chemie des Vitamins B₁₂».

eminent contribution in the tradition and spirit of *Leopold Ruzicka*. I heartily welcome our guests and wish to thank them in the name of the board of the Swiss Chemical Society for their immediate acceptance to participate in this Symposium.

Es ist aber auch Ihr Tag, sehr verehrte, liebe *Frau Ruzicka*, die Sie den Jubilar ein langes Stück seines Lebensweges begleitet

haben. Sicherlich war es nicht immer ein einfacher Weg. Doch die Fürsorge, die Sie Ihrem Mann zuteil werden liessen, ist auch seiner näheren Umgebung zugute gekommen. Symbolisch möchte ich Ihnen mit einem Blumenstrauss allen unseren Respekt und unseren Dank ausdrücken.

Günther Ohloff

Der Forscher Leopold Ruzicka als Erfinder

Günther Ohloff

Firmenich SA, Genève

Über Leben und Werk von *Leopold Ruzicka* (Bild 1)^[1] ist bereits viel berichtet worden^[2]. Beides, untrennbar voneinander, können wir präzise nachzeichnen. Er selber hat in hohem Masse zu dieser Transparenz beigetragen. So zieht sein wissenschaftliches Werk in bewundernswerter Prägnanz auch heute noch den Leser in seinen Bann, und die faszinierende Fabulierkunst *Ruzickas* hat uns so viel von seinem facettenreichen Leben erfahren lassen.



der er 45 Jahre lang die Treue gehalten hat und für deren Wohlergehen er sich verantwortlich fühlte. Obwohl! experimentell schon lange nicht mehr tätig, erkannte er intuitiv, was brauchbar und was untauglich war, mit Lob und Tadel niemals geizend. So apostrophierte er einen etwas zu selbstbewussten Mitarbeiter coram publico als Pseudogenie, oder er kanzelte die nach seiner Ansicht zu spekulativen Konzepte als «Sonntagschemie» ab. In solchen Situationen wagte nur *Albert Eschenmoser* dem strengen Urteil des alten Herrn zu widersprechen. Auf die «Sonntagschemie» konterte er einmal mit der Frage: «Hat nicht jede originelle Idee dort ihren Ursprung?»^[3]

Aber schauen wir uns seinen Umgang mit der Industrie chronologisch an. Die persönlichen Beziehungen *Ruzickas* zur Industrie entsprangen am Anfang seiner wissenschaftlichen Karriere eher einer bitteren Notwendigkeit als dem Zufall oder gar seinem Wunsch. *Hermann Staudinger*, als Nachfolger von *Richard Willstätter* seit 1912 Professor an der ETH Zürich, kündigte seinem Assistenten *Ruzicka* alle Mit-

tel, auch jene für den Lebensunterhalt, nachdem dieser 1916 seinen Lehrer gebeten hatte, eigene wissenschaftliche Wege gehen zu dürfen. Wenn auch enttäuscht, so nahm *Ruzicka* dennoch die harte Herausforderung an. Hatte er doch zu viele eigene Ideen, die einer Verwirklichung hartrten. Die Liebe zur Naturstoffchemie, die *Ruzicka* sein Leben lang nicht verlassen hat, wurzelte in der Zusammenarbeit mit *Staudinger*. Als Forschungsthema erhielt er – noch in Karlsruhe – die Analyse des dalmatinischen Insektenpulvers, mit dem Ziel, die molekulare Basis des biologisch aktiven Prinzips der Pyrethrumblüten aufzuklären. Wenn auch später geringfügige Strukturkorrekturen für die hochaktiven Insektizide vorgenommen werden mussten, so enthielt diese bereits 1916 fertiggestellte, aber mit grosser Verspätung publizierte Arbeit für die Naturstoffchemie zwei wichtige Erkenntnisse. Der Säureanteil der Pyrethrine bestand aus einem monoterpenoiden Cyclopropanderivat, der Chrysanthemumsäure, und im Pyrethrolon wurde erstmals ein substituiertes Cyclopentanderivat entdeckt (Bild 2)^[4].

Der somit glänzende Einstieg in die Terpenechemie hat *Ruzicka* sicherlich ermutigt, bei der Riechstoff-Industrie um finanzielle Hilfe nachzusuchen. 1916 kam es zu einem Vertragsabschluss mit der deutschen Firma Haarmann und Reimer^[5]. Die Synthese des Irons, das damals nach *Friedrich Tiemann* als ein doppelbindungsisomeres Jonon angesehen wurde^[6], sollte das erste Forschungsziel sein. Das Projekt führte zu keinem Erfolg, der Zweifel an der *Tiemannschen* Iron-Formel aber blieb^[7], doch das Vertragsverhältnis löste sich bald auf.

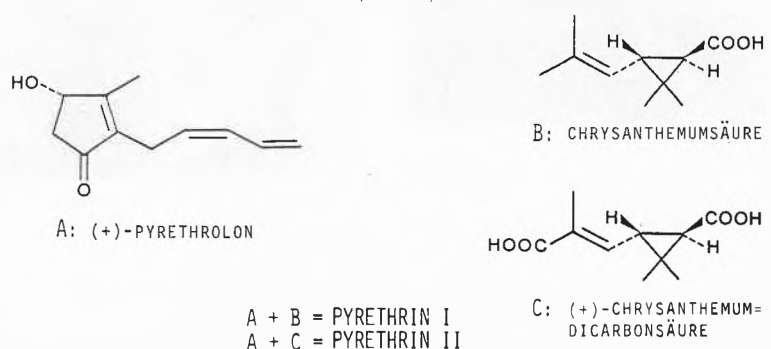
Auch der Versuch einer Chininsynthese im Auftrag der Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel, der späteren Ciba, scheiterte. Das gleiche Schicksal erfuhr die Zusammenarbeit mit einer auf dem Riechstoffgebiet tätigen Tochterfirma in Brugg. Diese endete sogar mit einem Fiasko. *Ruzicka* äusserte sich als 85jähriger dazu: «Die Rolle, die diese Episode in meinem Leben spielte, war sehr negativ»^[8].

Der erste Kontakt mit der Industrie war also ein eklatanter Misserfolg. *Ruzicka* jedoch machte das Beste daraus, er fertigte

1

Ein Aspekt seines Lebenswerks, über den ich hier berichten möchte, ist bisher kaum beleuchtet worden, nämlich *Ruzicka* als Vorbild für die industrielle Forschung, der prädestinierte Hochschullehrer als grosser Erfinder. Ich bin mir des Privilegs bewusst, während fast 15 Jahren *Ruzickas* Verhältnis zur Industrie aus unmittelbarer Nähe miterlebt zu haben. Bis kurz vor seinem Tode hat er regen Anteil an den Geschicken der Riechstoffforschung bei Firmenich in Genf genommen, einer Firma,

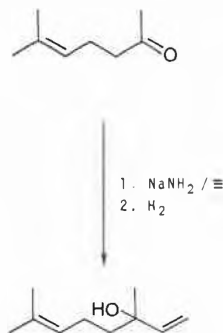
Insektentötende Stoffe I.
Über Isolierung und Konstitution des wirksamen Teiles
des dalmatinischen Insektenpulvers
von R. Staudinger und L. Ruzicka¹⁾.
(17. IV. 22)



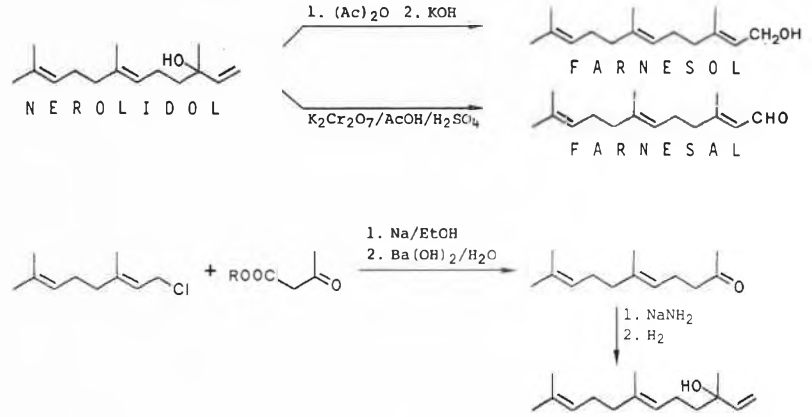
eine Habilitationsschrift an und reichte diese 1918 mit Erfolg bei der ETH Zürich ein. Seinen Terpenarbeiten fügte er als Glanzlicht die Totalsynthese des racemischen Linalools (Bild 3)^[9] hinzu, welche bis heute das Modell für dessen grosstechnische Herstellung aus dem Methylheptenon geblieben ist. Eine Photographie aus jenen Jahren (Bild 4)^[10] lässt uns die Entschlossenheit Ruzickas spüren, sich allen widrigen Umständen zu widersetzen.

1920, Ruzicka war am finanziellen Tiefpunkt seiner Karriere angelangt, erschien als rettender Engel Philippe Chuit, der 25 Jahre zuvor und gemeinsam mit Martin Naef in Genf ein Riechstoff-Unternehmen gegründet hatte. Er lud Ruzicka zu einer Zusammenarbeit ein, obwohl dieser damals auf der wissenschaftlichen Szene noch kaum Fuss gefasst hatte. Die fünf bis dahin publizierten Experimentalarbeiten werden sicherlich nicht entscheidend für den mutigen Entschluss des Genfer Unternehmens gewesen sein. Ich glaube eher, dass eine in wissenschaftlichen Kreisen bis heute weitgehend unbekannte Arbeit einen gewissen Beitrag zu diesem Engagement geleistet hat: In einem Artikel der Chemiker-Zeitung zeigte Ruzicka^[11], in welcher kurzer Zeit er sich in ein neues Arbeitsgebiet vertiefen konnte. Erstmals macht er dort Rezeptoren für die Auslösung eines

3



4



5

Geruchsreizes verantwortlich, die er «Osmoceptoren» nannte. Damit nimmt er die Vorstellung der Chemorezeption vorweg, die Linus Pauling 26 Jahre später in der berühmt gewordenen Arbeit über «Molecular Architecture and Biological Reactions» so genial entwickeln sollte^[12].

Es kam Anfang 1921 zum Abschluss eines Vertrages^[13], mit dem Ruzicka für die nachfolgenden 35 Jahre die materielle Not vergessen konnte. Und was für ihn sicherlich noch wichtiger war, er hatte in Dr. Chuit einen kompetenten Chemiker^[14] als Gesprächspartner und gleichzeitig in Frédéric Firmenich, dem kaufmännischen Direktor der damals Naef et Cie. genannten Firma, einen väterlichen Freund gefunden. Beide erkannten in dem Forscher das aussergewöhnliche Talent, das vorher niemand zu fördern gewillt war. «Es begann nun die beste und angenehmste Periode meines chemischen Lebenswerkes», schreibt Ruzicka^[8] und stellte dieses Ereignis im persönlichen Gespräch stets als einen Glücksfall dar.

Im März 1921 wurden von beiden Seiten unabhängig die Themen der Zusammenarbeit gewählt, nämlich die Strukturaufklärung von Nerolidol, des Jasmons, der Irone sowie der animalischen Riechstoffe Muskon und Zibeton^[15]. Das Nerolidol-Problem (Bild 5), vor Ruzicka schon von einer Reihe bekannter Forscher erfolglos untersucht, wurde schnell gelöst. Zunächst gelang es ihm, den tertiären Allylalkohol durch Oxidation mit Chromsäure in Farnesal umzuwandeln. Die Elementaranalyse des entsprechenden Semicarbazons (vgl. Bild 6)^[16] ermöglichte die Aufstellung der richtigen Bruttoformel. Durch Allylumlagerung zum Farnesol erwies sich Nerolidol als das Linalool der Sesquiterpenreihe^[17]. Auch die Synthese von Nerolidol verlief analog dem Weg zu Linalool, wobei das leicht zugängliche Geranylaceton als Ausgangsstoff verwendet wurde^[18]. So konnten Nerolidol und Farnesol für einen Bruchteil des Preises der aus natürlichem Material isolierten Verbindungen in die Parfümerie eingeführt werden. Wissenschaftlich handelte es sich um die ersten Totalsynthesen natürlicher Sesquiterpenverbindungen. Technisch sind sie bis heute die einzigen geblieben. Hunderte von Syn-

thesevorschlagen für etwa 30 organoleptisch interessante Sesquiterpenderivate sind seither in aller Welt publiziert worden, doch keiner davon konnte während der letzten 63 Jahre die industrielle Hürde nehmen.

6

Farnesal semicarbazon aus d. Nerolidol (a. P. 246) !!

(Mikroanalyse siehe 3f.)

N. Anal.

a) 2,134 mg: 0,286 cm³ N (12°, 741 mm) 1169
0994
7078
3192
7766

$$N = \frac{286 \cdot x}{2134} = 15,02\% N$$

b) 2,667 mg: 0,349 cm³ N (14°, 729 mm) 5428
0523
6007
4268
7847

$$N = \frac{349 \cdot x}{2667} = 14,93\% N$$

De. f. C₁₅H₂₄O · CH₃N₃

C ₁₅ H ₂₇ O · N ₃	69,3	9,7	15,16	277
	122	16	622	
	122	16	622	
	277		7802	

7

Zibeton einen so grossen O-Ring publiziert, wie man bis hierher nicht wusste. Nicht nur in der Natur, sondern auch in der Synthese beobachtet hat.

Das ist ein Erfolg aus dem Bereich der Sesquiterpene, die für den ganzen Bereich der Terpene von etwa folgendes:

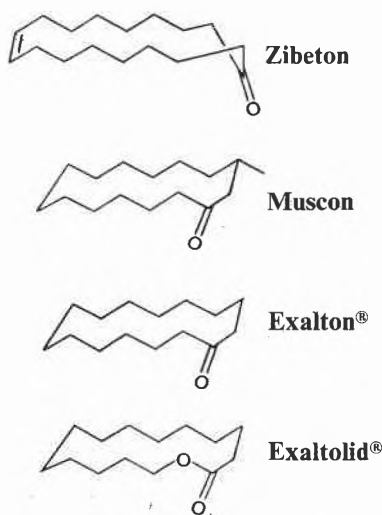
CO-C₁₅H₂₄ CO-C₁₅H₂₂

(CH₃)₆ (CH₃)₆

C-CH₃ C-CH₃

mit Ruzicka wird am Zibeton ein grosser Fortschritt erzielt. Beruht auf dem erhaltenen ersten Versuch, die Analyse aufzuheben. Ruzicka hat die Analyse gemacht.

Mit Elan stürzte sich *Ruzicka* nach dem Erfolg beim Nerolidol in seinem Einmann-Betrieb auf das Muscon und das Zibeton. Bereits im Mai 1923 meldet er nach Genf, «dass das Zibeton einen so grossen C-Ring enthält, wie man solche bisher bei Naturverbindungen noch nicht beobachtet hat» (Bild 7)^[19]. Diese Erkenntnis scheint er unmittelbar vor dem Schreiben des Briefes gewonnen zu haben, anders lässt sich wohl kaum seine nervöse Handschrift erklären. Zibeton formulierte er zunächst mit 16 Ringgliedern, um es schliesslich nach weiteren Abbauprüfungen als 9-Cyclopentadecanon charakterisieren zu können^[20]. Zwischen Entdeckung und Publikation klappte meist eine gewisse Zeitspanne, welche die Patentnahme und Kommerzialisierung eines wichtigen Produktes damals erforderte. So wurden Zibeton, Muscon^[21]



und Exalton^[22] von *Ruzicka* etwa zur gleichen Zeit bearbeitet. Synchron mit der ersten Publikation über grosse Ringe im Jahre 1926 erschien Cyclopentadecanon unter dem geschützten Namen Exalton® (Bild 8)^[23] auf dem Markt für den exorbitanten Preis von 50 000.- sFr./kg. Exaltolid®^[24], ein Folgeprodukt dieser Arbeiten, erreichte sogar das Doppelte. Der Verkaufspreis von Exalton fiel erst 1947, dann allerdings gleich um zwei Zehnerpotenzen, nachdem *Vladimir Prelog* in Zürich und *Max Stoll* in Genf unabhängig voneinan-

der die Hanseysche Acyloinkondensation zu seiner Herstellung herangezogen hatten. Selbstverständlich geschah dies unter den Auspizien und zur grossen Freude des allgegenwärtigen Meisters, sah doch *Ruzicka* nun sein «Baby» wachsen. Heute ist Exaltolid der am leichtesten zugängliche macrocyclische Moschusriechstoff. Er hat die 100-t-Menge fast erreicht, und sein Wachstum ist wegen des geschätzten Geruchs und der äusserst geringen Toxizität für alle Lebewesen noch lange nicht zu Ende.

Ruzickas Arbeiten über grosse Ringe stellten damals wissenschaftlich eine Sensation dar. Einmal wurde die Baeyersche Spannungstheorie widerlegt, zum anderen standen die negativen Versuche *Willstätters*, Cyclononan und höhergliedrige Ringverbindungen herzustellen, im Wege. *Arthur Stoll*, so berichtet *Ruzicka*^[25], hat seinen Lehrer *Willstätter* in diesem Zusammenhang gefragt, warum er nicht die Küstersche Porphinstruktur von 1917, die der heutigen Lehrbuchformel gleicht, angenommen habe. Er antwortete: «In der Küsterschen Formel ist ja ein 16gliedriger Ring enthalten, das können wir dem *Baeyer* doch nicht antun.» Das Schmunzeln *Ruzickas* mag man sich vorstellen – Tabus in der Chemie existierten für ihn nicht.

Die enormen Erfolge, die *Ruzicka* mit seinen Untersuchungen errang, scheinen auf seine Dienstherren keinen besonderen Eindruck gemacht zu haben. Er wurde zwar 1923 zum Titular-Professor an der Eidgenössischen Technischen Hochschule ernannt, doch mehr als vier Stative durfte er in seinem Kellerlaboratorium auch weiterhin nicht aufstellen, was uns Professor *Reichstein* in einem sehr aufschlussreichen Artikel vor 40 Jahren übermitteln hat^[26].

Dafür kam es 1923 zu einem 11-Jahresvertrag mit der Genfer Riechstoff-Firma^[27] und der sukzessiven Anstellung von *Max Stoll*, *Hans Schinz* und etwas später *Max Pfeiffer* und *Casimir F. Seidel* als Assistenten. Wie *Ruzicka* damals seine Mitarbeiter rekrutierte, ist uns von *Max Stoll* überliefert worden. Dieser stieg eines Tages in den Keller des Chemiegebäudes, wo sich *Ruzickas* Labor befand, und fragte den Meister, ob er bei ihm doktorieren könne. Die Antwort war: «Ja!» Auf die zweite Frage, wann er beginnen sollte, deutete *Ruzicka* auf die Wand und sagte: «Hängen Sie Hut und Mantel auf diesen Nagel da und fangen Sie an.»

Die Verhältnisse an der ETH Zürich wurden für *Ruzicka* jedoch schier unerträglich, und im März 1925 war es soweit: *Leopold Ruzicka* siedelte mit seinen Mitarbeitern in die Genfer Industrie über^[28]. Aber nur 18 Monate hat er es im «goldenen Käfig» – wie er es nannte – ausgehalten, dann folgte er einem Ruf als ordentlicher Professor an die Universität Utrecht, nicht ohne dem Genfer Team für immer den Geist für effizientes Forschen eingepflanzt zu haben und unter Zurücklassung von *Max Stoll* als stabile Brücke zu Genf. Dass sich mit diesem Schritt an der



9

Freundschaft zur Firma Naef et Cie. nichts geändert hatte, bezeugt ein Photo des 41jährigen *Ruzicka* (Bild 9)^[29], der 1928 von *Frédéric Firmenich* anlässlich der Verleihung der Le Blanc Médaille durch die Société Chimique de France in Paris begleitet wird. Es war übrigens die erste seiner internationalen Auszeichnungen, der noch viele folgen sollten.

In der Zwischenzeit hatte er das ganze Terpenegebiet durchkämmt und war über die Sesquiterpene bis zu den Diterpenen vorgestossen. Die Wallachsche Isoprenregel endete nicht bei den Monoterpenen, sondern wurde von *Ruzicka* sinnvoll und fruchtbringend auf alle isoprenoiden Naturstoffe angewendet. Die wichtigste Konsequenz aus dieser Regel sollten später seine «wissenschaftlichen Enkel» *Albert Eschenmoser* und *Duilio Arigoni* mit der biogenetischen Isoprenregel ziehen (Bild 10)^[30].

Ruzicka wird in seinem holländischen Exil nicht alt. Bereits 1929 ereilt ihn der Ruf an die ETH Zürich als Nachfolger des 13 Jahre jüngeren *Richard Kuhn*, der nur zwei Jahre zuvor *Staudinger* abgelöst hatte und nun an das neugegründete Kaiser-Wilhelm-Institut für Medizinische Chemie in Heidelberg ging. *Ruzickas* Ziel war erreicht. Er bleibt Zürich bis zu seinem Lebensende treu, wenn auch nicht ohne Grollen, wie wir noch sehen werden.

Nach seiner Rückkehr an die Eidgenössische Technische Hochschule interessiert er sich verstärkt für die Triterpenchemie, ein Gebiet, das erst 15 Jahre später durch den jungen, tatkräftigen Mitarbeiter *Oskar Jeger* zur vollen Blüte gebracht wurde. In die Anfangszeit der Triterpene fällt nicht ganz zufällig der zweite Abschluss eines Mitarbeitervertrages mit der Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel, der späteren Ciba (Bild 11)^[31]. Er sollte diesmal positive Auswirkungen auf sein Lebenswerk haben. *Ruzicka* entschliesst sich nämlich, in das Gebiet der Sexualhormone einzusteigen. Damit begibt er sich in die Höhle des Löwen, hatten doch die Wiedlandsche und die Windaussche Schule

8

UEBER

EXALTON

und andere

MOSCHUS-RIECHSTOFFE

Herausgegeben von der Firma

M. NAEF & C°
Aktiengesellschaft

vormals CHUIT, NAEF & C°

GENEVE (Schweiz)

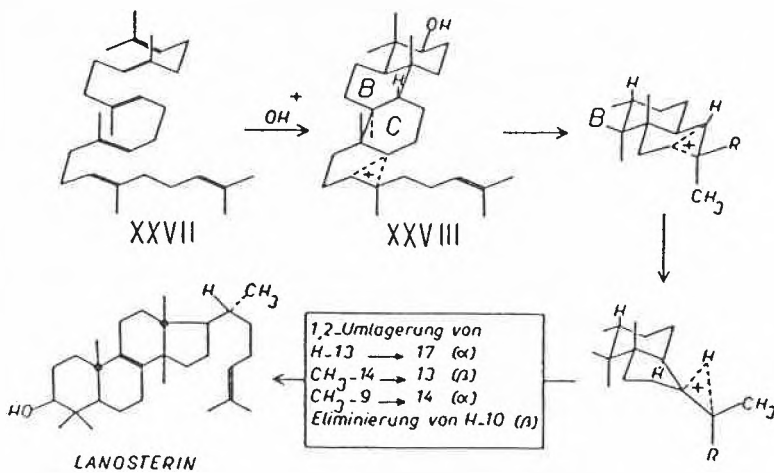
226. Zur Kenntnis der Triterpene.

190. Mitteilung¹⁾.

Eine stereochemische Interpretation
der biogenetischen Isoprenregel bei den Triterpenen

von A. Eschenmoser, L. Ruzicka, O. Jeger und D. Arigoni.

(13. X. 55.)



diese Domäne für ihre Arbeitskreise gepachtet. Zunächst einmal stellt er aufgrund gemeinsamer Dehydrierungsprodukte die Verwandtschaft der polycyclischen Triterpene mit den Sterinen fest und zieht visionär Squalen als ihren biogenetischen Vorläufer in Betracht. Für ihn gibt es keinen Zweifel an der Strukturformel des Cholesterins^[32], die soeben aufgrund der röntgenographischen Analyse der Zelldimension seiner Kristalle durch Bernal und Hodgkin aufgestellt worden war. Darüber hinaus gelingt es ihm als erstem, aus Abbauprodukten die Stereochemie der Ringe A, B und C zu bestimmen^[33]. Ein genialer Wurf folgte dem anderen. In einem Brief vom 24. Dezember 1932 an die Ciba (Bild 12 zeigt

einen Ausschnitt mit den handgeschriebenen Formeln)^[34], deutet Ruzicka die Möglichkeit der direkten Herstellung von Sexualhormonen aus Cholesterin an. Man bedenke, dass bis zu diesem Zeitpunkt noch kein Hormon mit Steroidstruktur bekannt war. Schon gar nicht konnte Ruzicka wissen, dass es sich bei der skizzierten Formel

um das Östron handelt. Bereits 1 1/2 Jahre später war ihm der Geniestreich gelungen. Ein Oxidationsprodukt des Dihydrocholesterins erwies sich als identisch mit dem Butenandtschen Testikelhormon, das Ruzicka auf Anraten der Ciba Androsteron nannte (Bild 13)^[35]. Mit grosser Genugtuung vermerkt er in der Publikation dieser Arbeit, dass ohne Kenntnis seiner Konstitution die Struktur des ersten Sexualhormons aufgeklärt werden konnte, und das mit allen stereochemischen Details, wie wir sie heute den Lehrbüchern entnehmen können.

Vier Assistentenstellen für jeweils 250 sFr. hatte die Ciba bis dahin für diese Untersuchungen bewilligt, allerdings nicht ganz ohne sanften Druck von Seiten Ruzickas. Die Ciba löste von Anfang an die enormen logistischen Probleme, die sich bei der Beschaffung der Ausgangsmaterialien und Zwischenprodukte für die Steroidforschung ergaben. Sie stellte auch die notwendige Infrastruktur zur Verfügung, besonders für die aufwendige physiologische und pharmakologische Prüfung seiner Präparate durch E. Tschopp. So konnte Ruzicka sich voll auf die Forschung konzentrieren und seine Ernte in den Helvetica Chimica Acta einbringen. Mit dem Wachsen des kommerziellen Interesses auf dem Steroidgebiet hatte die Ciba folgerichtig ihre eigene Forschungsgruppe aufgebaut. Das konnte bei einem Manne wie Ruzicka nicht immer konfliktfrei ausgehen, und lange Funken sprühten dann auch einige Male zwischen Zürich und Basel, allerdings auch zurück.

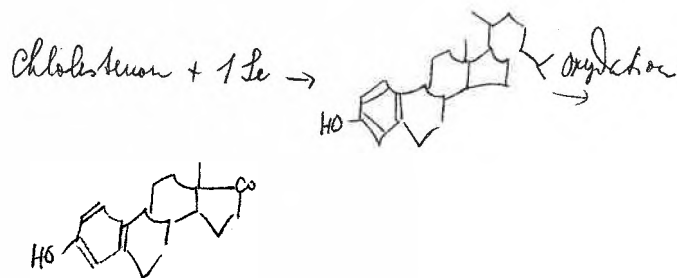
Zürich, 19. Dez. 1930.

An die
Gesellschaft für Chem.
und Industrie in
Basel

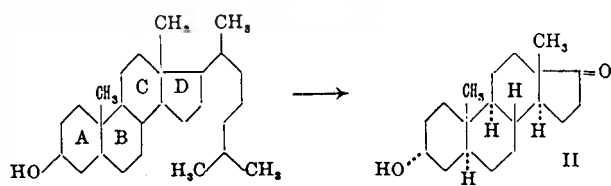
(H. P. D.) Basel

Selbstgehalt Herr

im Briefe aus W. Scheraga
vom 12. 11. 1930. Ich habe
ihnen besprochen und Sie
haben mir die Arbeit
auf mich übertragen
Ich habe die Arbeit
2 Exemplare unterzeichnet
zu Ihrer Freude
Da ich die Arbeit
auf mich übertragen
habe, bitte ich Sie,
die Arbeit zu übernehmen.



154. Zur Kenntnis der Sexualhormone II¹⁾.
Über die Synthese des Testikelhormons (Androsteron) und
Stereoisomerer desselben durch Abbau hydrierter Sterine
von L. Ruzicka, M. W. Goldberg, Jules Meyer, H. Brüngger und E. Elchenberger.
(31. VIII. 34.)



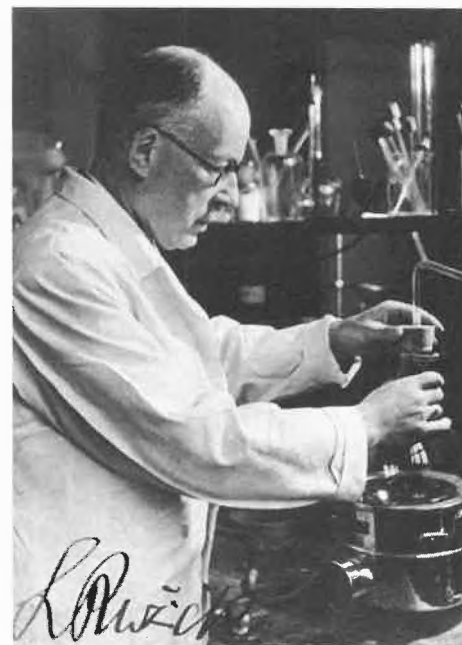
Diese synthetische Bereitung des Androsterons bildet die erste vollständige Konstitutionsaufklärung eines Sexualhormons. Es liegt hier der seltene Fall der Konstitutionsaufklärung durch Synthese eines kompliziert gebauten Naturstoffes vor, von dem noch keine Einzelheiten über die Konstitution bekannt waren.

Auf dem Gipfel seines Ruhmes angelangt, unternimmt *Ruzicka* Mitte 1935 seine erste, ausgedehnte USA-Reise. In Chicago wird ihm die Nachfolge von *Julius Stieglitz* angeboten. In einem Brief an *Max Hartmann* und *Karl Miescher* vom 16. August schreibt er kokettierend: «Mein schlechtes Englisch hat in Chicago so imponiert, dass man sich sehr bemühte, mich unter glänzenden Bedingungen zu berufen.»^[36] Er lehnt ab; zu tief sind seine Wurzeln in der Schweiz eingegraben. Allerdings ist er vom akademischen Leben in den USA tief beeindruckt und relativiert daher sein Verhältnis zur Schweiz in seiner Manier, indem er im gleichen Brief an die beiden Herren der Ciba fortfährt: «Ich würde ohne eine Minute weiter zu überlegen die unfreundliche Umgebung der Technischen Hochschule zu Zürich verlassen. Was mich dort zurückhält, sind nur private Dinge, wie die guten und engen Beziehungen zu den Schweizer Firmen, die meine Arbeit fördern, mein Haus in Zürich und hauptsächlich meine Frau.»

Während *Ruzickas* Aufenthalts in Amerika gelingt dem 28jährigen *Albert Wettstein* in den Ciba-Laboratorien die Syn-

these von Testosteron nach dem Muster der durch *Ruzicka* eröffneten Route zu Androstenon (Bild 14)^[37]. Ein weiterer Meilenstein auf dem Steroidgebiet war damit gesetzt und die Grundlage für den industriellen Einstieg in das für die Ciba so erfolgreiche Hormongeschäft endgültig bereitet. Hinzu kam die Chemie der Nebennierenrinden-Hormone, die hervorragend von *Tadeus Reichstein* zunächst an der ETH Zürich und dann ab 1938 an der Universität Basel bearbeitet wurde^[38]. Für die industrielle Herstellung der Corticosteroide zeichnet einmal mehr *Wettstein* verantwortlich^[39].

Als den Höhepunkt seiner Karriere empfand *Ruzicka* (Bild 15)^[40] die Auszeichnung mit dem Nobel-Preis für Chemie im Jahre 1939 «für seine Arbeiten über Polymethylene und höhere Terpenverbindungen», wie es in der Laudatio heisst. Beide dort erwähnten Gebiete sind eng mit der Riechstoffchemie verbunden, und aus Dankbarkeit für die Unterstützung seiner Arbeiten vermachte *Ruzicka* die mit dem Preis erhaltene Goldmedaille der Firma Firmenich. Die Teilung dieser Auszeichnung mit *Adolf Butenandt* lässt vermuten,



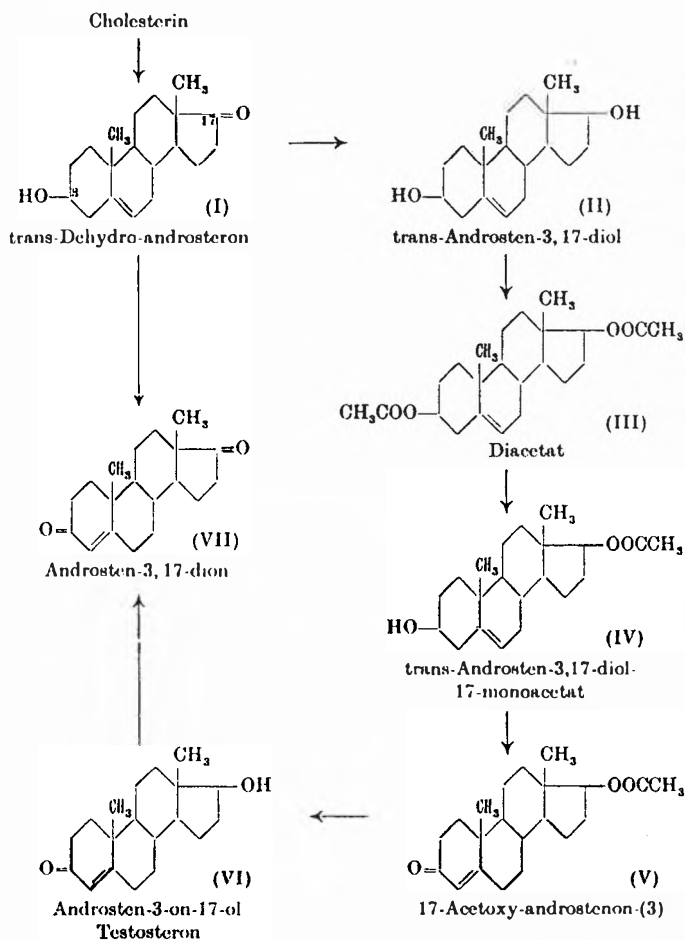
15

14

161. Sexualhormone VII¹⁾.
Über die künstliche Herstellung des Testikelhormons
Testosteron (Androsten-3-on-17-ol)²⁾

von L. Ruzicka und A. Wettstein.

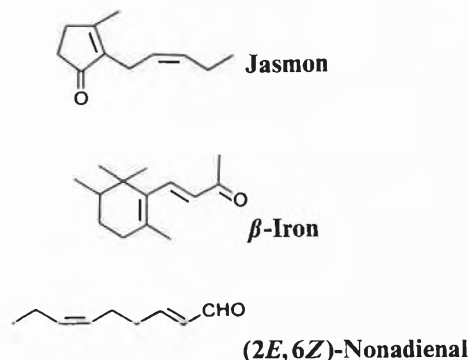
(31. VIII. 35.)



dass auch die Arbeiten über männliche Sexualhormone dazu Pate gestanden haben.

Die Steroide haben *Ruzicka* nicht nur Ruhm, sondern auch viel Geld eingebracht. Royalties, kriegsbedingt in den USA angesammelt, verwendete er zum Aufbau einer Sammlung holländischer Malerei des 17. Jahrhunderts, die er später dem Kunsthaus in Zürich als Stiftung vermachte^[41]. Für die Malerei unseres Jahrhunderts hatte er kein Verständnis, er konnte sich über die «Moderne» zu ausfälligen Bemerkungen hinreissen lassen, er hasste sie einfach. Beim Anblick einer Collage von *Roy Lichtenstein*^[42] aber geriet er ins Schwärmen. Auf meinen Hinweis, es handele sich hier um Pop-Art, sagte er entschieden: «Das ist mir egal, mir gefällt's einfach.» *Ruzickas* Qualitätsbegriff war untrüglich, und das nicht nur im Bereich der Kunst.

Trotz äusserster Konzentration auf das Steroidgebiet Anfang der 30er Jahre war *Ruzickas* Vorliebe für die Riechstoffchemie nicht erlahmt. Drei wichtige Arbeiten aus dieser Zeit sollen es bezeugen, nämlich die Strukturaufklärung von Jasmon^[43] und Iron^[44] sowie des riechenden Prinzips der Veilchenblätter^[45]. In Genf wurden diese wissenschaftlichen Ergebnisse sofort in marktgängige Spezialitäten umgesetzt.





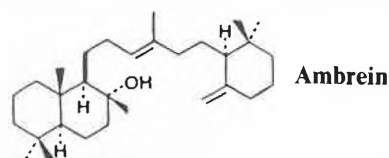
16

Die wechselvolle Geschichte der Irone, in der *Yves-René Naves* von der ebenfalls in Genf angesiedelten Konkurrenzfirma Givaudan eine wichtige Rolle spielte^[46], führt uns vor Augen, wie unvorstellbar schwierig es war, eine relativ einfache Struktur mit den damaligen Methoden aufzuklären. Es bedurfte fast weiterer 50 Jahre, bis alle Details der Irone, einschliesslich ihrer Biogenese^[47], erkannt werden konnten. Effiziente Synthesen dieser aussergewöhnlichen Riechstoffgruppe fehlen uns auch heute noch.

Ruzickas industrieller Riechstoff-Partner wechselte 1934 seinen Namen von Naef et Cie. in Firmenich et Cie. und damit ging auch die lebenslange Freundschaft von Vater *Frédéric* auf den Sohn *Roger Firmenich* über. Bild 16 zeigt Dr. *Roger Firmenich* im Gespräch mit Professor *Ruzicka* während des Genfer Symposiums über «Gustation und Olfaction» im Jahre 1970^[48], an dem *Ruzicka* als Ehrenpräsident mit grossem Engagement teilnahm.

Roger Firmenichs Initiative ist die gross angelegte Ambra-Arbeit *Ruzickas* zu verdanken, die hier als letzte erwähnt werden soll. 1935 gelang es der Firmenich et Cie., 10 kg graue Ambra feinsten Qualität über den damals wichtigsten Verbraucher dieses Stoffes, den grossen Parfümeur *François Coty*, zu erstehen. Der Hauptanteil war an arabische Strände im Indischen Ozean angespült worden, die Gesamtmenge hatte den damals gigantischen Handelswert von 100 000 sFr. Es bedurfte einer Zeit von 11 Jahren^[49] und ausserdem der genialen Parallelarbeit von *Edgar Lederer*^[50] in Paris, bis das molekulare Geheimnis dieser seit der Antike sagenumwobenen Droge gelüftet werden konnte. Bis heute jedoch ist es uns nicht gelungen, dem blauen Pottwal das Geheimnis der Entstehung und die Bedeutung seiner seit Tausenden von Jahren geschätzten Kotsteine zu entreissen.

Ambrein erwies sich als ein tricyclischer Triterpenalkohol, dessen Metaboliten den



magisch anziehenden Geruch der grauen Ambra bewirken. Unverständlich bleibt, warum *Ruzicka* beim Ambrein das sichere Gefühl für die Isoprenregel verlassen hatte, denn er vermutete die anguläre Methylgruppe in der gegenüberliegenden Position. Sobald die Experimente dagegen sprachen, kannte *Ruzicka* keinen Kompromiss, auch wenn er über den Schatten seiner eigenen Postulate – sprich Isoprenregel – springen musste. Die Eremophilane sowie das Lanosterin waren schliesslich warnende Beispiele^[51]. Dennoch hatte er sich im Falle des Ambreins versehen, und *Lederer* war es vorbehalten, das C-Gerüst exakt zu erkennen. Die letzten Einzelheiten der Ambreinformel wurden sogar erst vor 10 Jahren bekannt^[52].

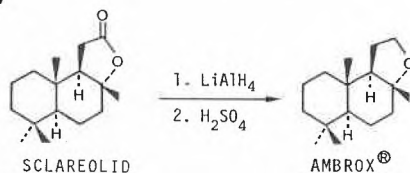
Der heute wohl wichtigste Ambra-Riechstoff, das von seinen Schülern *Max Stoll* und *Max Hinder* entdeckte Ambrox[®] (Bild 17)^[53], geht einmal mehr auf ein Zwischenprodukt von *Ruzicka* zurück, nämlich das Sclareolid. Das tricyclische Lacton spielte eine Schlüsselrolle bei der Aufklärung der ersten labdanoiden Verbindung, des aus dem Muskateller Salbeilöl stammenden Sclareols (Bild 18)^[54]. Der bicyclische Teil des Diterpendiols ist mit demjenigen des Ambreins spiegelbildlich identisch, wodurch das vegetabilische Sclareol zum Startmaterial für die Herstellung von Ambra-Riechstoffen par excellence wurde. Die gegenwärtige Weltproduktion von Ambrox beträgt etwa 5 jato. Das ist nicht viel. Der äusserst niedrige Geruchsschwellenwert des tricyclischen Ethers von 0.3 ppb erlaubt jedoch seinen Einsatz in etwa 100 Mio Parfümeinheiten pro Jahr. Wahrhaft eine gigantische Ausstrahlung auf unsere Sinne, die von dieser Erfindung ausgeht.

Anhand ausgewählter Beispiele wollte ich zeigen, welchen enormen Einfluss die wissenschaftlichen Leistungen *Ruzickas*

auf die industrielle Forschung in der Schweiz ausgeübt hat. Seine Ausstrahlung beschränkte sich nicht allein auf die beiden hier genannten Unternehmen Ciba und Firmenich. Indirekt haben seine Schüler im gleichen Geiste und unter unsichtbarer Kontrolle des Meisters auch an allen übrigen Stellen gewirkt – bei Geigy, Sandoz, Hoffmann-La Roche oder Givaudan. *Ruzicka* hat mit seiner produktorientierten Grundlagenforschung nicht nur Spitzenleistungen hervorgebracht, sondern – was aus heutiger Sicht noch wichtiger erscheint – er hat den Chemikern der Industrie und den Forschern an den Universitäten unseres Landes die Berührungangst genommen und beiden eine Vision gegeben. Ein Land ohne Ressourcen war und ist auch heute noch auf Persönlichkeiten wie *Leopold Ruzicka* angewiesen. An der Schwelle seines 100sten Geburtstags wollen wir ihm für sein segensreiches Wirken mit diesem Symposium unseren Dank abstaten!

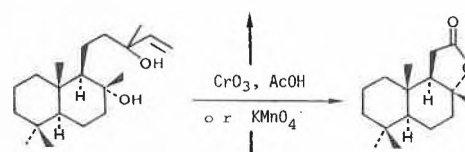
Die Anfertigung des Manuskripts war nur möglich durch die hilfreiche und uneigennützig Unterstützung der im folgenden genannten Personen: Dr. Beat Glaus stellte die Urkunden und Dokumente aus dem Ruzicka-Archiv der Hauptbibliothek der ETH Zürich bereit. Prof. Vladimir Prelog und Prof. Duilio Arigoni sowie Dr. Roger Firmenich konnten mich mit zusätzlichem Material versorgen. Darüber hinaus danke ich Prof. Albert Eschenmoser für Hilfe bei der Interpretation verschiedener Ereignisse und seine kritischen Bemerkungen während der Entstehung des Textes. Frau Dr. Dorothea Felix sei für viele Handreichungen gedankt und Frau Gertrud Lingesleben für die technische Ausstattung der Arbeit.

17



18

Höhere Terpenverbindungen I^{*)}. Zur Kenntnis des Sclareols von L. Ruzicka und M. M. Janot. (I. IV. 31.)



69. Zur Kenntnis der Diterpene. (63. Mitteilung¹⁾).

Oxydation des Sclareols mit Kaliumpermanganat von L. Ruzicka, C. F. Sedel und L. L. Engel. (2. IV. 42.)

- [1] L. Ruzicka, Firmenich et Cie. International Symposium, Genève (1970).
- [2] V. Prelog, O. Jeger, *Helv. Chim. Acta* 66 (1983) 1307.
- [3] Vgl. *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 29 (1981) 236.
- [4] H. Staudinger, L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* 7 (1924) 177.
- [5] Vertragsabschluss am 18.10.1916. Ruzicka-Archiv, Hauptbibliothek der ETH Zürich.
- [6] F. Tiemann, P. Krüger, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 26 (1893) 2675.
- [7] L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* 2 (1919) 352.
- [8] L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* 54 (1971) 1753.
- [9] L. Ruzicka, V. Fornasir, *Helv. Chim. Acta* 2 (1919) 182.
- [10] Ruzicka-Archiv, Hauptbibliothek der ETH Zürich.
- [11] L. Ruzicka, *Chem. Ztg.* 44 (1920) 93.
- [12] L. Pauling, *Chem. Eng. News* 24 (1946) 1375.
- [13] Mitarbeitervertrag der Firma Naef et Cie., Genève, vom 15.2.1921. Ruzicka-Archiv, Hauptbibliothek der ETH Zürich.
- [14] E. Cherbuliez, *Helv. Chim. Acta* 61 (1978) 937.
- [15] Brief von L. Ruzicka an Firma Naef et Cie., Genève, vom 12.3.1921. Ruzicka-Archiv, Hauptbibliothek der ETH Zürich.

- [16] Ruzicka-Archiv, Hauptbibliothek der ETH Zürich.
 [17] L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* 6 (1923) 483.
 [18] L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* 6 (1923) 492.
 [19] Brief von L. Ruzicka an Firma Naef et Cie., Genève, vom 13. 5. 1923. Ruzicka-Archiv, Hauptbibliothek der ETH Zürich.
 [20] L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* 9 (1926) 230.
 [21] L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* 9 (1926) 715.
 [22] L. Ruzicka, M. Stoll, H. Schinz, *Helv. Chim. Acta* 9 (1926) 249.
 [23] M. Naef & Co., Verkaufsprospekt (1926).
 [24] L. Ruzicka, M. Stoll, *Helv. Chim. Acta* 11 (1928) 1159.
 [25] L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* 54 (1971) 2601.
 [26] T. Reichstein, *Basler Nachrichten*, Nr. 386, 12. Sept. (1947).
 [27] Mitarbeitervertrag der Firma Naef et Cie., Genève, vom 20. 2. 1923. Ruzicka-Archiv, Hauptbibliothek der ETH Zürich.
 [28] Vertrag mit der Firma Naef et Cie., Genève, vom 11. 12. 1924. Ruzicka-Archiv, Hauptbibliothek der ETH Zürich.
 [29] Privatbesitz Roger Firmenich, Genève.
 [30] A. Eschenmoser, L. Ruzicka, O. Jeger, D. Arigoni, *Helv. Chim. Acta* 38 (1955) 1890.
 [31] Mitarbeitervertrag der Gesellschaft für Chemi-

- sche Industrie in Basel vom 12. 2. 1930; Antwortschreiben von L. Ruzicka am 19. 2. 1930. Ruzicka-Archiv, Hauptbibliothek der ETH Zürich.
 [32] L. Ruzicka, G. Thomann, *Helv. Chim. Acta* 16 (1933) 216.
 [33] L. Ruzicka, M. Furtner, G. Thomann, *Helv. Chim. Acta* 16 (1933) 327.
 [34] Brief von L. Ruzicka an die Ciba, Basel, vom 24. 12. 1932. Ruzicka-Archiv, Hauptbibliothek der ETH Zürich.
 [35] L. Ruzicka, M. W. Goldberg, J. Meyer, H. Brüngrer, E. Eichenberger, *Helv. Chim. Acta* 17 (1934) 1395.
 [36] Brief von L. Ruzicka an M. Hartmann und K. Miescher, Ciba, Basel, vom 16. 8. 1935. Ruzicka-Archiv, Hauptbibliothek der ETH Zürich.
 [37] L. Ruzicka, A. Wettstein, *Helv. Chim. Acta* 18 (1935) 1264.
 [38] T. Reichstein, *Chimia* 4 (1950) 21, 47.
 [39] A. Wettstein, *Experientia* 10 (1954) 397.
 [40] Ruzicka-Archiv, Hauptbibliothek der ETH Zürich.
 [41] Stiftung L. Ruzicka an das Kunsthau Zürich; Jacob von Ruissdael, «Die Bleichen von Haarlem», um 1670.
 [42] Sammlung Günther und Asta Ohloff, Genève.
 [43] L. Ruzicka, M. Pfeiffer, *Helv. Chim. Acta* 16

- (1933) 1208.
 [44] L. Ruzicka, C. F. Seidel, H. Schinz, *Helv. Chim. Acta* 16 (1933) 1143; L. Ruzicka, C. F. Seidel, H. Schinz, M. Pfeiffer, *ibid.* 30 (1947) 1807.
 [45] L. Ruzicka, H. Schinz, *Helv. Chim. Acta* 17 (1934) 1592.
 [46] Y.-R. Naves, A. V. Grampoloff, P. Bachmann, *Helv. Chim. Acta* 30 (1947) 1599.
 [47] L. Jaenicke, F.-J. Marnet, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* 50 (1986) 1.
 [48] G. Ohloff, A. F. Thomas (Ed.); *Gustation and Olfaction - Firmenich et Cie. International Symposium, Geneva, June 1970*, Academic Press, New York (1971).
 [49] L. Ruzicka, F. Lardon, *Helv. Chim. Acta* 29 (1946) 912.
 [50] E. Lederer, F. Marx, D. Mercier, G. Pérot, *Helv. Chim. Acta* 29 (1946) 1354.
 [51] L. Ruzicka, «Faraday Lecture», *Proc. Chem. Soc.* (1959) 341.
 [52] G. Ohloff, C. Vial, *Helv. Chim. Acta* 60 (1977) 2767.
 [53] M. Hinder, M. Stoll, *Helv. Chim. Acta* 33 (1950) 1308.
 [54] L. Ruzicka, M. M. Janot, *Helv. Chim. Acta* 14 (1931) 645; L. Ruzicka, C. F. Seidel, L. L. Engel, *ibid.* 25 (1942) 621.

Recent Research in the Terpenoid Field: Synthetic Approaches to the C₂₀ and C₁₅ Ginkgolides

Elias J. Corey

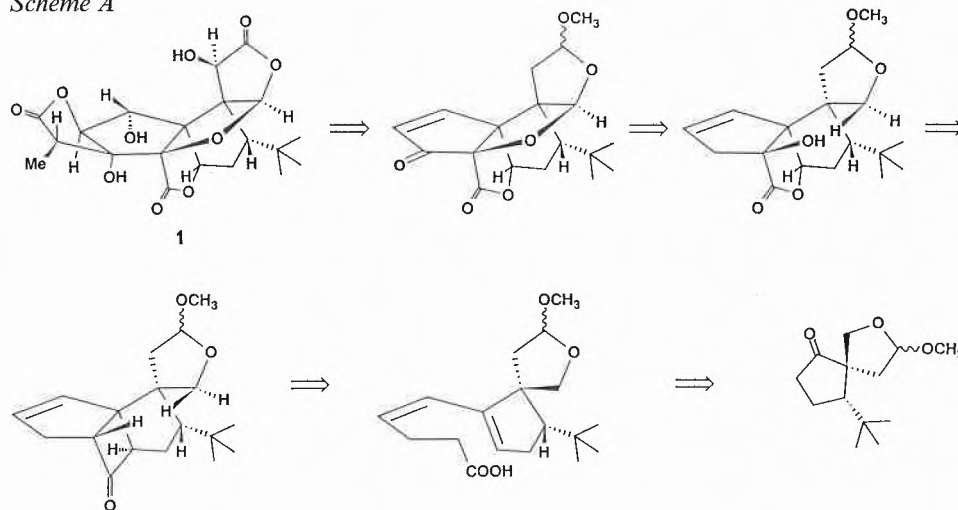
Department of Chemistry, Harvard University, Cambridge, MA 02138 (USA)



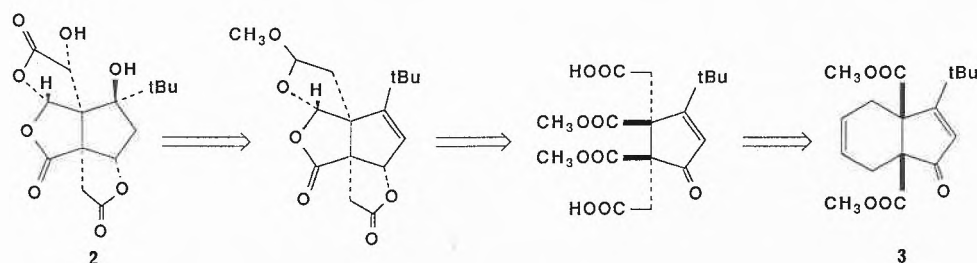
Extracts of the ginkgo tree (*Ginkgo biloba*), long a mainstay of traditional Chinese Medicine, are now widely used in Europe for the treatment of cerebrovascular and peripheral circulatory problems of the elderly. These extracts contain several unusual substances of the «ginkgolide» family.

It has been discovered that certain of the C₂₀ ginkgolides, for example ginkgolide B (**1**), are potent antagonists of platelet acting factor (PAF ether). This may account for many of the physiological properties of the ginkgo extract. The synthesis of an intermediate containing the complete ring system of ginkgolide B has been accomplished following the retrosynthetic plan outlined in Scheme A.

Scheme A



Scheme B



The synthesis of the C₁₅ ginkgolide **2** (bilobalide) has been undertaken by a route corresponding to the retrosynthetic plan summarized in Scheme B. In this approach the keto diester **3**, available in one step from the Diels-Alder adduct of butadiene and dimethyl maleate, has been converted to an epoxide identical to that obtained from bilobalide by (i) acetylation-dehydration and (ii) epoxidation.

The final steps for the synthesis of **1** and **2** are now under investigation.

Stereochemische Untersuchungen von biologischen Alkylierungsreaktionen

Duilio Arigoni

Laboratorium für Organische Chemie, Eidgenössische Technische Hochschule Zürich

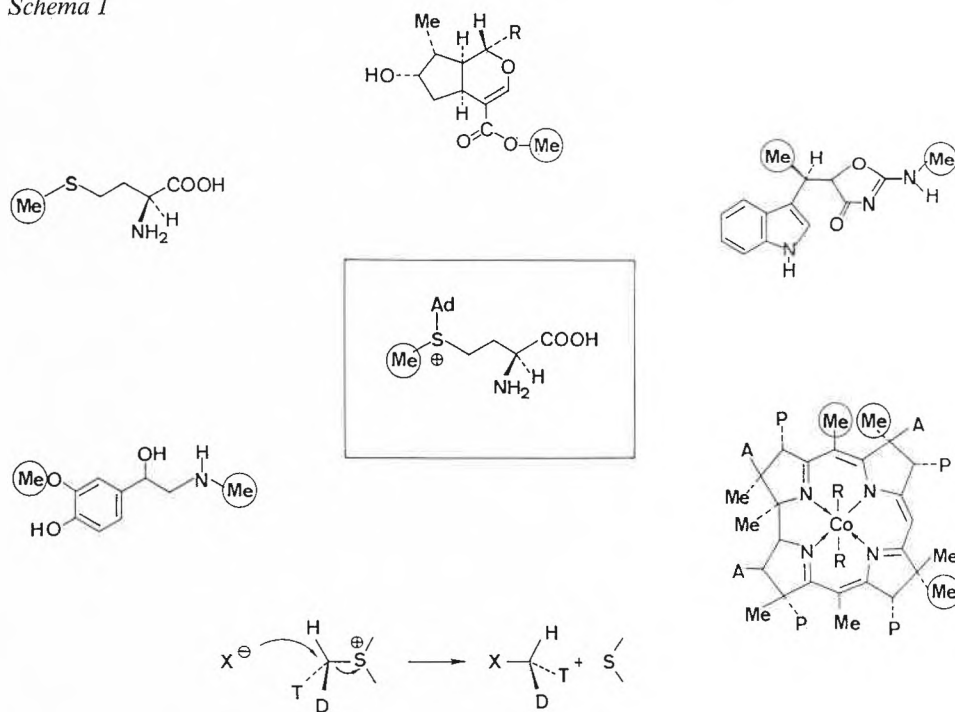


culostearinsäure, worin die neue Methylgruppe ebenfalls (*R*)-konfiguriert ist. In der wohlbegründeten Annahme, dass der eigentliche Alkylierungsschritt mit Inversion erfolgt, verlangt dieses Resultat, dass die Protonenabspaltung,

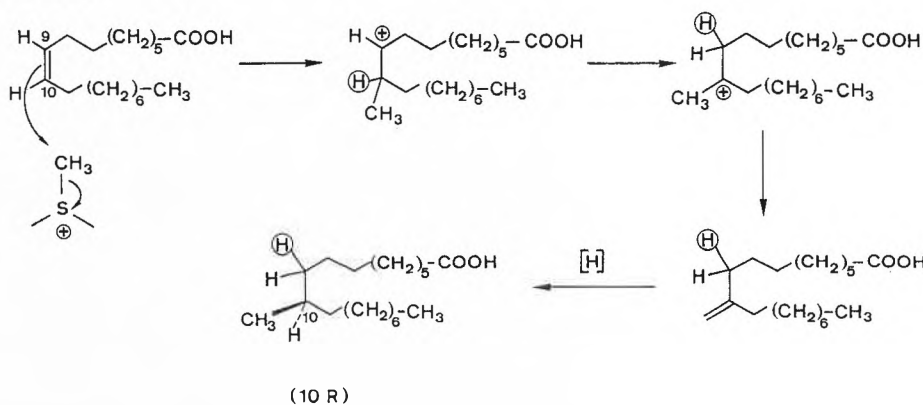
welche zur Bildung der ungesättigten Zwischenstufe führt, und die Protonenanlagerung, welche den nachfolgenden Hydrierungsschritt einleitet, auf verschiedenen Seiten der intermediär gebildeten, neuen Doppelbindung stattfinden, wodurch eine zweite formale Inversion vorgetäuscht wird. Aus dem beobachteten Verlust von Enantiomerenreinheit lässt sich zudem für den Protonenabspaltungsschritt ein Isotopeneffekt $k_H/k_D \approx 3$ abschätzen.

2. Verfütterung einer an der Doppelbindung mit *D* und *T* stereospezifisch indizierten (*E*)-konfigurierten 10-Methylenstearinsäure liefert eine Tuberculostearinsäure mit (*S*)-konfigurierter Methylgruppe. In Anbetracht der bekannten (*10R*)-Konfiguration des Produktes folgt daraus, dass die biologische Hydrierung nach einem *trans*-Modus abläuft. Auch erlaubt dieses Resultat, zusammen mit dem vorher erwähnten, die Richtung der Protonenabspaltung festzulegen, welche zu der ungesättigten Zwischenstufe führt.

Schema 1



Schema 2

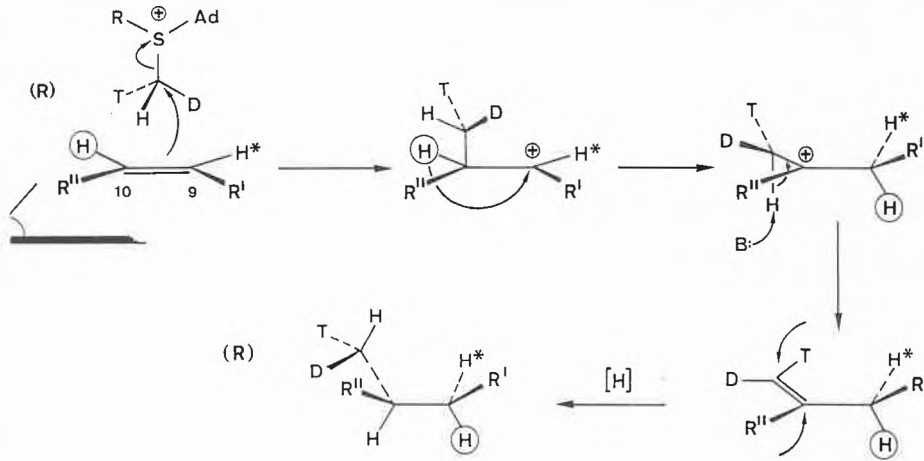


Der stereochemische Verlauf vieler biologischer Alkylierungsreaktionen, bei denen *S*-Adenosylmethionin (SAM) als C₁-Donor dient, ist in den letzten Jahren durch Einsatz von Reagensproben mit einer chiral indizierten CHDT-Gruppe bekannter Konfiguration überprüft worden. In allen bisher untersuchten Fällen^(1,2) (eine Auswahl zeigt Schema 1) konnte nachgewiesen werden, dass die Methylübertragung unabhängig von der Natur des jeweiligen nucleophilen Zentrums erwartungsgemäss nach einem Inversionsmechanismus erfolgt. In Ergänzung und Ausweitung solcher Studien schien es reizvoll, die Biosynthese von zwei durch nachträgliche Alkylierung modifizierten Fettsäuren zu untersuchen.

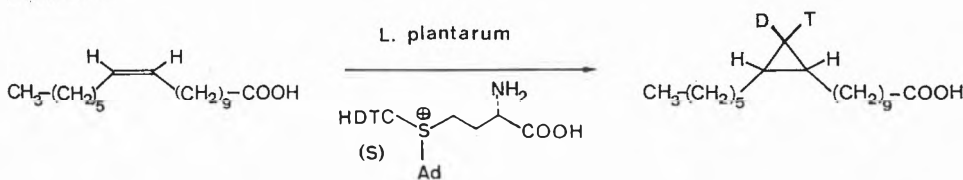
Aus früheren Arbeiten war bekannt⁽³⁾, dass die Tuberculostearinsäure in *Mycobacterium phlei* durch reduktive Alkylierung von Ölsäure unter Beteiligung von SAM gebildet wird (Schema 2). Dabei tritt als Zwischenstufe die 10-Methylenstearinsäure auf, deren Entstehung mit einer 1,2-Hydridwanderung im zuerst gebildeten Kation gekoppelt ist. Das kryptische stereochemische Bild des Gesamtvorgangs lässt sich aus folgenden Befunden rekonstruieren (vgl. Schema 3):

1. Verfütterung von Methionin mit einer (*R*)-CHDT-Gruppe liefert eine Tuber-

Schema 3



Schema 4



3. Verfütterung einer an C-9 deuterierten Ölsäure liefert eine Tuberculostearinsäure mit (S)-Konfiguration des neugebildeten deuterierten Zentrums (zur Identifikation des Produktes konnte die bemerkenswerte Beobachtung ausgenutzt werden, dass racemische Formen der zwei in Frage kommenden monodeuterierten Diastereomere unterschiedliche ^{13}C -NMR-Signale für ihre C-8-Methylengruppen aufweisen). Da die Hydridwanderung auf suprafaciale Art zu erfolgen hat, lässt sich aus dem Resultat die absolute Konfiguration der erstgebildeten kationischen Zwischenstufe und somit die Richtung der Methylübertragung ableiten.

Das sich aus den Daten für die Umwandlung Ölsäure \rightarrow Tuberculostearinsäure ergebende, vollständige stereochemische Bild ist in Schema 3 dargestellt. In seinen wesentlichen Zügen stimmt dieses Bild mit demjenigen überein, welches früher bei drei verschiedenen Organismen für die mechanistisch ähnliche Umwandlung von Steroiden mit normaler Seitenkette in 24-Methylenderivate ermittelt wurde^[1,2,4]. Charakteristisches Merkmal, dem wahrscheinlich primäre mechanistische Bedeutung zukommt, ist in allen diesen Fällen die räumliche Trennung von Alkylierungsmittel und der Base, welche die den Vorgang abschliessende Protonenabspaltung ermöglicht und die jeweils auf der entge-

gegengesetzten Seite der zu alkylierenden Doppelbindung lokalisiert ist.

Verschiedene Verhältnisse – das heisst gleichzeitige Orientierung von Alkylierungsmittel und Protonenacceptor bezüglich der reagierenden Doppelbindung – müssen indessen bei jener aktiven Enzymstelle vorliegen, welche in *Lactobacillus plantarum* die SAM-abhängige Cyclopropanierung von Vaccensäure zu Lactobacillinsäure katalysiert^[5] (vgl. Schema 4). Durch Einsatz von Verbindungen mit chiraler Methylgruppe und Ermittlung der Konfiguration der gebildeten doppelt markierten Spezies anhand eines mehrstufigen Abbaus, der die gezielte und stereokontrollierte Rückführung des markierten Zentrums in eine Methylgruppe ermöglicht, konnte der Nachweis erbracht werden, dass der Protonenverlust aus dem intermediär auftretenden, protonierten Cyclopropanderivat einer strengen stereochemischen Kontrolle unterliegt und spezifisch in Richtung des Alkylkettenendes erfolgt. Der paradoxe Befund, wonach in den gleichzeitig entstehenden, lediglich mit T markierten Molekülen die Markierung statistisch auf beide diastereotopische Positionen verteilt ist, wirft unerwartetes Licht auf die reversible Natur des Deprotonierungsprozesses.

Den Herren Paul Hanselmann, Dr. Jean-Pierre Obrecht und Dr. Bruno Martinoni möchte ich für ihre kompetente Mitarbeit und ausdauernde Begeisterung danken.

- [1] D. Arigoni, in «Molecular Interactions and Activity in Proteins», *Ciba Found. Symp. New Ser.* 60 (1978) 243.
 [2] H. G. Floss, M. D. Tsai, R. B. Woodard, *Top. Stereochem.* 15 (1984) 253.
 [3] E. Lederer, *Quart. Rev. Chem. Soc.* 23 (1969) 453.
 [4] M. M. Mihailovic, Dissertation ETH No. 7535 (1984).
 [5] T. Y. Liu, K. Hofmann, *Biochemistry* 1 (1962) 189.

The Binding of the Lewis b Blood Group Determinant by the Lectin 4 of *Griffonia simplicifolia*

Raymond U. Lemieux

Chemistry Department, University of Alberta, Edmonton (Canada)

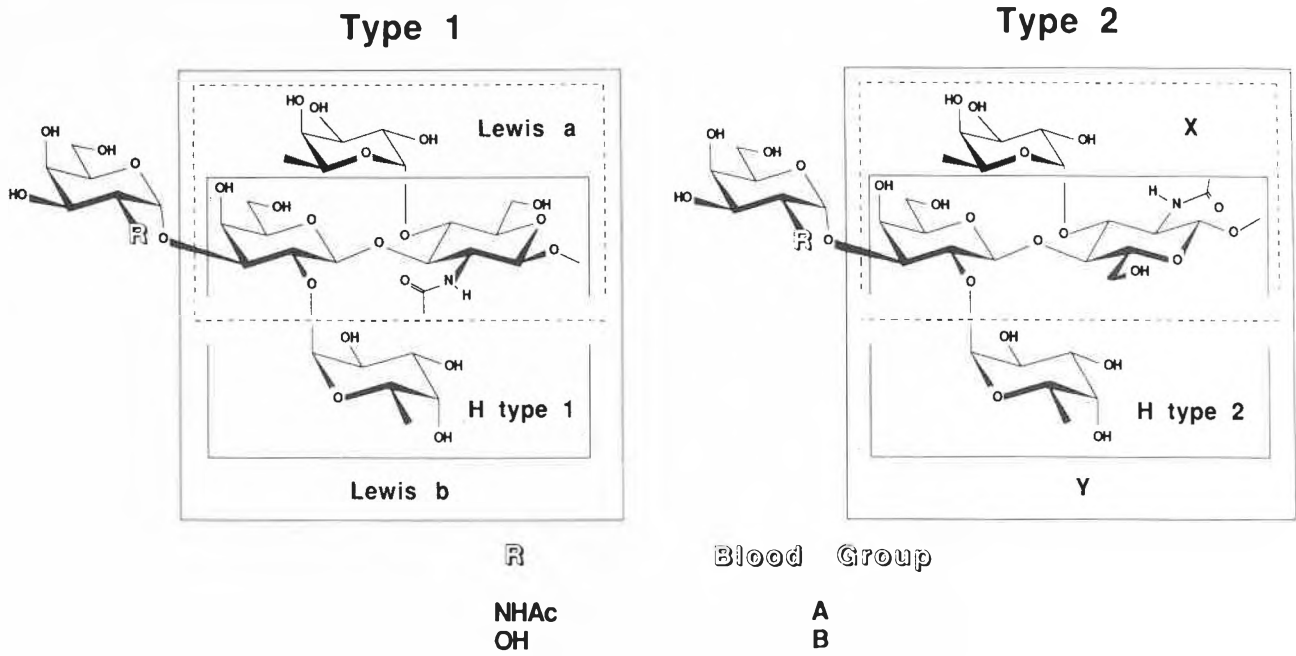
The focus of recent investigations is on how and why monoclonal antibodies and lectins rapidly and reversibly bind complex carbohydrates by way of highly specific non-covalent interactions^[1, 2]. Our approach is based on studies using a wide variety of oligosaccharides in the form of synthetic inhibitors, artificial antigens, and immunoabsorbents^[3]. The binding of

the Lewis b (Le^b) human blood group determinant by the fourth lectin isolated from the seeds of *Griffonia simplicifolia* was given special attention since the protein was known^[4] to also bind the structurally similar Y determinant. Conformational studies based in NMR data showed the two tetrasaccharides to possess substantial topographies in common and, in

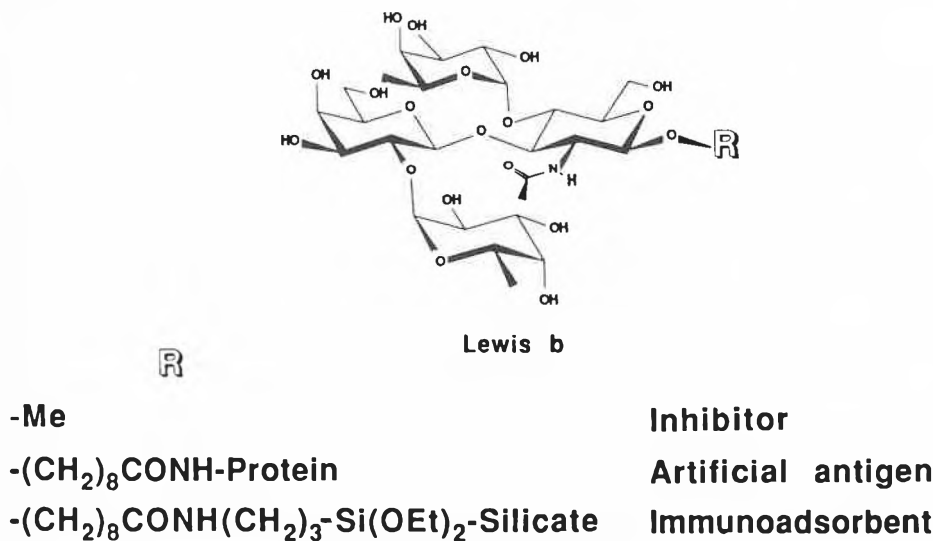


fact, the binding studies have now established that these are the surfaces recognized.

Scheme 1: ABH Human Blood Groups



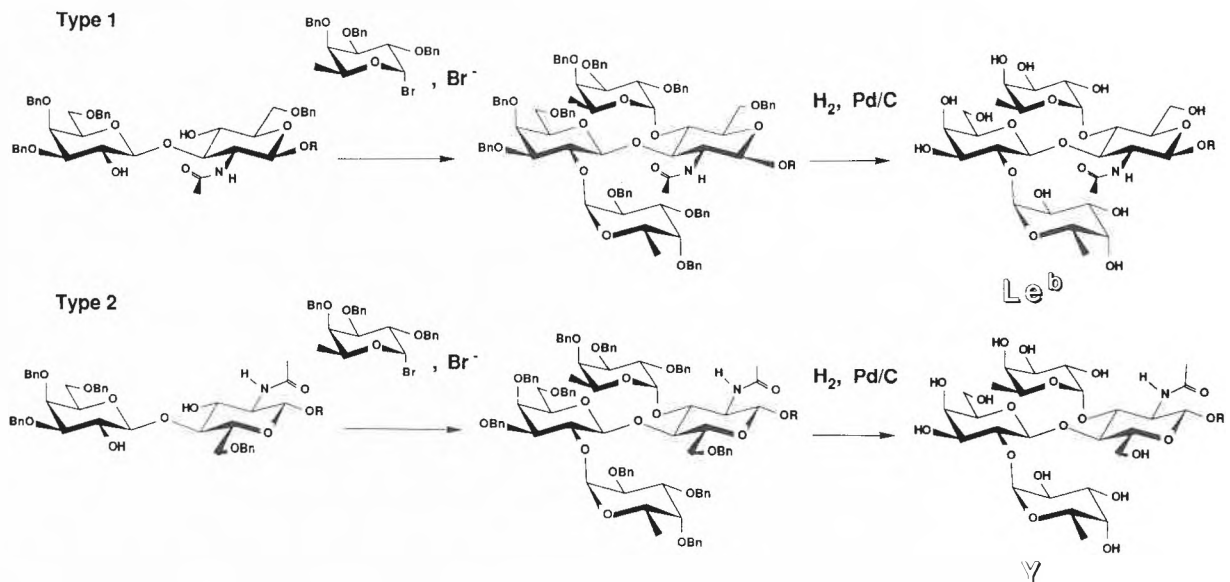
Scheme 2: Inhibitors, Artificial Antigens, and Immunoabsorbents

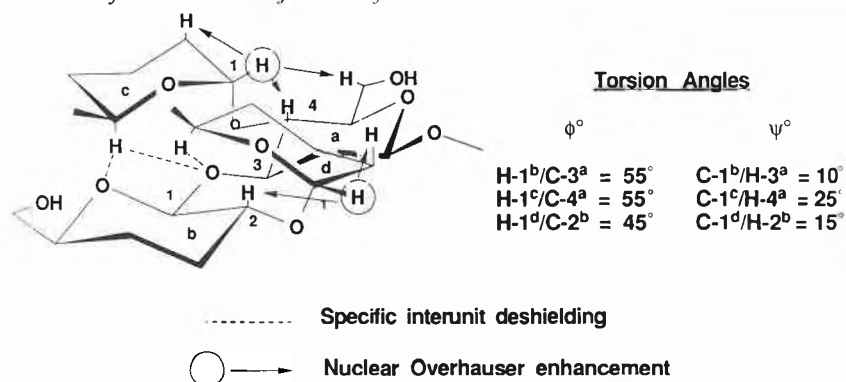


The lectin crystallized readily and, indeed, crystals were also grown for the complexes with the Le^b-OMe, Y-OMe, 6a-iodo-Le^b-OMe, and several deoxy- and *nor*-derivatives of Le^b-OMe^[5]. These crystals, near 50% aqueous, appear isomorphous and to diffract to at least 2.5 Å.

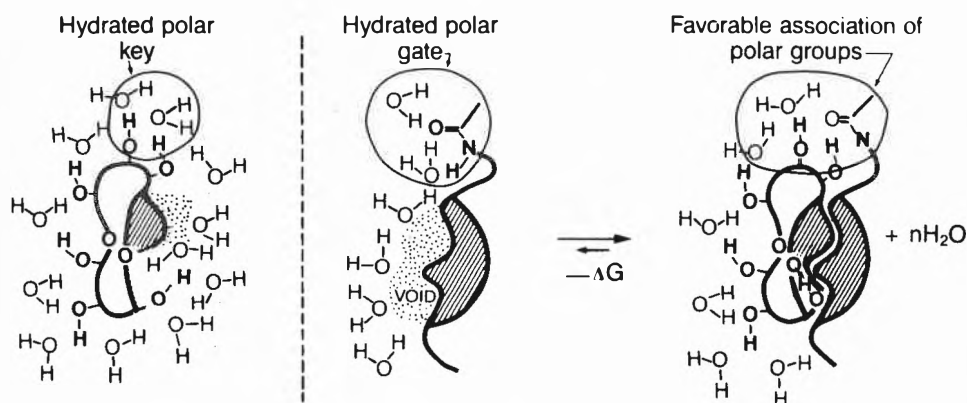
The binding of the Le^b-OMe idio-type and its derivatives was examined using a radioimmunoassay and by following changes in ultraviolet absorption^[6]. The cluster formed by OH-3b and OH-4b of the βDGal unit and OH-4c of the αLFuc(1→4) unit, was found to provide the key polar interaction^[2, 6]. Whether or not this interaction contributes importantly to the driving force remains an open question. Alterations of the Le^b-OMe structure in other ways had a wide range of effects on binding both in terms of changes in enthalpy and entropy. Thus, for example, the *nor*-derivative of the αLFuc(1→4) is bound more weakly largely because of a

Scheme 3: Synthesis of the Le^b and Y Human Blood Group Determinants



Scheme 4: Conformational Preference of Le^b Determinant

Scheme 5: Schematic Representation of Specific Complex Formation



lesser decrease in enthalpy. In contrast, the replacement of the OH-6b had little effect on binding but causes near 4.5 kcal/mol lesser decreases in both ΔH° and $T\Delta S^\circ$ (298 K). Replacement of the 6b-hydroxymethyl group by hydrogen provided an

inactive compound. It is proposed that OH-6b is accepted into a hydrophobic environment by becoming intramolecularly hydrogen-bonded to O-5b. The involvements of the hydroxy groups at positions 2c, 3c, 2d, 3d, and 4d remain uncer-

tain. The changes in the thermodynamic parameters which occur when these are replaced suggest continuing interaction with water when in the combining site. The hydroxy groups of the d- α LFuc unit do not appear involved in polar interactions with the complex since the replacement of the whole unit by the simple methoxymethyl group causes little in the thermodynamic parameters. This is not the case for OH-2c and OH-3c of the other α LFuc unit. Perhaps these hydroxy groups remain bonded to water molecules that have become «structured» through immobilization within the complex. The location of the water molecules in the various crystalline complexes should allow conclusions to be reached in these regards.

It is suggested that these non-covalent binding reactions occur, in general, mainly because the interfacing of complementary amphiphilic surfaces leads to energetically more favorable arrangements for the bulk water. An attempt to better appreciate the effect of structure on the hydration of amphiphilic molecules such as α LFucOME by theoretical calculation will be briefly presented.

- [1] R. U. Lemieux, in K. J. Laidler (Ed.): *Frontiers in Chemistry*, Pergamon Press, Oxford (1982), p. 3-26.
- [2] R. U. Lemieux, *Proc. VIIth Int. Symp. Med. Chem., Uppsala*, Vol. 1, (1984), p. 329-351.
- [3] R. U. Lemieux, *Chem. Soc. Rev.* 7 (1978) 423.
- [4] S. Shibata, I. J. Goldstein, D. A. Baker, *J. Biol. Chem.* 25 (1982) 9324.
- [5] M. Vandonselaar, L. T. J. Delbaere, U. Spohr, R. U. Lemieux, *J. Biol. Chem.*, in press.
- [6] U. Spohr, O. Hindsgaul, R. U. Lemieux, *Can. J. Chem.* 63 (1985) 2644.

Evolution of Terpenes: A Hypothetical Phylogeny from Clays to Cholesterol

Guy Ourisson

Université Louis Pasteur and C.N.R.S., Strasbourg and Gif-sur-Yvette (France)

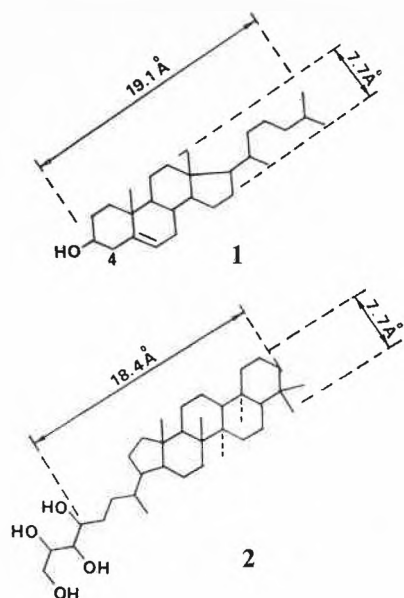
Appointed by L. Ruzicka in 1972 as his «Stammhalter für Frankreich», I am particularly proud to present some «Sonntagschemie» based on solid week-day work, and giving some very general perspective on the significance of terpenes. This is based on the extensive work of P. Albrecht (Strasbourg), of M. Rohmer (Mulhouse), of Y. Nakatani (Strasbourg), and their coworkers.

Cholesterol (1) is a universal constituent of eukaryotic membranes, which it stabi-

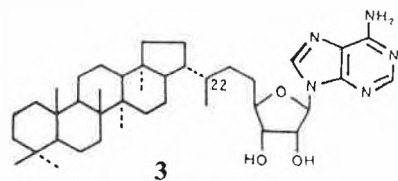
lizes by insertion between the phospholipid molecules, by its orientation induced by its amphiphilic nature, and by the rigidity imparted by its polycyclic structure to neighbouring phospholipids by cooperative van der Waals forces. Following our discovery of their molecular fossils, ubiquitous in sediments, we have shown that «hopanoids» like bacteriohopanetetrol (2) and its many relatives, quite widespread in bacteria, form a novel and hitherto unsuspected bacterial lipid family. While «geo-



hopanoids» are probably, due to their ubiquity, the most abundant complex molecules on earth (mostly underground!), at least some of the «biohopanoids» are structural equivalents of sterols (amphi-



philic character, dimensions, rigidity), and functional equivalents, both *in vivo* (*Tetrahymena*) and *in vitro* (monolayers, vesicles). It is possible that some of the most complex biohopanoids, like the adenosylhopane (3) of *Neunlist* and *Rohmer*, are rather «steroids» of bacteria, i.e. that they display some more elaborate function than a mechanical one.



Our hypothesis of the further equivalence of α, ω -dihydroxylated bacterial carotenoids with cholesterol (as «rivets» instead of «pegs») (Fig. 1), indicated by *Razin's* experiments *in vivo*, has now been largely substantiated *in vitro* by us with vesicles.

Other known microbial lipids are also of terpenic nature:

- the archaeobacterial phytanyl and bis-phytanyl ethers (Fig. 2), which exemplify both bilayers and transmembrane lipids, and for which we know molecular fossils (some of which are «orphan» lipids);
- tricyclohexaprenol (4), the postulated parent of tricyclic polyterpenes abundant in sediments;
- maybe isoarborinol (5), found in many sediments (but also in a few plants), a hybrid of hopane and lanosterol, which we *postulate* to be of bacterial origin (from aerobic bacteria);
- cycloartenol (6), which is not only the biosynthetic precursor of cholesterol in plants as *P. Benveniste* had shown 20 years ago, but also a cholesterol sur-

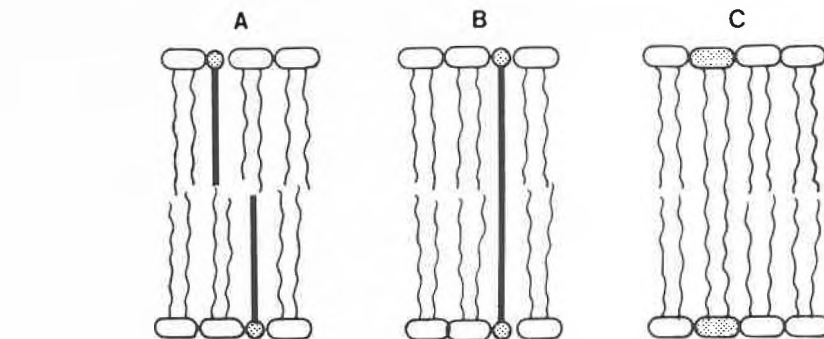


Fig. 1. Schematic representation of the insertion, into phospholipid bilayers, (A) of cholesterol or hopanoids, adapted to one half of the bilayer, as «pegs»; (B) of α, ω -dihydroxylated carotenoids, as trans-membrane «rivets»; (C) of transmembrane phospholipidic diethers in archaeobacterial membranes.

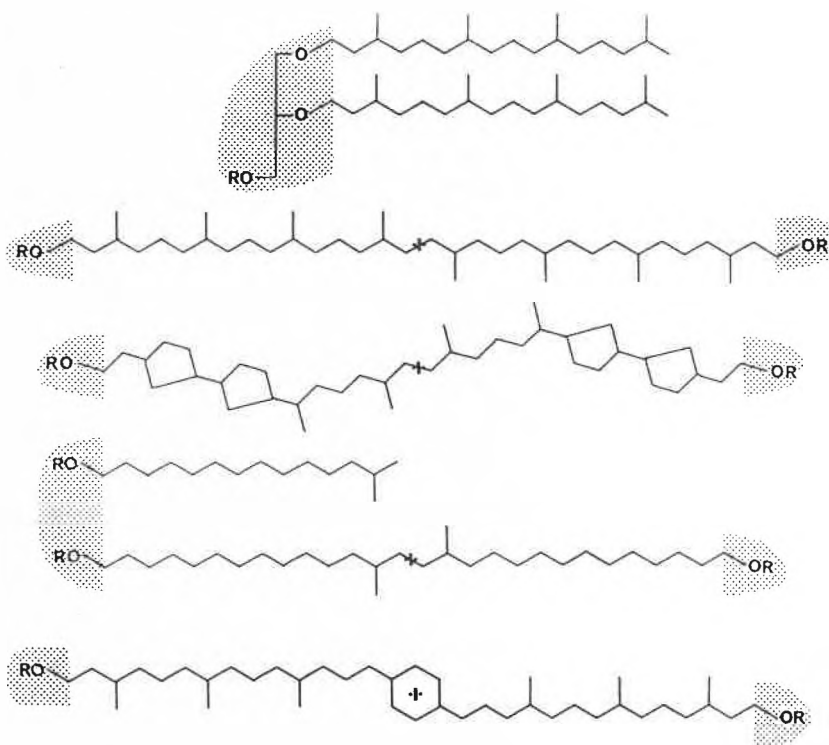


Fig. 2. Archaeobacterial lipids. In the first three structures, the corresponding molecular fossils are known both intact, or as hydrocarbons (with the polar heads, in gray, missing). The bottom three structures are known only as the corresponding hydrocarbons; the complete structures shown (with the gray polar heads) are putative, and represent «orphan» lipids.

rogate in some amoebas (*Rohmer* and *Raedersdorff*);

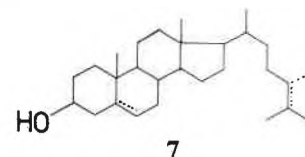
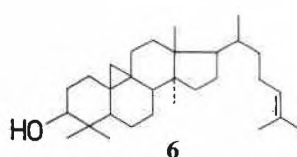
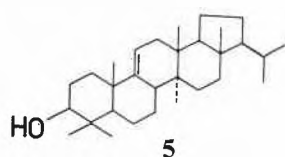
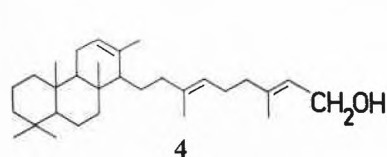
- 4 α -methyl sterols (7), biosynthetic precursors of cholesterol, but sterol surrogates in Dinoflagellates and in *Methylococcus*, and which provide abundant molecular fossils.

Thus, a general function of polyterpenes appears to be, in all phylums of living organisms, membrane reinforcement. We consider this as the fundamental role of

terpenes, the other ones (hormones, pheromones, defense substances, participation in photosystems, etc.) being «secondary».

The series of structures mentioned could be derived, by small changes in substrate or in product specificity, from a very limited number of enzymatic systems:

- the universal one leading to the linear polyterpenes, essentially by one reaction of the type $C^{\oplus} + C=C \rightarrow C-C-C^{\oplus}$, i.e. head-to-tail condensation;



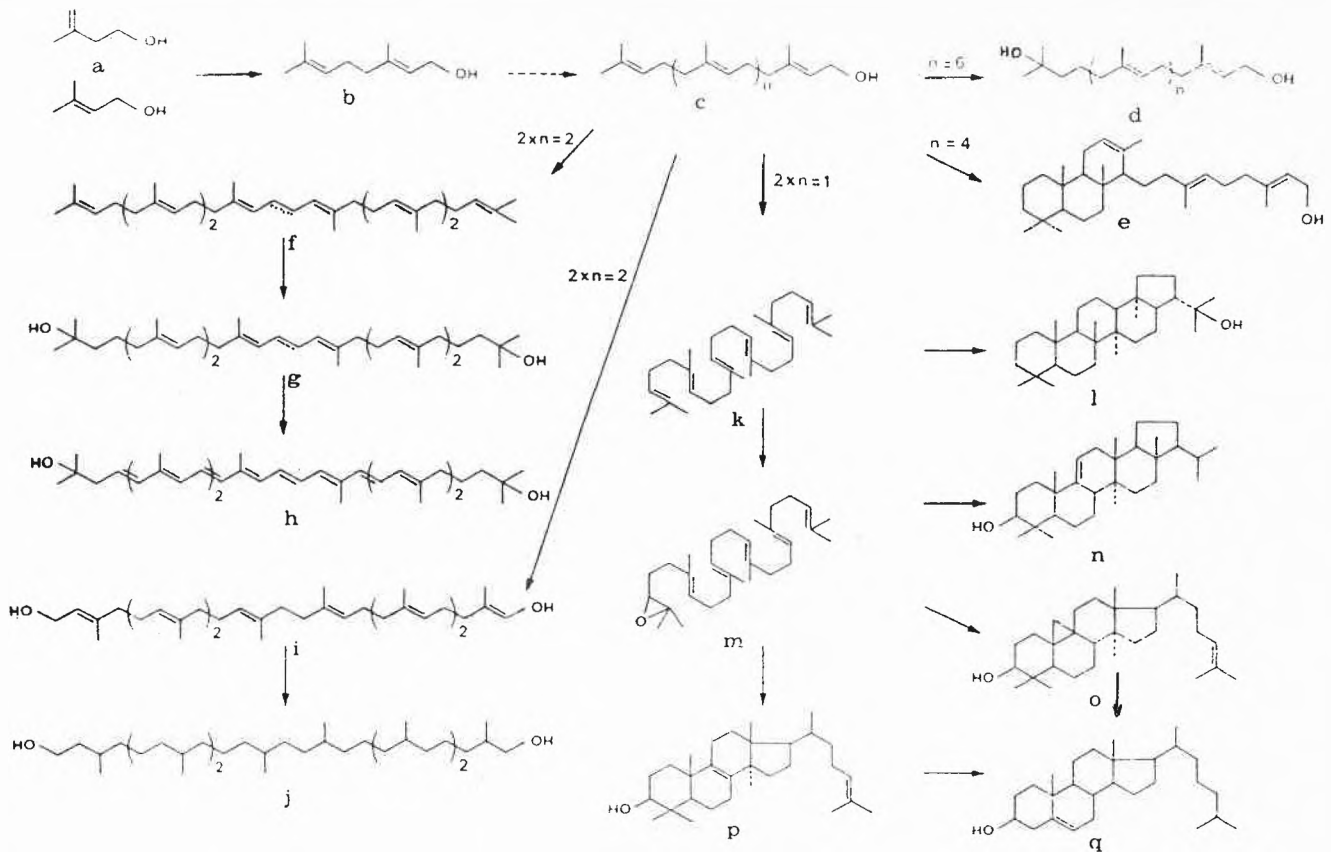


Fig. 3. A hypothetical biosynthetic/phylogenetic scheme for membrane lipids equivalent to cholesterol (q). a-c: polyterpene biosynthesis; d: postulated hydrated polyterpenol; e: tricyclohexaprenol – d and e require only the intervention of the fundamental mechanism of polyterpene biosynthesis: carbenium ion attack by C=C or H₂O (head-to-tail condensation); f: phytoene; g: postulated pre-carotenoid diol; h: «dihydroxyspheroidene», a carotenoid diol; i: pre-archaeobacterial bisphytanol; j: archaeobacterial bisphytanol, which requires a third enzymatic step: the head-to-head condensation; k: squalene; l: hopane derivatives – g and l require a second fundamental enzymatic step (tail-to-tail condensation); m: squalene epoxide; n: isoarborinol; o: cycloartenol; p: lanosterol; q: cholesterol. The formation of m requires the novel enzymatic epoxidation; the next stages require novel enzymatic constraints for the cyclization.

– a variant of the first one, leading to cyclization, or/and to hydration;
 – one leading to head-to-head dimerization (2 C₁₅ → squalene; 2 C₂₀ → carotenoids), through essentially identical intermediates and with a moderate substrate specificity;

– and one leading to tail-to-tail dimerization, in archaeobacteria, through an entirely unknown biochemistry.
 The progressive sophistication of these enzymes, away from simple («clay-catalyzed-like») reactions to the most subtle ones, leads one to postulate the phyloge-

netic sequence of Fig. 3, in which the dihydroxy-hydrocarotenoids, the corresponding unsaturated bisphytanediols (or derivatives such as phosphates), tricyclohexaprenol, and isoarborinol remain to be found in membrane lipids.

Zwischenreden – Zwiesprachen

Vor dem Referat über den letzten Vortrag beim «Leopold Ruzicka Centennial Symposium» von Professor Eigen sollen einige Passagen aus der Einführung durch Professor Eschenmoser stehen, welche anhand einiger Faksimile-Bilder das eminente Interesse bezeugen, das Ruzicka für die Eigenschen Arbeiten zur Evolution des Lebens aufgebracht hat. Die Antwort Eigens spiegelt die Stimmung bei dieser Veranstaltung wider.



Albert Eschenmoser:

... Manche von uns wissen, dass Leopold Ruzicka ein EIGEN-FAN war. Deshalb freuen wir uns besonders, beim heutigen Anlass Professor Eigen hier bei uns zu haben ... Er hat sich mit einem Fundamentalproblem der Naturwissenschaften, dem Problem der Selbstorganisation der Materie befasst und gehört zu den wenigen Wissenschaftlern, die das Weltbild unserer Zeit beeinflusst haben ... Ich möchte ihm ein kleines Geschenk machen: Auf dem ersten Faksimile (Bild 1) sieht man die Umschlagseite des Hefts der «Naturwissenschaften» vom Oktober 1971, in welchem

EIGEN DIE NATURWISSENSCHAFTEN

HEFT 10 OKTOBER 1971

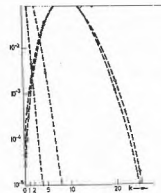


Fig. 4. Probability distributions for the occurrence of error output, according to Eq. (5) in Table 5.

to the accuracy of elementary digit recognition. The quantity, as defined by the variation of the m and p parameters, enters only as a logarithmic function...

Table of contents for 'EIGEN DIE NATURWISSENSCHAFTEN' featuring articles on self-organization of matter and evolution of biological macromolecules.

I. Introduction I.1. Cause and Effect The question about the origin of life often appears as a question about "cause and effect". Physical theories of macroscopic processes usually involve answers to such questions...

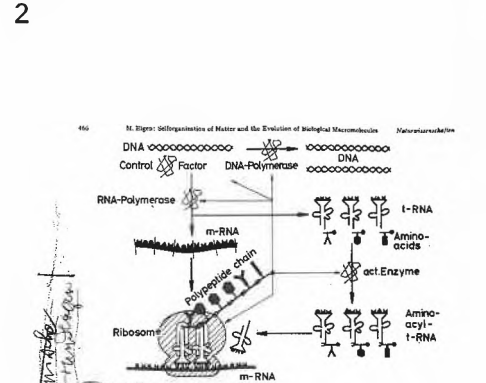


Table 1. Genetic code and amino acid codon assignments in their respective codons. This important conceptual table sets the stage for the subsequent discussion of the genetic code.

Eigen eine seiner grundlegenden Arbeiten publiziert. Es handelt sich um das persönliche Exemplar von Ruzicka mit authentischen Anmerkungen in Ruzickascher Handschrift...

VIII. Conclusion VIII.1. Limits of Theory What the Theory Does Explain It is the general principle of selection and evolution at the molecular level, based on the primary structure of the macromolecules...

Manfred Eigen, introduced into the scientific world after the publication of his book 'The Self-Organization of Matter and the Evolution of Biological Macromolecules'...

Matter and the Evolution of Biological Macromolecules" (Bild 2) las Ruzicka offensichtlich mit Hilfe eines Wörterbuchs Englisch-Deutsch; er wollte sich auch wirklich gar nichts entgehen lassen. Die nächste Seite (Bild 3) veranschaulicht Leopold Ruzicka studiert Manfred Eigen, eine Auseinandersetzung im echten Sinne des Wortes...

für Sie ein schönes Erlebnis sein, die Hand Ruzicka in Ihren eigenen Publikationen festgehalten zu sehen.



Manfred Eigen: ... Darauf will ich mit einem Gleichnis antworten, das ich einen Tag zuvor von Ephraim Katzir gehört habe.

Da war ein Mann in Israel, der züchtete Hühner, und eines Tages gingen die Hühner an zu sterben. Er ging zum Rabbi und sagte: "Rabbi, meine Hühner sterben." Da sagte dieser: "Füttere sie mit Reis." Das tat er, doch nach einer Woche kam er wieder und sagte: "Rabbi, meine Hühner sterben immer noch." Da sagte der Rabbi: "Nimm Mais." Nach einer Woche kam er wieder: "Meine Hühner sterben immer noch." Die Antwort: "Mein Sohn, nimm Käse." Und als er nach einer Woche wiederkam: "Rabbi, meine Hühner sterben", da fragte der Rabbi: "Wieviele Hühner hast Du noch?" "Ich habe noch zwei." "Wie schlimm", sagte der Rabbi, - "und ich habe noch so viele gute Theorien."

Zu einer Chemischen Gesellschaft zu kommen und einen Vortrag mit dem Titel «Die physikalische Basis der Evolution» anzukündigen, hört sich wie eine Provokation an, und wahrscheinlich hat es damals Ruzicka so empfunden, als ich auf der Birmensdorf-Konferenz 1971 über dieses Thema sprach, und er sehr erregt am Ende des Vortrages aufstand und sagte: «Es hat meiner ganzen Lebensarbeit bedurft, um mich zu überzeugen, dass das Leben Chemie ist, und nun kommen Sie daher und wollen uns erzählen, es sei Physik.»

The Physics of Evolution

Manfred Eigen

Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie, Göttingen (BRD)

The Darwinian concept of evolution through natural selection has been revised and put on a solid physical basis, in a form which applies to self-replicable macromolecules.

Two new concepts are introduced: «sequence space» and «quasi-species». Evolutionary change in the DNA- or RNA-sequence of a gene can be mapped as a trajectory in a sequence space of dimension ν , where ν corresponds to the number of changeable positions in the genomic sequence. Emphasis, however, is shifted from the single surviving wildtype, a single point in the sequence space, to the complex structure of the mutant distribution that constitutes the quasi-species. Selection is equivalent to an establishment of the quasi-species in a localized region of sequence space, subject to threshold conditions for the error rate and sequence length. Arrival of a new mutant may violate the local threshold condition and thereby lead to a displacement of the quasi-species into a different region of sequence space. This transformation is similar to a phase transition; the dynamical equations that describe the quasi-species have been

shown to be analogous to those of the two-dimensional Ising model of ferromagnetism. The occurrence of a selectively advantageous mutant is biased by the particulars of the quasi-species distribution, whose mutants are populated according to their fitness relative to that of the wildtype. Inasmuch as fitness regions are connected (like mountain ridges) the evolutionary trajectory is guided to regions of optimal fitness. Evolution experiments in test tubes confirm this modification of the simple «change and law» nature of the Darwinian concept. The results of the theory can also be applied to the construction of a machine that provides optimal conditions for a rapid evolution of functionally active macromolecules.

An introduction to the physics of molecular evolution by the author has appeared recently^[1]. Detailed studies of the kinetics and mechanisms of replication of RNA, the most likely candidate for early evolution^[2,3], and of the implications on natural selection have been reported^[4,5]. The quasi-species model has been constructed^[6,7] using the concept of sequence space. Subsequently various methods have been in-

vented to elucidate this concept and to relate it to the theory of critical phenomena^[8-19]. The instability of the quasi-species at the error threshold has been discussed^[20]. Evolution experiments with RNA strands in test tubes have been described^[21,22].

- [1] M. Eigen, *Chem. Scr.* 26B (1986) 13.
- [2] M. Eigen, R. Winkler-Oswatitsch, *Naturwissenschaften* 68 (1981) 217.
- [3] M. Eigen, R. Winkler-Oswatitsch, *Naturwissenschaften* 68 (1981) 282.
- [4] C. K. Biebricher, M. Eigen, W. C. Gardiner, *Biochemistry* 22 (1983) 2544.
- [5] C. K. Biebricher, M. Eigen, W. C. Gardiner Jr., *Biochemistry* 23 (1984) 3186; 24 (1985) 6550.
- [6] M. Eigen, *Naturwissenschaften* 58 (1971) 465.
- [7] M. Eigen, P. Schuster, *Naturwissenschaften* 64 (1977) 541; 65 (1978) 7, 341.
- [8] M. Eigen, *Adv. Chem. Phys.* 33 (1978) 211.
- [9] C. J. Thompson, J. L. McBride, *Math. Biosci.* 21 (1974) 127.
- [10] B. L. Jones, R. H. Enns, S. S. Rangnekar, *Bull. Math. Biol.* 38 (1976) 15.
- [11] B. L. Jones, *J. Math. Biol.* 6 (1978) 169.
- [12] P. Schuster, K. Sigmund, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* 89 (1985) 668.
- [13] J. Swetina, P. Schuster, *Biophys. Chem.* 16 (1982) 329.
- [14] J. Hofbauer, K. Sigmund, *Evolutionstheorie und dynamische Systeme*, Paul Parey, Berlin (1984).
- [15] R. Feistel, W. Ebeling, *BioSystems* 15 (1982) 291; W. Ebeling, A. Engel, B. Esser, R. Feistel, *J. Statist. Phys.* 37 (1984) 314, 369.
- [16] J. S. McCaskill, *J. Chem. Phys.* 80 (1984) 5194.
- [17] J. S. McCaskill, *Biol. Cybernet.* 50 (1984) 63.
- [18] D. Rumschitzki, *J. Math. Biol.* 24 (1987) 667.
- [19] I. Leuthäusser, *J. Chem. Phys.* 84 (1986) 1884.
- [20] M. Eigen, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* 89 (1985) 658.
- [21] M. Sumper, R. Luce, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 72 (1975) 162.
- [22] C. K. Biebricher, M. Eigen, R. Luce, *J. Mol. Biol.* 148 (1981) 369, 391.

Hexaalkynylbenzol-Derivate, erste Kohlenwasserstoffe als neuartige columnar- oder nematisch-discotische Flüssigkristalle**

Bernd Kohne und Klaus Praefcke*

Abstract: The first disc-shaped thermotropic liquid-crystalline hydrocarbons, the hexaalkynylbenzene derivatives **2** and **3**, have been synthesized. These newly designed radial-symmetric mesogens contain the hexaethynylbenzene (**2a**, **2b**) or the super-disc-like hexaphenylethynylbenzene unit (**3b**), respectively, as novel types of unsaturated «cores». These three hydrocarbons are monomesomorphic. The first two compounds (**2a**, **2b**) exhibit very viscous and probably highly ordered columnar-discotic mesophases (not yet identified), whereas compound **3b** shows enantiotropically the rarely observed fluid N_D nematic phase over a temperature range of about 16 K.

Während im «Kern»- und Lateralbereich völlig heteroatomfreie calamitische Flüssigkristalle bereits bekannt sind^[1-6], haben analoge Beispiele auf dem weniger entwickelten Gebiet der Discogene bisher gefehlt. Bei Untersuchungen zu Struktur/Eigenschafts-Korrelationen scheibenförmiger Verbindungen haben wir nun nach einer kürzlich beschriebenen einstufigen Ethinylierungsmethode^[7,8] unter anderem die zum Teil langkettig substituierten Ethinylbenzolderivate **2** und **3** synthetisiert (Schema 1) und dabei mit **2a**, **2b** und **3b** die ersten discotischen Kohlenwasserstoffe mit thermotrop flüssigkristallinen Eigenschaften erhalten. Die phenylsubstituierten Verbindungen **3a** und **3b** zeigen in Lösung (CH_2Cl_2 , $CHCl_3$) starke, blaugrüne Fluoreszenz.

Die radialsymmetrischen Zentralteile – Hexaethinylbenzol in **2a** und **2b** sowie Hexaphenylethynylbenzol in **3a** und **3b** – betrachten wir als neuartige «Discogenerne»^[9] mit Durchmessern (nach Dreiding-Modellen) von maximal 11 bzw. 19.5 Å^[10]. Beim «Kern» im Nematodiscogen **3b**

handelt es sich um eine neuartige «Superdisc»-Struktur^[9] mit sechs in seiner Ebene befindlichen, rotierbaren, im «Kernbereich» peripheren Benzolringen^[11]. Infolge völlig

Schema 1

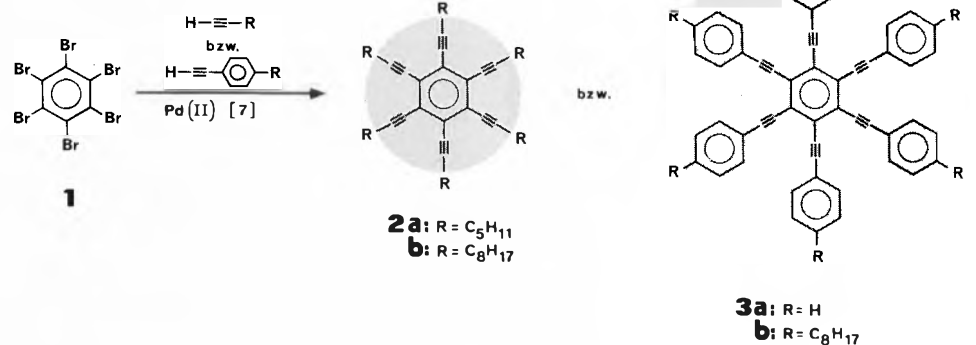


Tabelle 1. Phasenumwandlungstemperaturen^[a] [°C] und -enthalpien^[b] [kJ/mol] der Hexaethinylbenzol-Derivate **2** und **3** (K = kristalline, D = discotische, N_D = nematisch-discotische, I = isotrope Phase).

Verbindung	Schmelzpunkt	Klärpunkt	stabiler Mesophasenbereich ΔT [K]	ΔH [kJ/mol]	
				Schmelzen	Klären
2a	K → I : -5.3 (-4.5)	^[c] D → I : -16.4 ^[d]	—	— ^[e]	— ^[d]
2b	K → I : 17.2 (21.1)	^[c] D → I : -8.2 ^[d]	—	92.2	— ^[d]
3a	K → I : ≈ 310 (≈ 310) Zers. ^[f]	—	—	—	—
3b	K → N_D : 80.1 (79.6)	^[c] N_D → I: 95.7 (96.6)	15.6 (17.0)	77.4	≈ 0.1

^[a]Polarisationsmikroskop Leitz Laborlux 12 Pol mit Heitzisch Mettler FP 82 (Heizgeschwindigkeit 1 K/min); thermoanalytisch ermittelte Temperaturen in Klammern ().

^[b]DSC-Gerät Mettler TA 3000/DSC 30 (Heizgeschwindigkeit 10 K/min).

^[c]Zuvor kann bei aufheizender Untersuchung der schnell abgekühlten Schmelze eine weitere, metastabile feste Phase mit Schmelzpunkt bei **2a**: -12.5°C, **2b**: 12.6°C, **3b**: 52.5°C beobachtet werden; die in der Tabelle angegebenen Schmelzpunkte beziehen sich auf die thermodynamisch stabile Hochtemperaturmodifikation.

^[d]Monotrope Phasenumwandlung D → I; die Umwandlungstemperatur und -enthalpie konnte durch DSC wegen beginnender Kristallisation nicht bestimmt werden.

^[e]Der Enthalpiewert für diese Umwandlung konnte durch DSC wegen Überlagerung mit dem Schmelzpeak der festen Tieftemperaturmodifikation (vgl. ^[c]) nicht ermittelt werden.

^[f]Die DSC-Kurve zeigt bei dieser Temperatur einen exothermen Zersetzungspeak; im Mikroskop ist Verflüssigung unter Verfärbung nach Rotbraun zu beobachten.

*Korrespondenz: Prof. Dr.-Ing. K. Praefcke
 Institut für Organische Chemie, C 3
 Technische Universität Berlin
 Strasse des 17. Juni 135, D-1000 Berlin 12

**43. Mitteilung über flüssigkristalline Verbindungen. Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, der Firma E. Merck (Darmstadt) und der Technischen Universität Berlin (K und PA 1) unterstützt. Der Firma Mettler Instrumenten GmbH (Gießen) danken wir für die mehrwöchige Bereitstellung eines Thermoanalysegerätes vom Typ TA 3000 im Frühjahr 1987. Herrn K. Turgay danken wir für Mitarbeit im Rahmen seines organisch-chemischen Praktikums und Frau S. Völzke für Assistenz im Laboratorium. - 42. Mitteilung: H. W. Neuling, H. Stegemeyer, K. Praefcke, B. Kohne, Z. Naturforsch. A 42 (1987), im Druck.

Tiefemperaturmodifikationen (siehe Tabelle 1, dort Fussnote^[6]) aus den unterkühlten Schmelzen schwierig. Insbesondere die Temperatur- und Enthalpiebestimmung durch DSC-Messung scheitert aus dem letztgenannten Grund (siehe Tabelle 1, dort Fussnote^[6]). Mikroskopisch, in dünnen Schichten zwischen Objektträgern und gekreuzten Polarisatoren, sind die Mesophasen von **2a** und **2b** bei Abkühlung ihrer Schmelzen auf ca. -19°C bzw. ca. -14°C durch Bildung dendritisch wachsender, schneeflockenähnlicher Sternchen mit im Idealfall sechszähliger Symmetrieachse gekennzeichnet, die sich zu einer Mosaiktextur vereinigen und im Anfangsstadium den für smektische G-Phasen (S_G) typischen, sternförmigen Domänen^[14] ähneln (Fig. 1, Bilder 1–3). Wird wieder aufgeheizt (1K/min), verschwinden diese Texturen bei -16.4°C (**2a**) bzw. -8.2°C (**2b**). Die Zugehörigkeit der Mesophasen von **2a** und **2b** zum gleichen Strukturtyp ist bisher nicht gesichert, wie auch die Identifizierung dieser wahrscheinlich columnar-discotischen Mesophasen weiteren Untersuchungen vorbehalten bleibt.

Mischungsuntersuchungen zum Nachweis des Isomorphismus nach der Kontaktmethode^[15] scheiterten bisher an der vorzeitigen Kristallisation der Proben^[16].

Sehr einfach ist dagegen die Identifizierung der vom 4-Octylphenylethynyl-Derivat **3b** gebildeten N_D -Phase. Beim Aufheizen der Probe auf über 80°C wird im Mi-

kroskop eine fluide, doppelbrechende Mesophase mit starken thermischen Fluktuationen und Schlieren- oder Marmorstruktur^[14] beobachtet (Fig. 1, Bild 4). Dabei neigt die Phase bei längerem Tempern oder bei sehr langsamer Abkühlung der isotropen Schmelze unter die Klärtemperatur zur bevorzugten Formierung nicht-doppelbrechender, pseudoisotroper Bereiche.

Mit nematischen Phasen calamitischer Flüssigkristalle ist diese N_D -Phase nicht mischbar, was durch Kontaktpräparate von **3b** mit kommerziellen nematischen Mischungen unterschiedlicher Polarität (ZLI 1132 und ZLI 3086, Fa. E. Merck), aber auch mit einer reinen Substanz (4-Hexyloxy-thiobenzoesäure-S-4'-pentylphenylester^[17]) nachgewiesen werden konnte.

Wird die Schmelze von **3b** schnell auf Raumtemperatur abgekühlt, so kristallisiert sie zu einer metastabilen, zweiten festen Modifikation, die beim Aufheizen bei 52.5°C (siehe Tabelle 1, dort Fussnote^[6]) wieder in die N_D -Phase übergeht.

Die für den Klärvorgang ($N_D \rightarrow I$) von **3b** durch DSC-Messung ermittelte molare Umwandlungsenthalpie hat mit ≈ 0.1 kJ einen auffällig niedrigen Wert (Tabelle 1), wie er in ähnlicher Grösse (≈ 0.2 kJ/mol) bisher für ein Triphenylderivat angegeben wurde^[18].

Nach vorläufigen Untersuchungen lässt sich in der N_D -Phase von **3b** durch Mischung (Kontaktpräparat^[15]) mit der discotischen, flüssigkristallinen (?)^[19], chi-

ralen Penta-*O*-decanoyl- β -D-glucopyranose^[9] eine *verdrillte* nematische Phase (N_D^* ^[19]) induzieren.

Das heteroatomfreie Hexaphenylethynylbenzol-Derivat **3b** könnte sich wegen seiner enantiotropen N_D -Phase sowie wegen seines stark ungesättigten Charakters als Modellsubstanz^[20] zum Studium der in Pechen und anderen Pyrolyseprodukten von Kohlenwasserstoffen auftretenden «carbonaceous» Mesophasen^[21] eignen.

Experimentelles

Herstellung der neuen Hexakis(1-alkinyl)benzol-Derivate **2** und **3** in 1- bis 6-millimolaren Ansätzen aus Hexabrombenzol (**1**) mit im Überschuss verwendeten monosubstituierten Ethinen (vgl. Schema 1) nach dem CC-Kupplungsprinzip^[7, 8] bei 5 bis 96 h Rückfluss (ca. 120°C) und Isolierung nach mehrmaliger Flash-Chromatographie an 80–120 mL Silicagel 60 (E. Merck, 230–400 mesh) in Gemischen von Petrolether (30–70 $^{\circ}\text{C}$) bzw. *n*-Heptan und Ethylacetat (50 bis 150:1) im Falle **2a**, **2b** bzw. **3b** sowie Umkristallisation (**3b**) oder mehrmalige Umkristallisation (**3a**) aus den angegebenen Lösungsmitteln. Die Phasenumwandlungsdaten sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Hexakis(1-heptynyl)benzol (**2a**, $\text{C}_{48}\text{H}_{66}$): Ausbeute 25%, gelboranges Öl (Tabelle 1); IR (CHCl_3): $\nu_{\text{C}=\text{C}} = 2240$ cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (Bruker WM 400, CDCl_3): $\delta = 2.49$ (t, $J \approx 7$ Hz; 12 H, $\text{C}=\text{CCH}_2$); $^{13}\text{C-NMR}$ (Bruker AM 270, off-resonance, CDCl_3): $\delta = 127.52$ (s; 6 C, arom. C), 98.89 und 78.72 (2 s; 2 \times 6 C, $\text{C}\equiv\text{C}$); MS (Varian MAT 711, 70 eV, 110°C): m/z (%) = 642 (M^+ , 57), 57 (100). – Bei einem Vorversuch zur Synthese von **2a** konnte 1,4-Dibrom-2,3,5,6-tetrakis(1-heptynyl)benzol ($\text{C}_{34}\text{H}_{44}\text{Br}_2$) isoliert werden: Ausbeute 9%, *m.p.* $48\text{--}49^{\circ}\text{C}$ (farblose Nadeln aus Ethanol); IR (CCl_4): $\nu_{\text{C}=\text{C}} = 2238$ cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (wie vorstehend): $\delta = 2.52$ (t, $J \approx 7$ Hz; 8 H, $\text{C}=\text{CCH}_2$); $^{13}\text{C-NMR}$ (wie vorstehend): $\delta = 128.24$, 127.11 (2 s; insgesamt 6 C, arom. C), 101.24, 79.25 (2 s; 2 \times 4 C, $\text{C}\equiv\text{C}$); MS (wie vorstehend, 110°C): m/z (%) = 612 ($M^+ + 2$, 100), 610 (M^+ , 50).

Hexakis(1-decinyl)benzol (**2b**, $\text{C}_{66}\text{H}_{102}$): Ausbeute 27%, gelboranges Öl (Tabelle 1); IR (CCl_4): $\nu_{\text{C}=\text{C}} = 2235$ cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (wie vorstehend): $\delta = 2.48$ (t, $J \approx 7$ Hz; 12 H, $\text{C}=\text{CCH}_2$); $^{13}\text{C-NMR}$ (wie vorstehend): $\delta = 127.49$ (s; 6 C, arom. C), 98.92, 78.70 (2 s; 2 \times 6 C, $\text{C}\equiv\text{C}$); MS (wie vorstehend, 320°C): m/z (%) = 894 (M^+ , 100).

Hexakis(phenylethynyl)benzol (**3a**, $\text{C}_{54}\text{H}_{30}$): Ausbeute 65%, zitronengelbe Nadeln (1 \times aus Chloroform und 2 \times aus *p*-Xylol; Tabelle 1); UV (Cary 118, CH_2Cl_2): $\lambda = 265.5$ nm ($\epsilon = 47000$), 348 (106000); $^1\text{H-}$ und $^{13}\text{C-NMR}$ wegen zu geringer Löslichkeit nicht messbar; MS (wie vorstehend, 310°C): m/z (%) = 678 (M^+ , 14), 207 (Fremdpeak, 100).

Hexakis(4-octylphenylethynyl)benzol (**3b**, $\text{C}_{102}\text{H}_{126}$): Ausbeute 67%, gelbe Blättchen (2 \times aus Aceton/Ethanol; Tabelle 1); IR (CHCl_3): $\nu_{\text{C}=\text{C}} = 2209$ cm^{-1} ; UV (wie vorstehend): $\lambda = 270$ nm ($\epsilon = 57000$), 357 (155000); $^1\text{H-NMR}$ (Bruker WM 400, CDCl_3): $\delta = 7.56$, 7.18 (2 d, $J \approx 8$ Hz; 2 \times 12 H, AA'BB'-System), 2.64 (t, $J \approx 7.5$ Hz; 12 H, Aryl- CH_2); $^{13}\text{C-NMR}$ (Bruker AM 270, off-resonance, CDCl_3): $\delta = 143.93$ (s; 6 C, arom. C- CH_2), 131.83, 128.51 (2 d; 2 \times 12 C, arom. CH), 127.31, 120.60 (2 s; 2 \times 6 C, arom. C- $\text{C}\equiv\text{C}$), 99.40, 87.15 (2 s; 2 \times 6 C, $\text{C}\equiv\text{C}$) 36.07 (t; 6 C, Aryl- CH_2); MS (wie vorstehend, 400°C): m/z (%) = $M^+ < 1\%$, 92 (100).

Eingegangen am 3. April 1987 [FC 105]
Auf Wunsch der Autoren erst jetzt veröffentlicht

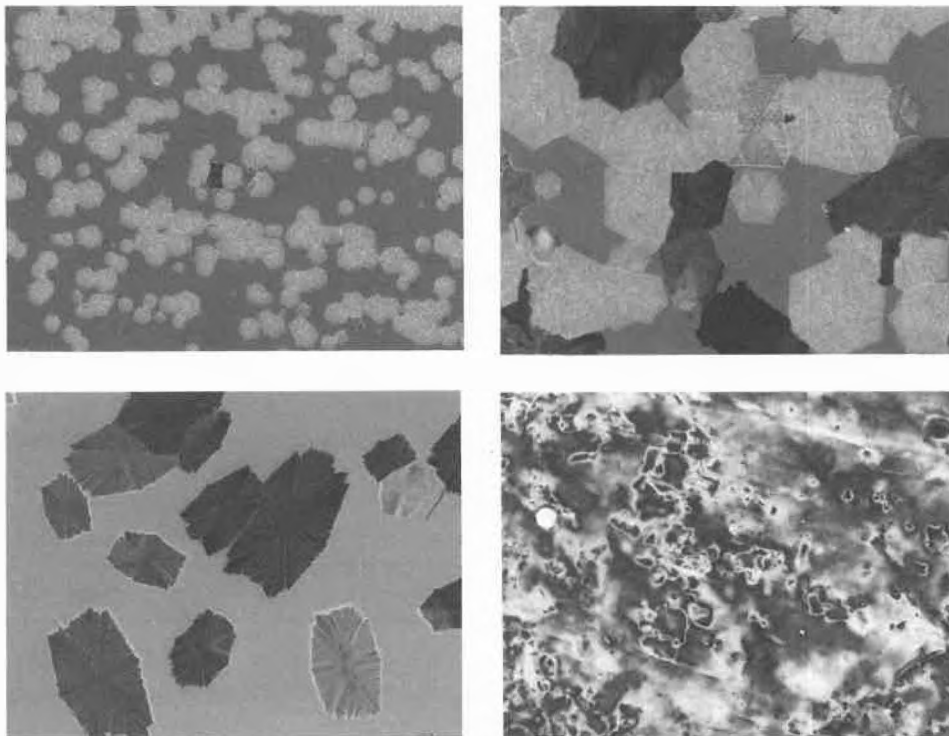


Fig. 1. Texturphotographien (32fache Vergrößerung in der 24×36 mm Mikroskopkamera Photoautomat Wild MPS 51, gekreuzte Polarisatoren; vgl. Fussnote^[6] der Tabelle 1), von links oben nach rechts unten: 1) Mesophase der Heptynylverbindung **2a**, schnell gekühlt (≥ 10 K/min), bei -21°C im circular polarisierten Licht; 2) wie 1), jedoch langsam (≈ 2 K/min) gekühlt; 3) Mesophase der Decinylverbindung **2b**, langsam gekühlt (≈ 2 K/min), bei -14°C im circular polarisierten Licht; 4) N_D -Phase der 4-Octylphenylethynylverbindung **3b**, aufheizend bei 82°C .

- [1] H. Schubert, H. Dehne, *Z. Chem.* 12 (1972) 241.
- [2] H. Kelker, R. Hatz: *Handbook of Liquid Crystals*, Verlag Chemie, Weinheim (1980), Kap. 2.13, und zit. Lit.
- [3] K. Praefcke, D. Schmidt, G. Heppke, *Chem. Ztg.* 104 (1980) 269.
- [4] H.-J. Deutscher, H.-M. Vorbrodt, H. Zschke, *Z. Chem.* 21 (1981) 9.
- [5] V. Reiffenrath, F. Schneider, *Z. Naturforsch.* A36 (1981) 1006.

- [6] R. Eidenschink, *Chem. Unserer Zeit* 18 (1984) 168.
- [7] R. Diercks, J.C. Armstrong, R. Boese, K.P.C. Vollhardt, *Angew. Chem.* 98 (1986) 270; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 268; vgl. auch R. Diercks, K.P.C. Vollhardt, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 3150; *Chem. Unserer Zeit* 20 (1986) 319.
- [8] Vorversuche in 3- bzw. 6-millimolaren Ansätzen mit 1,3,5-Tribrombenzol und 1-Heptin bzw. Phenylethin im Überschuss lieferten nach dem CC-Kupplungsprinzip^[7] bei 1 h Rückfluss (ca. 120 °C), üblicher Aufarbeitung und einmaliger Filtration der Rohprodukte über 25 mL Silicagel 60 (Fa. E. Merck, 230–400 mesh) in Petrolether (30–70 °C) bzw. Benzol und zweimaliger Kugelrohrdestillation bzw. zweimaligem Kochen über Aktivkohle in Isopropanol und Umkristallisation aus Isopropanol die erwartungsgemäss nicht-flüssigkristallinen, neuen Kohlenwasserstoffe (auszugsweise Angabe von Spektraldaten):
 1,3,5-Tris(1-heptynyl)benzol (C₂₇H₃₆): Ausbeute 88%, hellgelbes Öl; b.p. (0.4 Torr): ca. 240 °C; IR (CCl₄): ν_{C=C} = 2242 cm⁻¹; ¹H-NMR (Bruker WM 400, CDCl₃): δ = 7.30 (s; 3 H, Aryl-H), 2.37 (t, J ≈ 7 Hz; 6 H, C≡CCH₂); ¹³C-NMR (Varian CFT 20, off-resonance, CDCl₃): δ = 133.55 (d; 3 C, arom. CH), 124.55 (s; 3 C, arom. C), 91.15 und 79.53 (2 s; 6 C, C≡C); MS (Varian MAT 711, 70 eV, 180 °C): m/z (%) = 360 (M⁺, 61), 55 (100); bzw.
 1,3,5-Tris(phenylethynyl)benzol (C₃₀H₁₈): Ausbeute 54%, m.p. 147.5 °C (schwach gelbe Nadeln aus Isopropanol); ¹H-NMR (wie vorstehend): δ = 7.67 (s; 3 H, Aryl-H), 7.58–7.52 und 7.39–7.35 (2 m; insgesamt 15 H, Aryl-H); ¹³C-NMR (wie vorstehend): δ = 134.03, 131.73, 128.60, 128.42 (4 d; insgesamt 18 C, arom. CH), 124.07, 122.89 (2 s; 2 × 3 C, arom. C-C≡C), 90.58, 87.89 (2 s; 2 × 3 C, C≡C); MS (wie vorstehend, 200 °C): m/z (%) = 378 (M⁺, 100).
- [9] Bezüglich bisher bekannter (etwa ein Dutzend) sowie einiger potentieller aromatischer oder ungesättigter bzw. gesättigter ali- oder heterocyclischer «Kerne» in discotischen und thermomesomorphen Verbindungen siehe a) J. Billard, in W. Helfrich, G. Heppke (Ed.): *Liquid Crystals of One- and Two-Dimensional Order*, Springer-Verlag, Berlin (1980), p. 383; b) S. Chandrasekhar, *Philos. Trans. R. Soc. London A309* (1983) 93; c) P. Le Barny, J. Billard, J.-C. Dubois, in A.C. Griffin, J.F. Johnson (Ed.): *Liquid Crystals and Ordered Fluids*, Vol. 4, Plenum, New York (1984), p. 57; d) J.-C. Dubois, J. Billard, *ibid.*, p. 1043; e) C. Destrade, N.H. Tinh, L. Mamlok, J. Malthête, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* 114 (1984) 139; f) N.H. Tinh, R. Cayuela, C. Destrade, *ibid.* 122 (1985) 141; g) C. Piechocki, J. Simon, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1985) 259; D. Guillon, P. Weber, A. Skoulios, C. Piechocki, J. Simon, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* 130 (1985) 223; h) C. Piechocki, J. Simon, *Nouv. J. Chim.* 9 (1985) 159; bzw. i) J.D. Bunning, J.E. Lydon, C. Eaborn, P.M. Jackson, J.W. Goodby, G.W. Gray, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1* 78 (1982) 713; k) B. Kohne, K. Praefcke, *Angew. Chem.* 96 (1984) 70; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 82; l) B. Kohne, K. Praefcke, *Chem. Ztg.* 109 (1985) 121; m) B. Kohne, K. Praefcke, J. Billard, *Z. Naturforsch.* B41 (1986) 1036; n) R.G. Zimmermann, G.B. Jameson, R.G. Weiss, *Mol. Cryst. Liq. Cryst. Lett.* 1 (1985) 183; o) J.-M. Lehn, J. Malthête, A.-M. Levelut, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1985) 1794.
- [10] Abstände zwischen den jeweils ersten noch in der Scheibenebene liegenden Kohlenstoffatomen der Alkylketten beider Verbindungstypen (vgl. Formelbilder).
- [11] Nicht-thermomesomorph sind hingegen Benzol-derivate, die im Vergleich mit 3b entweder keine Acetylenbrücken zwischen den Phenylringen besitzen (M. Dvolutzky, J. Billard, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* 64 (1981) 247) oder als para-substituierte Benzoensäure- bzw. Zimtsäure-Ester des Hexahydroxybenzols statt dessen Carboxy- bzw. Carboxyethenylgruppen aufweisen (S. Chandrasekhar, *Adv. Liq. Cryst.* 5 (1982) 47, dort p. 57. bzw. Ref.^[9c], dort p. 64).
- [12] Die wenigen bisher beobachteten N_D-Phasen treten nach unserer Kenntnis nur bei Flüssigkristallinen discotischer Strukturen mit Esterfunktionen im Lateralbereich auf; zudem haben diese Mesogene als weiteres, unseres Erachtens typisches Strukturmerkmal grossflächige, aromatische «Kerne», und zwar (Literaturauswahl): 1) *Triphe-nylen*: C. Destrade, P. Foucher, H. Gasparoux, N.H. Tinh, A.M. Levelut, J. Malthête, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* 106 (1984) 121 und N.H. Tinh, J. Malthête, H. Gasparoux, C. Destrade, in A.C. Griffin, J.F. Johnson (Ed.): *Liquid Crystals and Ordered Fluids*, Vol. 4, Plenum, New York (1984), p. 1123, mit in beiden Quellen zit. Lit. (incl. über N_D-Phasen); siehe auch Ref.^[9c]; 2) *Truxen*: N. H. Tinh, J. Malthête, C. Destrade, *ibid.* 64 (1981, *Lett.*) 291; C. Destrade, H. Gasparoux, A. Babeau, N.H. Tinh, J. Malthête, *ibid.* 67 (1981) 37; 3) *Trioxatruxen*: C. Destrade, N.H. Tinh, L. Mamlok, J. Malthête, *ibid.* 114 (1984) 139 und zit. Lit.; 4) *Triithatruxen*: N.H. Tinh, R. Cayuela, C. Destrade, J. Malthête, *ibid.* 122 (1985) 141. – Monotrop scheinen auch bei p-Alkoxyphenylestern der 1,3,5-Benzotricarbonsäure nematisch-artige Discophasen mit gegenüber 3b allerdings sehr hohen Umwandlungsenthalpien (ca. 5 bis 10 KJ/mol!) aufzutreten: S. Takenaka, K. Nishimura, S. Kusabayashi, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* 111 (1984) 227; B. Kohne, K. Praefcke, unveröffentlichte Befunde.
- [13] Vgl. das erste Literaturzitat in Ref.^[12] mit ähnlicher Argumentation bezüglich N_D-Phasen anderer Verbindungstypen.
- [14] D. Demus, L. Richter: *Textures of Liquid Crystals*, Verlag Chemie, Weinheim (1978).
- [15] L. Kofler, A. Kofler: *Thermo-Mikro-Methoden zur Kennzeichnung organischer Stoffe und Stoffgemische*, 3. Aufl., Verlag Chemie, Weinheim (1954).
- [16] Auffällig ist allerdings, dass die von 2a im Gegensatz zu den von 2b gebildeten, sternförmigen Domänen sehr häufig praktisch keine Doppelbrechung mehr zeigen (vgl. Fig. 1, Bilder 1, 2 und 3).
- [17] R.M. Reynolds, C. Maze, E. Oppenheim, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* 36 (1976) 41.
- [18] S. Chandrasekhar, *Adv. Liq. Cryst.* 5 (1982) 47, dort p. 64.
- [19] C. Destrade, N.H. Tinh, J. Malthête, J. Jacques, *Phys. Lett.* 79A (1980) 189; J. Malthête, C. Destrade, N.H. Tinh, J. Jacques, *Mol. Cryst. Liq. Cryst. Lett.* 64 (1981) 233.
- [20] Vgl. hierzu folgendes, unsere Ansicht stützendes Exzerpt aus Ref.^[9d], dort p. 1054: «Interest in the D_F phase (Anm.: D_F ≡ N_D) as a model for the carbonaceous mesophases (H. Gasparoux, C. Destrade, G. Fug, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* 59 (1980) 109; 5 · 10⁸ tons per year) is understood (C.J. Atkinson, J.R. Lander, H. Marsh, *Br. Polym. J.* 13 (1981) 1), but until now no pure discogenic hydrocarbon has been made. This void will be filled later.»
- [21] J.D. Brooks, G.H. Taylor, *Carbon* 3 (1965) 185; J.E. Zimmer, J.L. White, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* 38 (1977) 177; S. Otani, *ibid.* 63 (1981) 249.

Triplet State Lifetime of Anthracene in Benzene Solution**

Klaus Haarmann, Edwin Haselbach*, and Paul Suppan*

Dedicated to Professor Albert Weller on the occasion of his 65th birthday

Abstract: The decay kinetics of the triplet state absorption of anthracene in benzene have been measured in conditions of laser flash photolysis, as a function of anthracene concentration and of laser light intensity. It is concluded that concentration quenching of triplet state anthracene by ground state anthracene is the major bimolecular deactivation process.

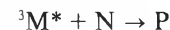
The lifetime of electronically excited states plays a most important role in the actual efficiency of photochemical processes. A photochemical reaction may be very inefficient in terms of its quantum

yield Φ , even though the reaction rate constant k_r may be large, because of the competing photophysical processes of deactivation of the excited state which can be represented by a deactivation rate constant k_d :

$$\Phi_r = \frac{k_r}{k_r + k_d}$$

The lowest triplet excited states of organic molecules M are of special importance in bimolecular photochemical reac-

tions, since such states are expected to have relatively long lifetimes (of the order of ms to s), long enough to lead to reactive encounters in liquids of low viscosity even when the partner (ground state) species N is present in low concentration



It is however well known that the triplet state lifetimes of many aromatic molecules measured in solution are much shorter than the phosphorescence lifetimes, or the lifetimes measured in highly viscous media or solid matrices such as organic glasses at low temperatures^[1]. Thus the lifetime of the triplet state (T₁) of anthracene (A) is only some 80 μs in ethanol or cyclohexane at room temperature as measured in conventional or laser flash photolysis experiments, whereas it is 26 ms in an acrylic glass and even longer in low temperature frozen matrices^[2].

The reason for the dramatic shortening of the triplet state lifetime in low viscosity liquids has been ascribed to a variety of factors such as quenching by residual molecular oxygen^[3], quenching by unspecified impurities in the solvent or in the an-

* Correspondence:

Prof. Dr. E. Haselbach, Dr. P. Suppan
 Institut de Chimie Physique de l'Université
 Péroilles, CH-1700 Fribourg

** Acknowledgement: This work is part of project No. 2.044-0.86 of the Schweizerischer Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung.

thracene sample itself^[4], or concentration quenching of $^3A^*$ by ground state A^[5]. In this paper we report a study of the lifetime of the triplet state of A in benzene at extremely low concentrations, in conditions of laser flash photolysis. The unambiguous result is that concentration quenching is the decisive process.

Experimental

Solutions of anthracene (A) of very low concentrations can be used if the cell pathlength l can be made large enough to give a reasonable absorbance at the excitation wavelength. The third harmonic of a Nd-YAG laser (JK model 2000) at $\lambda = 355$ nm has been used in this work; the molar decadic extinction coefficient of A is $8.68 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ at this wavelength, so that concentrations of A down to $\approx 10^{-8} \text{ M}$ could be used in a cell of 1 m optical pathlength.

Three cells have been used for different concentrations of A, of pathlengths 0.1, 0.5, and 1 m, all of 7 mm diameter to fit the laser beam diameter of 6 mm. The monitoring light was focussed on to the end window of the cell by means of a spherical mirror provided with a 10 mm diameter hole for the laser beam (Fig. 1).

The monitoring light from a 150 W xenon arc lamp could be passed through the long cylindrical cells by taking advantage of the light-guide effect which depends on the difference between the refractive indices of the solvent and of the surrounding glass. This made it necessary to use a solvent of relatively high refractive index such as benzene (cyclohexane or ethanol do not give a satisfactory light-guide effect in long glass cells). Under these conditions the monitoring light passes through the solution by multiple reflection and can be collected at the other end of the cell into a monochromator set at a maximum of the $^3A^*$ absorption at $\lambda = 420$ nm. The concentration of $^3A^*$ can be determined from the absorbance since the $T_1 \rightarrow T_n$ extinction coefficient is known to be $45.5 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ^[6].

The sample cells were fitted with a degassing reservoir and an adaptor to the vacuum line; all samples are degassed by the usual freeze-pump-thaw-shake procedure until no residual gas pressure could be detected at 10^{-6} Torr. It is probably more difficult to eliminate oxygen from benzene than from other solvents since it is known that O_2 forms weak complexes with many aromatic molecules; the degassing procedure was therefore repeated six times in these experiments.

Since in conditions of laser flash photolysis the number of photons can be large compared to the number of molecules, the laser pulse intensity could be reduced by means of liquid filters of 4-hydroxybenzophenone in ethanol. The actual pulse energy was measured by means of the JK lasers energy monitor; the unfiltered pulse had an energy of 10 mJ.

Signal detection and processing: The monitoring light at 420 nm was detected by a photomultiplier EMI 9785 and displayed on a storage oscilloscope. It was then digitized by a vidicon camera and the data were transferred to a computer (Acorn BBC or PDP 11/34) for numerical analysis^[7].

Samples: Anthracene was Fluka scintillation grade, recrystallized twice from spectroscopic grade ethanol; benzene was Merck UV grade solvent, used without further purification. The purity of the anthracene sample was checked by gas chromatography, and the overall level of impurities could be put as no higher than 0.1%. No fluorescence other than that of anthracene could be detected over the wavelength region up to 900 nm.

Results and Discussion

When a solution of A of concentration $5.5 \cdot 10^{-7} \text{ M}$ is flashed with pulses of energies ranging from 10 mJ down to 2.3 mJ it is found that the initial absorbance of $^3A^*$ follows linearly the pulse energy, and that the triplet state lifetime stays constant at 1.2 ms within experimental error (Table 1).

This shows that there is no saturation effect in these conditions (such as would be

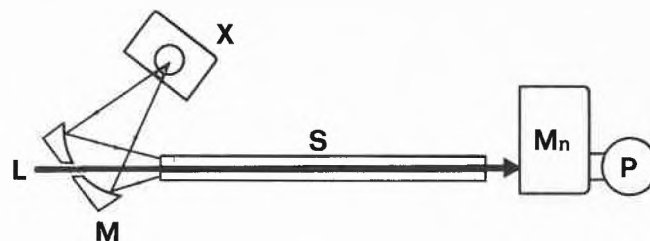


Fig. 1. Outline of the optical arrangement of the flash photolysis experiment using long pathlength cells. X: xenon arc (monitoring light source); L: laser beam; M: spherical mirror with central hole; S: glass sample cell of pathlength l ; Mn: monochromator; P: photomultiplier.

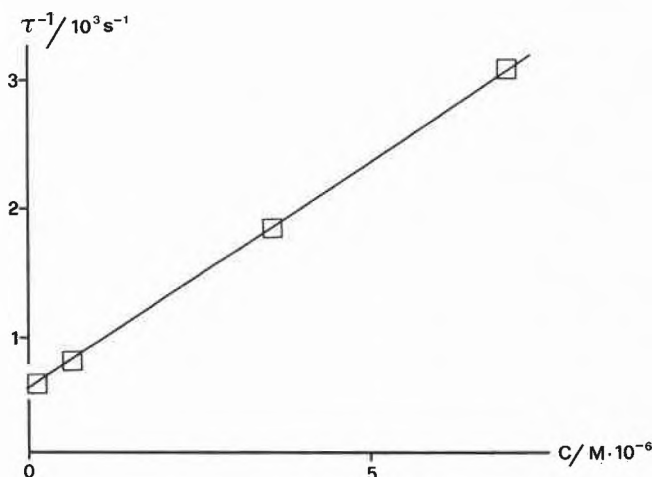


Fig. 2. Observed reciprocal triplet state lifetimes at various anthracene concentrations c .

Table 1. Initial triplet state concentration $[^3A^*]_0$ and triplet state lifetime τ for different laser pulse energies.

Filter transmission (%)	$[^3A^*]_0$ (mol L ⁻¹)	τ (ms)
100	$1.52 \cdot 10^{-8}$	1.2
87.5	$1.32 \cdot 10^{-8}$	1.3
42.5	$6.47 \cdot 10^{-9}$	1.2
22.9	$3.86 \cdot 10^{-9}$	1.1

Table 2. Initial triplet state concentration $[^3A^*]_0$ and triplet state lifetime τ for different anthracene concentrations [A].

[A] (mol L ⁻¹)	$[^3A^*]_0$ (mol L ⁻¹)	τ (μs)
$6.87 \cdot 10^{-6}$	$1.66 \cdot 10^{-7}$	320 ± 13
$3.44 \cdot 10^{-6}$	$1.09 \cdot 10^{-7}$	540 ± 40
$5.50 \cdot 10^{-7}$	$1.42 \cdot 10^{-8}$	1200 ± 70
$2.74 \cdot 10^{-8}$	$6.28 \cdot 10^{-9}$	1550 ± 120

reached if nearly all the molecules would be excited to the triplet state). At the highest pulse energy the ground state depopulation is of only around 3%.

The triplet decay follows first order kinetics in every case from the very start of the trace, and no delayed fluorescence could be detected.

Triplet-triplet annihilation seems therefore to be unimportant at times longer than some 10 μs following the laser pulse, and this can be understood from the triplet state concentrations: the highest concentration is of around 10^{-8} M , so that assuming a diffusion-controlled annihilation rate constant k_D of $10^{10} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ the initial slope $d[^3A^*]/dt$ is small compared to the first-order decay slope of $\approx 10^5 \text{ M s}^{-1}$:

$$\frac{d[^3A^*]}{dt} = k_{\text{Dl}}[^3A^*]^2 = 10^{10} \times 10^{-16} = 10^{-6} \text{ M s}^{-1}$$

When the pulse energy is reduced the triplet concentration is even lower and

triplet-triplet annihilation even less important. The effect of A concentration was then investigated with solutions prepared in cells of four different pathlengths ranging from 2 cm to 1 m (Table 2). There is a steady increase in the triplet state lifetime as the A concentration decreases, extrapolating for zero concentration to a lifetime of around 1.7 ms (Fig. 2).

These results can now be analyzed in terms of a concentration-independent rate constant k_1 and a concentration-dependent rate constant k_2 , according to the linear relationship

$$-\frac{d[^3A^*]}{dt} = k_1[^3A^*] + k_2[A][^3A^*]$$

with $k_1 = 630 \text{ s}^{-1}$ and $k_2 = 3.6 \cdot 10^8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$.

The rate constant k_1 includes all terms which do not vary with [A] such as quenching by solvent impurities, by any residual oxygen, as well as true first order terms of unimolecular radiative and non-radiative

deactivation. The extrapolated lifetime of $^3A^*$ is then still very much shorter than that observed in diffusionless systems, but it is difficult to establish the origin of the unimolecular or pseudo-unimolecular deactivation process. Quenching by residual oxygen still seems the most likely explanation, although it implies a repeated failure of the degassing procedure; the residual oxygen concentration should be of the order of 10^{-7} M to account for the observed rate constant k_1 , far above the concentration expected from the residual gas pressure of 10^{-6} Torr (if $[O_2] = 10^{-3}$ M at the normal atmospheric pressure, it would be 10^{-9} M at 10^{-6} Torr pressure).

The concentration-dependent rate constant k_2 can cover two quite distinct quenching mechanisms which both depend on $[A]$: the quenching by impurities contained in the solute, and the quenching by the solute (ground state A) itself, the so-called «concentration quenching».

At the lowest concentration of A ($2.74 \cdot 10^{-8}$ M) the pseudo-first-order rate constant is 15 s^{-1} from the observed lifetime of 1.55 ms and the extrapolated first-order rate constant $k_1 = 630 \text{ s}^{-1}$. Assuming a diffusion limited rate constant $k = 10^{10} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ the quencher concentration comes to $1.5 \cdot 10^{-9}$ M, that is over 5% of the concentration of A. Since the results of the GC analysis of the anthracene sample used in this work give an absolute limit of 0.1% for all impurities, it must be concluded that the concentration-dependent process is the quenching of $^3A^*$ by ground state A. The quenching rate constant of $3.6 \cdot 10^8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ is however substantially lower than the diffusional limit (by a factor 30 approximately).

It is of course still an open question to what extent this type of quenching may be general; it remains to be seen also if its efficiency depends on the solvent. In any case it shows that the lifetime of triplet

states in solution depends on the solute concentration, and this should be given due consideration in the design of preparative photochemical experiments.

Received: May 11, 1987 [FC 107]

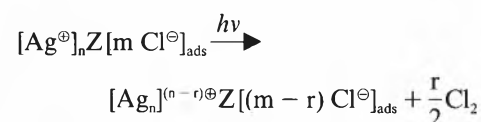
- [1] C. A. Parker: *Photoluminescence of Solutions*, Elsevier, Amsterdam (1968).
- [2] R. Livingston, W. R. Ware, *J. Chem. Phys.* 39 (1963) 2593.
- [3] S. P. McGlynn, T. Azumi, M. Kinoshita: *Molecular Spectroscopy of the Triplet State*, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ (1969).
- [4] K. H. Grellmann, H. G. Scholtz, *Chem. Phys. Lett.* 62 (1979) 64.
- [5] J. Langelaar, G. Jansen, R. P. H. Rettschnick, G. J. Hoytink, *Chem. Phys. Lett.* 12 (1971) 86.
- [6] H. Labhart, W. Heinzelmann, in J. B. Birks (Ed.): *Organic Molecular Photophysics*, Vol. 1, Wiley, London (1973).
- [7] M. Gremaud, P.-H. Chassot, P. Suppan, *Chimia* 37 (1983) 379.

Photoelektrochemische Zelle mit 1.1 Volt Leerlaufspannung**

Gion Calzaferri* und Werner Spahni

Abstract: A photoelectrochemical cell with 1.1 V open circuit potential, short-time storage capacity, and high cell voltage is described. The cell is based on the photochemical decomposition of silver chloride into metallic silver and chlorine gas. Its open circuit potential is determined by the electromotive force $[Ag; AgCl:HCl(1M):Cl^{\ominus}; \frac{1}{2}Cl_2], E^0 = 1.14V$. Two cells in series can be used for photodecomposition of water to yield oxygen and hydrogen. It is the only photogalvanic cell known which makes possible such an experiment. Spectral sensitization can be achieved.

In einer Dispersion von Silberzeolith in Wasser kann nach Zugabe von Natriumchlorid in schwach saurem Milieu durch Belichten im nahen UV Silberchlorid in Silber und Chlor zerlegt werden^[1].



Z: negativ geladenes Zeolithgerüst

Nach Beobachtung eines Effekts, den wir «Eigensensibilisierung» nennen, gelang uns die spektrale Sensibilisierung dieser Reaktion ohne Zuhilfenahme von spe-

ziellen Sensibilisatoren^[2]. Zwischen einer Graphitelektrode und einem Silberblech, die in die Silberzeolith-Dispersion eintauchen, konnten wir unter Belichtung Potentialdifferenzen von mehr als 1000 mV messen. Am Silberblech stellt sich das Ag/AgCl-Potential ein, während die Graphitelektrode als Chlorelektrode wirkt. Wir hatten auch beobachtet, dass ein Silberstab, der in eine NaCl-Lösung taucht, nach Zutritt von Chlor weiterhin das Ag/AgCl-Potential annimmt, während sich an einer Graphit- oder Platinelektrode sofort das Cl_2/Cl^{\ominus} -Potential einstellt. Dieses Verhalten ist in Übereinstimmung mit dem Befund, dass die Rückreaktion des photochemisch gebildeten Chlors mit dem Silber sehr langsam abläuft.

Aufbauend auf diesen Ergebnissen sind wir dabei, eine photoelektrochemische Zelle mit Kurzzeitspeicher, 1.1 V Leerlaufspannung und hoher Klemmenspannung zu realisieren. Wir beschreiben im folgenden ein Laborexperiment, anhand dessen

das Funktionsprinzip einer derartigen Zelle demonstriert werden kann. Wegen der hohen Klemmenspannung genügen zwei solche, in Serie geschaltete Zellen, um photoelektrochemische Wasserspaltung zu erreichen. Es ist uns somit gelungen, die einzige nicht im Sinne eines Halbleiters funktionierende photoelektrochemische Anordnung zu finden, die ein solches Experiment ermöglicht; sie ist nach der heute akzeptierten Nomenklatur als *photogalvanische Zelle* zu bezeichnen^[3]. Photogalvanische Zellen sind photoelektrochemische Anordnungen, bei denen in einer homogenen oder heterogenen Photoreaktion Produkte entstehen, die in einer Folgereaktion an geeigneten Elektroden umgesetzt werden können^[3,4].

Photoelektrochemische Anordnungen spielen bei Versuchen zur photochemischen Umwandlung und Speicherung von Sonnenenergie eine wichtige Rolle. Werden eine Elektrode und eine Gegenelektrode in eine Lösung oder Dispersion getaucht und miteinander über einen Widerstand verbunden, und entsteht unter Belichtung eine Potentialdifferenz zwischen den beiden Elektroden, so spricht man von einer photoelektrochemischen Anordnung. Derartige Anordnungen kann man in zwei grosse Gruppen einteilen: Bei der Umwandlung von Lichtenergie in elektrische Energie geht in die Gesamtbilanz im Idealfall keine chemische Veränderung ($\Delta G^0 = 0$) ein; wird Lichtenergie zur Erzeugung neuer Stoffe verwendet ($\Delta G^0 \neq 0$), so spricht man von Photoelektrosynthesezellen^[5]. Eine Zelle dieser Art, die zu vielen Untersuchungen geführt hat, wurde 1972 von *Fujishima* und *Honda* beschrieben^[6]. In einer einfachen Anordnung konnten sie durch Belichtung einer Titandioxydelektrode bei $\lambda \approx 380 \text{ nm}$ auf photochemi-

* Correspondence: Privatdozent Dr. G. Calzaferri
Institut für Anorganische, Analytische und
Physikalische Chemie
Universität Bern
Freiestrasse 3, CH-3012 Bern

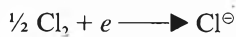
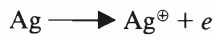
** Diese Arbeit wurde vom Nationalen Energie-Forschungs-Fonds (NEFF), Projekt 329, unterstützt.

schem Wege Wasserstoff und Sauerstoff aus Wasser in stöchiometrisch richtigem Verhältnis und mit guter Quantenausbeute ($\Phi = 0.3$) herstellen.

Unsere Anordnung, die leicht in jedem Laboratorium aufgebaut werden kann, lässt sich sowohl als Photoelektrosynthese-Zelle als auch als photoelektrochemische Zelle zur Erzeugung von elektrischem Strom aus Licht betreiben. Der Ladevorgang ist durch die Reaktion



zu beschreiben und die Entladung durch



Als Photoelektrode dient ein AgCl-Schwamm auf einem Silberblech und als Chlorelektrode ein Platinblech. Der Elektrolyt ist eine 0.2 M Kaliumchloridlösung, die mit Salzsäure auf pH 2 eingestellt wird. Eine spezielle Eigenschaft des Systems ist es, dass kein Diaphragma benötigt wird, weil die Silberelektrode das $\text{Cl}_2/\text{Cl}^{\ominus}$ -Potential nicht annimmt und das AgCl genügend unlöslich ist, so dass es nicht zur Platinelektrode wandern kann. Da aber der Elektrodenabstand möglichst klein sein soll, empfiehlt es sich dennoch, zwischen die beiden Elektroden ein Kunststoffnetzchen einzubauen. Wir verwenden dazu Fluoropore-Filter FS mit 3.0 μm Maschenweite. Dieses Filter hat den zusätzlichen Vorteil, dass dadurch der Kathodenraum vor Lichteinwirkung geschützt wird. Die Herstellung der Silber/Silberchloridelektrode erfolgt durch anodische Oxidation eines Silberblechs in 0.2 M Kaliumchloridlösung bei pH 2 und einer Stromdichte von etwa 25 mA/cm² während einer Minute. Es ist wichtig, dass bei genügend grosser Stromdichte gearbeitet wird, damit eine möglichst grosse AgCl-Oberfläche entsteht. Kompakte AgCl-Schichten sind nicht oder fast nicht photoempfindlich. In Fig. 1 ist die Zelle schematisch dargestellt. Die photoempfindliche AgCl-Schicht wird belichtet. Dabei entstehen Chlor und reduziert Silber. Das Chlor wandert zur Platinelektrode, an der sich das $\text{Cl}_2/\text{Cl}^{\ominus}$ -Potential einstellt. Unter Stromfluss wird das Cl_2 wieder reduziert und das Ag^{\oplus} oxidiert, so dass wieder Sil-

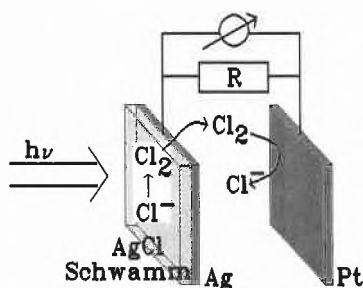


Fig. 1. Schematischer Aufbau der photoelektrochemischen Ag/AgCl-Zelle.

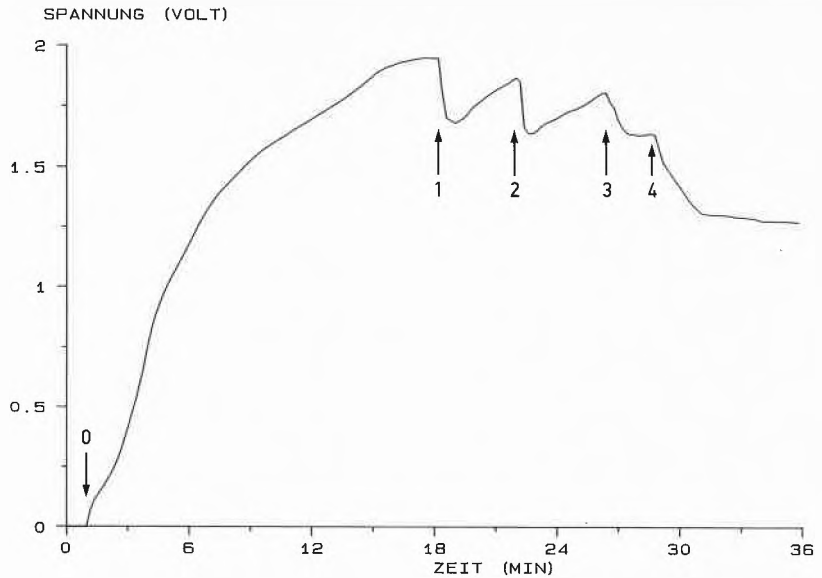


Fig. 2. Potential von zwei in Serie geschalteten Zellen. An der mit 0 markierten Stelle wurde die Belichtung eingeschaltet. Bei 1, 2, 3 und 4 wurde ein Widerstand von 1 M Ω , 500 k Ω , 200 k Ω bzw. 100 k Ω eingesetzt.

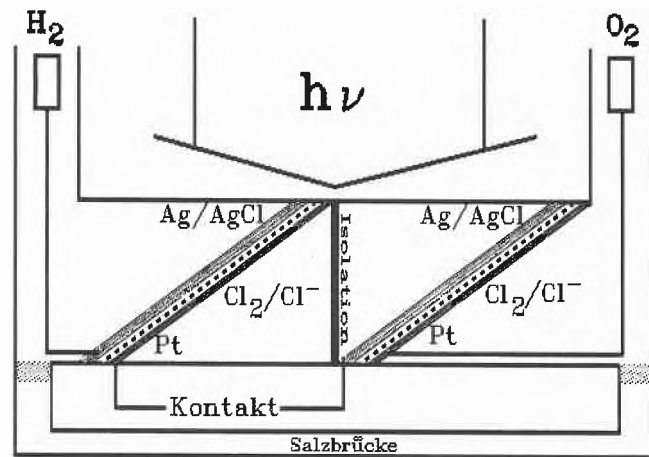


Fig. 3. Schematischer Aufbau zweier in Serie geschalteter Zellen zur Photoelektrolyse von Wasser.

berchlorid entsteht, das sich auf der Silberelektrode niederschlägt.

In Fig. 2 ist das Verhalten zweier solcher, in Serie geschalteter Zellen unter Belichtung dargestellt. Vor Beginn dieses Experiments wurden die Pt- und die Ag-Elektrode solange kurzgeschlossen, bis erstere das Ag/AgCl-Potential angenommen hatte, so dass eine Potentialdifferenz von null resultierte. An der im Diagramm mit einem Pfeil bezeichneten Stelle setzte die Belichtung ein. Nach kurzer Zeit stieg das Potential auf 1.9 V. Dass nicht lediglich eine Polarisations-Spannung beobachtet wird, kann durch Verkleinerung des Widerstands R (Fig. 1) auf einen endlichen Wert nachgewiesen werden. In dem in Fig. 2 gezeigten Experiment wurde das Potential bei den Widerständen $R_0 = \infty$, $R_1 = 1 \text{ M}\Omega$, $R_2 = 500 \text{ k}\Omega$, $R_3 = 200 \text{ k}\Omega$ und $R_4 = 100 \text{ k}\Omega$ beobachtet. Der Potentialabfall ist gering. Die Strom/Spannungscharakteristik einer solchen Zelle hängt wesentlich vom Detailaufbau ab, z. B. soll der

Innenwiderstand möglichst klein sein. Interessanter als Optimierungsfragen erschien uns aber zunächst die Frage, ob durch Serienschaltung zweier solcher photogalvanischer Zellen die Zerlegung von Wasser in Wasserstoff und Sauerstoff gelingt.

Vor kurzem haben Bard und Mitarbeiter gezeigt, wie durch Serienschaltung von vier Halbleiter-Photoelektroden (CdSe/CoS) Wasserspaltung möglich ist^[7]. Wir haben dies jetzt mit nur zwei Elektroden versucht. Abgesehen davon, dass eine Salzbrücke erforderlich ist und dass Sauerstoff und Wasserstoff entstehen, ist die Versuchsanordnung (Fig. 3) gleich der, wie sie zur Messung der in Fig. 2 abgebildeten Kurve verwendet worden ist. Als Lichtquelle diente eine 450W-Xenonhochdrucklampe vom Typ PRA, die in der Regel nicht bei voller Leistung betrieben wurde. Der Infrarotanteil dieser Lampe wurde mit einem 10 cm dicken Wasserfilter weitgehend eliminiert.

H₂ wurde mit einem selbstentwickelten Wasserstoffsensorenachgewiesen^[8], O₂ mit einem Clark-Sauerstoffsensorenachgewiesen^[9]. Die Sauerstoff- und Wasserstoffsignale waren reproduzierbar, das heisst, die Zell-Leistung reicht für die Photoelektrolyse von Wasser aus.

Schon früher wurde versucht, photoelektrochemische Silberchlorid-, Silberbromid- oder Silberiodid-Zellen aufzubauen, die beobachteten Effekte waren jedoch gering^[10,11]. Die jetzt von uns erreichte Zellspannung kommt den Bedingungen nahe, bei denen die Photoelektrolyse von Wasser bereits mit einer Zelle möglich sein sollte. Durch Serienschaltung von zwei Zellen gelangten wir zu diesem

Ziel. Gut präparierte Zellen sprechen auch auf grünes Licht an. Noch ist eine Reihe von Fragen – wie nach Stabilität, optimalem Zellaufbau, spektraler Sensibilisierung etc. – offen. Das Funktionsprinzip der Zelle ist jedoch eindeutig nachgewiesen.

Eingegangen am 4. Mai 1987 [FC 106]

- [1] G. Calzaferri, W. Spahni, *Chimia* 40 (1986) 435.
 [2] G. Calzaferri, W. Spahni, *J. Photochem.* 32 (1986) 151.
 [3] M. Archer, in J. Rabani (Ed.): *Photochemical Conversion and Storage of Solar Energy*, Part B, Weizmann Science Press of Israel, Jerusalem (1982), p. 39–42.

- [4] G. Calzaferri, in J. Rabani (Ed.): *Photochemical Conversion and Storage of Solar Energy*, Part A, Weizmann Science Press of Israel, Jerusalem (1982), p. 81–113.
 [5] B. Parkinson, *Acc. Chem. Res.* 17 (1984) 431.
 [6] A. Fujishima, K. Honda, *Nature (London)* 238 (1972) 37; A. Fujishima, K. Kohayakawa, K. Honda, *J. Electrochem. Soc.* 122 (1975) 1487.
 [7] E. S. Smotkin, S. Cervera-March, A. J. Bard, A. Campion, M. A. Fox, T. Mallouk, S. E. Webber, J. M. White, *J. Phys. Chem.* 91 (1987) 6.
 [8] H.-R. Grüniger, B. Sulzberger, G. Calzaferri, *Helv. Chim. Acta* 61 (1978) 2375.
 [9] L. C. Clark, US-Pat. 2913386 (17. 11. 1959).
 [10] S. Zaromb, M. E. Lasser, F. Kahlhammer, *J. Electrochem. Soc.* 108 (1961) 42.
 [11] H. Meier, W. Albrecht, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* 69 (1965) 160.

COLUMNA ANALYTICA



In dieser Kolumne schreibt
 Prof. Dr. H. M. Widmer
 Analytische Forschung und Koordination
 Ciba-Geigy AG, FO 3.2
 CH-4002 Basel

regelmässig eigene Meinungsartikel oder lädt Gäste ein, allgemein interessierende Angelegenheiten der modernen Analytik zu kommentieren. Einwendungen aus dem Lesepublikum sind nicht unerwünscht (Adresse: siehe oben) und werden in angemessener Weise berücksichtigt.

Analytik in fliessenden Systemen (1)

Die Untersuchung erfolgte im Batch-Verfahren, und der Probenbehälter – Epruvette, Becherglas oder Reaktionskolben – übernahm zugleich auch die Funktion der Systemumhüllung, welche die Probe nach aussen abschloss und vor unerwünschten Veränderungen bewahrte. Dieser klassischen Methodik lag eine Denkweise zugrunde, die stark geprägt war von Prinzipien, die auch in unseren heutigen Betrachtungen eine wesentliche Rolle spielen werden. Unter anderen sind dies die Begriffe der *Probenidentität* und *Probenintegrität*.

In der nasschemischen Untersuchung, die vor der Mitte unseres Jahrhunderts den Stand der Analytik bestimmte, wurden diese Begriffe in einer ganz bestimmten, der *statischen* Denkweise entsprungenen Bedeutung verwendet. Bei ihrer Anwendung auf fliessende Systeme mussten sie durch eine dynamische Interpretation erweitert werden. Aufgrund solcher dynamischer Prinzipien sind denn auch in den letzten dreissig Jahren wesentliche technische Neuerungen geschaffen worden, aus denen die «*Flow Injection Analysis*» (*FIA*) Nutzen gezogen hat.

Als sich vor rund 30 Jahren Möglichkeiten anboten, die analytische Untersuchung in fliessende Systeme zu übertragen, ging es unter anderem auch darum, der Gefahr zu entgegnen, dass durch die Diffusion in flüssigen Medien eine unkontrollierte *Dispersion* der Probenzonen stattfindet, bei der sowohl die Probenidentität als auch die Probenintegrität verloren gehen könnten.

Im Jahre 1957 verwirklichte L. T. Skeggs unter der Bezeichnung «*Continuous Flow Analysis*» (*CFA*) die Idee, nasschemische Analysen in einem kontinuierlichen Flüssigkeitsstrom durchzuführen.

Im Lichte der damaligen statischen Denkweise war es selbstverständlich, zur Wahrung der Probenintegrität für das Probengut einen abgrenzenden, fliessenden, aber permeablen «Behälter» zu schaffen, und es war zwar naheliegend, doch nicht minder innovativ, als «Behälterwände» Luftsegmente zu verwenden. Das Analysenkonzept mit segmentiertem Flüssigkeitsstrom führte zum «Autoanalyzer», der von der Firma Technicon erfolgreich kommerzialisiert wurde und während mindestens 20 Jahren ein bewährtes Gerätekonzept darstellte, das vor allem in der klinisch-chemischen Routineuntersuchung weite Verbreitung fand.

Dieser Analysenautomat war im Gegensatz zur modernen *Flüssigchromatographie* (*HPLC*) ein Niederdrucksystem, und zur Förderung der flüssigen Phase konnten einfache, peristaltische Pumpen eingesetzt werden. Die zu analysierende Probe wurde durch Aspiration in die mobile Phase eingespeist und durch periodische Luftzufuhr segmentiert. Wurden nun in einem solchen System für den analytischen Nachweis erforderliche Reagentien zugesetzt, so bildeten sich instrumentalanalytisch nachweisbare Verbindungen, wie sie in der Nasschemie seit Jahrzehnten bekannt waren, die von einem entsprechenden Detektor quantitativ erfasst werden konnten. Neben spezifischen Nachweisreaktionen wurden auch Probenaufbereitungsprozesse, z. B. Trennoperationen wie Extraktion, Dialyse und Gasdiffusion, in das System integriert. Damit war ein erster Schritt zur Automation nasschemischer Analysemethoden getan. Für den Erfolg des «Autoanalyzer» ausschlaggebend war die hohe Pro-

In der klassischen nasschemischen Analytik beruhte das Konzept des Stoffnachweises darauf, die zu analysierenden Substanzen durch chemische Reaktionen in eine Form überzuführen, die eine qualitative Charakterisierung oder quantitative Erfassung ermöglichte. Die vollständige Umwandlung oder der Zustand des chemischen Gleichgewichts waren unumstössliche Voraussetzungen für die analytische Brauchbarkeit einer chemischen Reaktion.

benfrequenz, die bei entsprechender Ausnützung auch eine neue analytische Dimension schuf, nämlich die quasi-kontinuierliche Überwachung eines chemischen Systems, wie sie sich die Prozessanalytik seit langem als Werkzeug wünschte.

Diese Errungenschaften können nicht darüber hinwegtäuschen, dass das Prinzip des «Autoanalyzers» zu einem guten Teil auf der konventionellen Analytik basierte und es zur Überwindung der bestehenden statischen Vorurteile einer dynamischen Denkweise bedurfte, die das Potential eines fließenden Systems erst richtig zu erkennen vermochte. Die verdiente Wertschätzung und die instrumentellen Voraussetzungen zum optimalen Einsatz der FIA in der Praxis sind auch heute noch nicht gegeben. Die FIA ist nur teilweise etabliert und bedarf weiterer Entwicklungsanstrengungen, bis sie in Konkurrenz zu etablierten Methoden den Zustand einer nutzbaren Analysetechnik erreicht. Insbesondere steht dem Gros der potentiellen Anwender noch keine befriedigende kommerzielle Hardware zur Verfügung. Das mag darauf zurückzuführen sein, dass das Marktpotential der FIA immer noch nicht erkannt wird und es nach der momentanen Beurteilung durch den Hauptharst der Gerätehersteller zu wenig attraktiv erscheint, sich auf diesem Gebiet zu engagieren. Ich bin aber überzeugt, dass die Bedeutung der FIA im kommenden Jahrzehnt, angespornt durch die vielen Anwendungsmöglichkeiten an der Betriebsfront, gewaltig ansteigen wird und sich dadurch ein Marktpotential auftut, das vergleichbar mit demjenigen der heutigen Flüssigchromatographie sein wird.

Es ist daher meine Absicht, einerseits ein die Möglichkeiten der FIA-Technologie würdigendes Verständnis zu wecken, und andererseits auf ihr inhärent grosses Anwendungspotential hinzuweisen. Dabei sei festgehalten, dass die neuere Technologie der FIA die ältere der CFA nicht gänzlich verdrängt, vielmehr ergänzen sich die beiden Analyseverfahren.

Nach vorbereitenden Pionierarbeiten von *Ernö Pungor* (Technische Universität Budapest) im Jahre 1970, waren es 1975

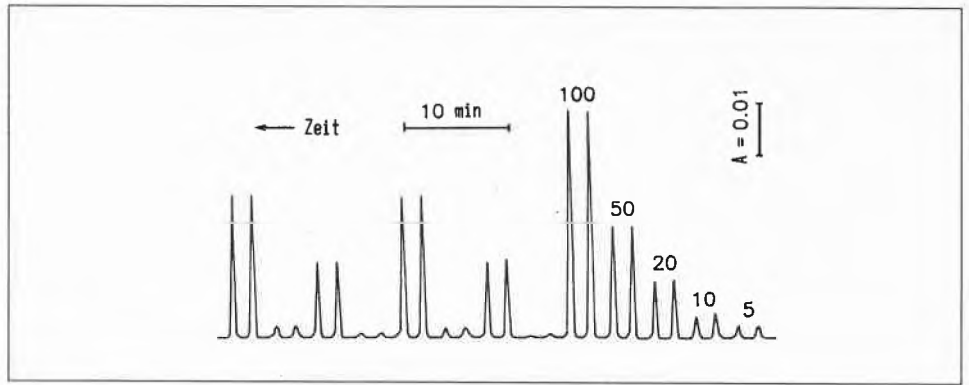


Fig. 2. Repräsentative Signale eines FIA-Systems demonstriert am Beispiel von Ammoniak.

zwei unabhängige Forschergruppen, in Europa um *Jaromir Ruzicka* (Technische Hochschule Lyngby in Dänemark) und in den USA um *Kent K. Stewart* (Virginia Polytechnic Institute in Blacksburg), welche die FIA zu einem brauchbaren analytischen Werkzeug entwickelten.

Die FIA-Technologie beruht auf der reproduzierbaren *Probeneinspritzung* in ein kontinuierlich fließendes Trägermedium und der kontrollierten *Dispersion* der Probenzone auf ihrer Wanderung durch das System zu einem geeigneten *Durchflussdetektor*. So weit kommt das FIA-System dem Konzept der Flüssigchromatographie sehr nahe. Es unterscheidet sich aber darin, dass es sich vom Prinzip her bei der FIA nicht um ein Zweiphasen-Verteilungssystem handelt (obgleich auch eine Trennsäule ohne Schwierigkeiten in ein FIA-System eingebaut werden könnte). Durch die Möglichkeit zur Zugabe von Reagentien richtet sich das FIA-Verfahren auf den selektiven und spezifischen Probennachweis aus. Es verwundert daher nicht, dass etwa 70% aller bisherigen FIA-Veröffentlichungen den spektroskopischen Nachweis beinhalten. Die chemischen Veränderungen werden gewöhnlich in einer *Reaktionsschleife* (chemical manifold) vollzogen. In Fig. 1 sind die wichtigsten Komponenten und das Prinzip eines FIA-Systems schematisch dargestellt.

Ein wichtiges Merkmal der FIA ist die präzise zeitliche Kontrolle aller Abläufe sowie auch das typische Konzentrationsprofil (Transientensignal) einer Substanzbande mit einer ausgezeichneten Reproduzierbarkeit der Peakhöhe (bei entsprechender experimenteller Anordnung in der Größenordnung von 1% relativer Standardabweichung oder besser), wenn die hohen Anforderungen an das Pumpensystem erfüllt sind. Infolge der nur geringen Bandenverbreiterung (peak broadening) lässt sich eine recht hohe Frequenz von mehreren hundert Einspritzungen pro Stunde und eine entsprechend hohe Probenfrequenz erreichen (siehe Fig. 2). Weitere Vorteile der FIA sind das geringe Probenvolumen (20–200 μL), der geringe Reagentienverbrauch (< 500 μL) und die hohe Reproduzierbarkeit von Messungen auch ausserhalb stationärer Zustände (wie beispielsweise dem chemischen Gleichgewicht).

Die FIA erweist sich als äusserst flexibel bei der Adaption der meisten physikalisch-chemischen Methoden, die in der Probenaufbereitung eine wichtige Rolle spielen (Extraktion, Dialyse, Filtration, Gasdiffusion etc.), aber auch der verschiedensten instrumentellen Techniken (dynamische Titration, dynamische Verdünnung, «Stop Flow»-, «Merging Zone»- und «Intermittent Pumping»-Technik etc.). Da eine

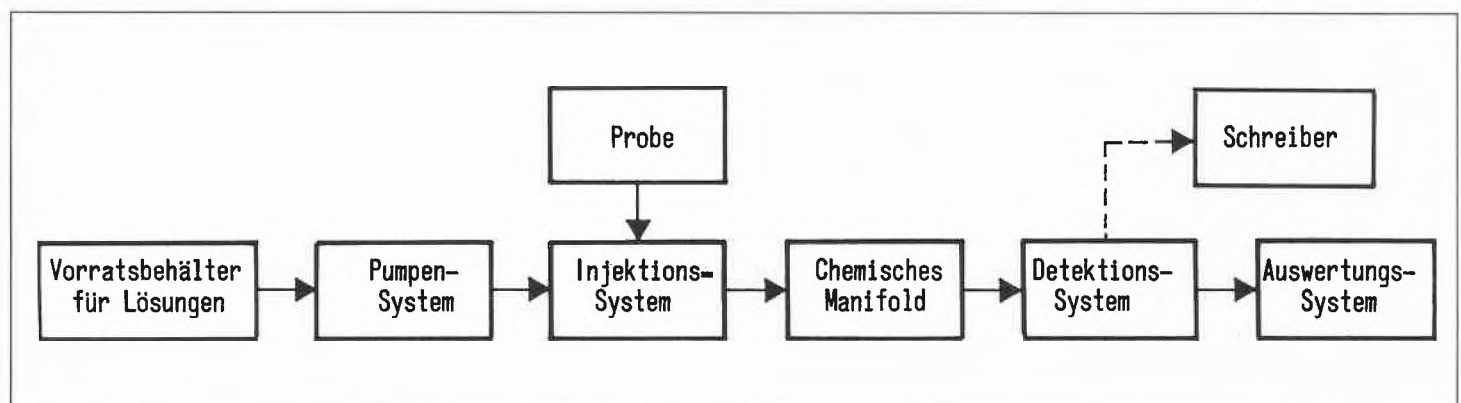


Fig. 1. Prinzip und Schema der Flow Injection Analysis (FIA).

grosse Anzahl gängiger Detektionsmethoden wie optische Detektoren (Atomabsorption, Absorption, Fluoreszenz, Emission, Chemilumineszenz, Brechungsindex), elektrochemische Detektoren (Potentiometrie, ionenselektive Elektroden, Voltammetrie, Amperometrie, Coulometrie, Leitfähigkeitsmessung) und andere bewährte (Turbidometrie/Nephelometrie) sowie neuere Verfahren (photoakustische Spektroskopie, ionenselektiver «Field Effect Transistor», Laser-induzierte Fluoreszenz etc.) zur Verfügung stehen, ist die FIA eine Technologie, die nur darauf wartet, ins Rampenlicht der analytischen Praxis zu gelangen. Damit meinen wir sowohl das analytische Laboratorium als auch den Betrieb, der durch laufende analytische Überwachung auf Kurzzeit-Technologien angewiesen ist, und wo ein wesentlicher Teil der analytischen Zukunft liegt.

Aus dieser Aufzählung der FIA-Potentiale seien einige illustrative Beispiele hervorgehoben. Besonders zu erwähnen ist vor allem die 1978 von D. Betteridge und B. Fields (University College of Swansea, UK) beschriebene *Gradiententechnik*. Sie erlaubt es, definierte Segmente des Flüssigkeitsstromes zu sammeln und zu untersuchen, und ermöglicht, neben den oben erwähnten Analysenverfahren auch Kalibrierungs- und Eichverfahren sowie Regenerationsphasen in das FIA-System zu integrieren und sequentielle Multikomponentenanalysen durchzuführen.

Zum Verständnis der FIA ganz allgemein erscheint ratsam, noch etwas näher auf die Probleme der *Dispersion* von Probenzonen einzugehen. Durch den Schlauchdurchmesser, die Schlauchlänge (manifold), Aufenthaltszeit und Flussgeschwindigkeit sowie das Probenvolumen wird das Ausmass der Dispersion bestimmt. Da sich die beobachtbare Dispersion im wesentlichen aus zwei Komponenten zusammensetzt, nämlich der radialen Diffusion und dem durch die Konvektion bedingten parabolischen Konzentrationsprofil, ergibt sich für die Vorderfront einer Probenzone eine Stauchung und für die Hinterfront eine Verkürzung. Damit hält sich – im Gegensatz zur eingangs erwähnten Befürchtung – die Dispersion derart in Grenzen, dass kurz nach Erreichen des Konzentrationsmaximums eine Durchflusszelle (Detektor) relativ rasch bis zur Basislinie ausgewaschen wird, aber auch eine effiziente Durchmischung von Probelösung und Reagens erreicht wird.

Markus Gisin, Christian Thommen und Kevin K. Mansfield (Ciba-Geigy, Basel) untersuchten die Möglichkeiten der Gradiententechnik in Kapillarrohren und Mischkammern (dispersierende Elemente) und fanden, dass das Konzentrationsprofil von eingespritzten Proben in einem weiten dynamischen Bereich (Verdünnungsfaktor) je nach Wahl des dispersierenden Bauelements mit einer Präzision nachvollzogen werden kann, die der klassischen Verdünnungstechnologie (Pipette und Masskolben) in keiner Weise nachsteht. So

ist es mit in die FIA eingebauten Mischkammern technisch ohne weiteres möglich, Verdünnungen im Verhältnis 1:2000 mit einer Präzision besser als 2% Standardabweichung zu vollziehen, und zwar in einem Bruchteil der Zeit, die für das analoge klassische Verfahren notwendig wäre, wobei sich bei der FIA «in-line» weitere Aufbereitungsschritte einbauen lassen. Da viele FIA-Anwendungen chemische Reaktionen einschliessen, und sich somit Einschränkungen bezüglich der minimalen Aufenthaltsdauer oder des dynamischen Konzentrationsbereiches ergeben können – z. B. um genügende Nachweispempfindlichkeit zu gewährleisten –, resultieren aus einer solchen hydrodynamischen Verdünnung noch weitere Vorteile, auf die wir hier nicht näher eingehen wollen.

Eine weitere Probenaufbereitungstechnik, die *Gasdiffusion*, sei anhand einer Ammoniakbestimmung in gefärbtem Abwasser demonstriert. Bei der Bestimmung des organisch gebundenen Stickstoffs in Abwässern sollte der Gehalt an Ammoniak bekannt sein, weil er vom totalen Stickstoffgehalt, bestimmt nach der Methode von Johan G. C. T. Kjeldahl (1849–1900), als anorganischer Teil abgezogen wird. Eine elegante Bestimmungsmethode, ein

durch die Bildung von Indophenolblau zustandekommender, NH_3 -spezifischer colorimetrischer Nachweis, wurde schon von Pierre E. M. Berthelot (1827–1907) entwickelt. Da aber Abwässer häufig gefärbt sind, ist mit einer unerwünschten optischen Interferenz zu rechnen, die es zu umgehen gilt. Die FIA-Lösung (siehe Fig. 3) zu diesem Problem liegt darin, dass der die Abwasserproben mitführende, stark alkalische Primärstrom R_1 – zur Komplexbildung von allfälligen Schwermetallen muss EDTA beigefügt werden – parallel zu einem Sekundärstrom R_2 verläuft und davon durch eine kurze Teflonmembran (Gasdiffusionseinheit, GDU) getrennt ist. Enthält R_2 Hypochlorit, mit dem das durch die Membran diffundierende Ammoniak in der sauberen Lösung zu Chloramin reagiert und in der Folge mit Phenol oder Salicylat zu Indophenolblau, so wird durch die Gasdiffusion die optische Interferenz ausgeschaltet, und die Berthelot-Reaktion erlaubt eine zuverlässige, einfache und rasche Bestimmung des Ammoniaks. Übrigens wurde festgestellt, dass bei einer Verweilzeit von 5 s in der Gasdiffusionseinheit ungefähr 25% des Ammoniaks auf die Sekundärseite gelangen, also ein effizienter Stofftransfer erreicht wird.

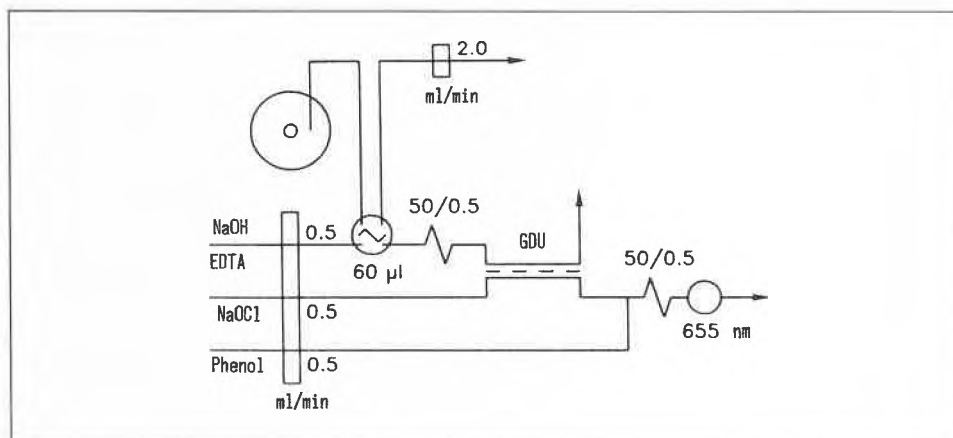


Fig. 3. FIA-System zur Ammoniakbestimmung mit der Berthelot-Reaktion.

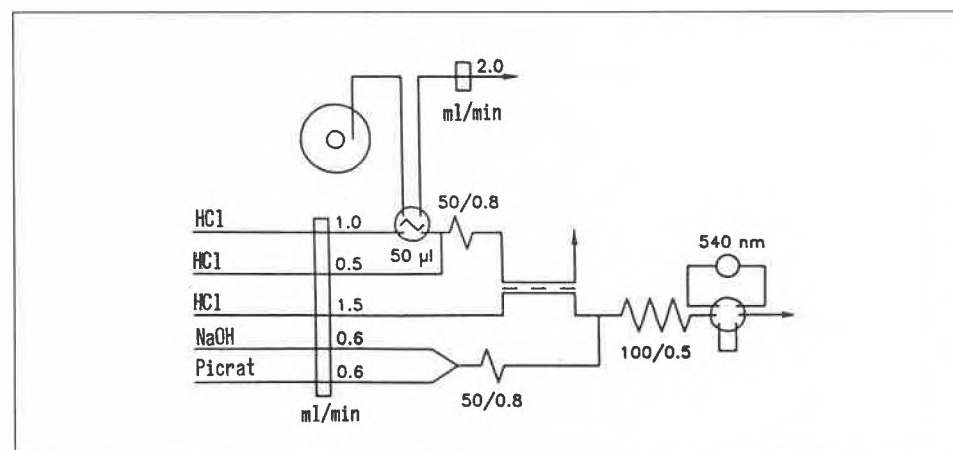


Fig. 4. FIA-Schema zur Kreatininbestimmung nach Jaffe.

Kreatinin ist ein vom Menschen im Urin ausgeschiedener Metabolit des Proteinstoffwechsels. Im Normalzustand wird Kreatinin von einem Individuum in relativ konstanter Menge, nämlich rund 2 g pro Tag, ausgeschieden und deshalb, wenn auch nicht unumstritten, als interner Standard bei arbeitshygienischen Untersuchungen benutzt. Urin ist eine komplizierte Matrix, und die nach *Jaffe* benannte Nachweisreaktion mit alkalischem Picrat ist nicht sonderlich spezifisch und somit interferenzanfällig. Fig. 4 gibt das FIA-Schema zur Kreatinin-Bestimmung wieder. Danach wird Urin *tel quel* in einen Strom verdünnter Salzsäure eingespritzt und in die protonierte Form umgewandelt. Die zur Dialyse eingesetzte Cellophanmembran (1. Selektionsstufe) bewirkt eine Abtrennung von festen Teilchen, eine Separation von Biopolymeren und eine erwünschte Verdünnung des Kreatinins von ungefähr 1:20, so dass im optimalen dynamischen Bereich der Methode gearbeitet werden kann. Alle drei Operationen finden während einer mittleren Verweilzeit von 2 s statt! Die eigentliche Reaktion mit alkalischem Picrat erfolgt in einem nächsten Schritt (2. Selektionsstufe) während rund 15 s, nach welcher Zeit das Peakmaximum in eine mit einem Rotationsventil gekoppelte Durchflusszelle eines Photospektrometers gelangt. Hier wird bei $\lambda = 540$ nm gemessen (3. Selektionsstufe). Danach wird das in der Durchflusszelle befindliche Volumenelement durch Ventilschaltung isoliert («stop flow») und für weitere 15 s die Zunahme der Absorption infolge der noch nicht abgeschlossenen analytischen Reaktion gemessen (4. Selektivitätsstufe), was eine Diskriminierung der bedeutsamen, aber andern Zeitkonstanten folgenden Interferenzen erlaubt. Dieses Beispiel, dessen Resultate in Fig. 5 mit der viel auf-

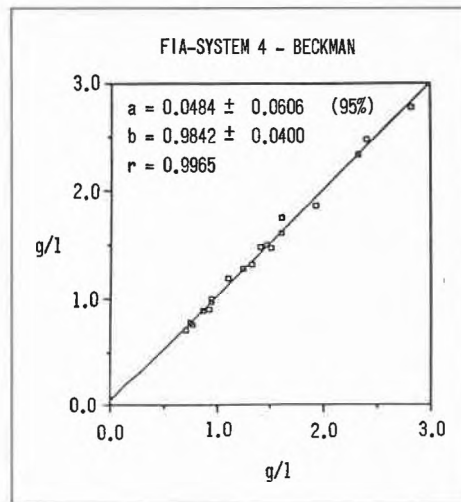


Fig. 5. Vergleich der FIA-Kreatininbestimmung mit derjenigen im «Beckman Analyser».

wendigeren Bestimmungsmethode im «Beckman Analyser» verglichen werden, zeigt sehr schön, welches Potential der FIA-Technik innewohnt und wie durch geschickte spezifische Abstimmungen innerhalb des Analysensystems komplizierte Verfahren in einer einfachen und effizienten Apparatur auf rationelle Weise realisiert werden können. Bei einer maximalen Analysenfrequenz von ungefähr 90 Proben pro Stunde beläuft sich der Zeitbedarf für eine komplette Einzelanalyse inklusive «Sampling» auf 60 s.

Zum Schluss dieser Betrachtungen über die FIA-Technik, wie sie im analytischen Laboratorium langsam Eingang findet, denen später ein Artikel über die FIA-Möglichkeiten im industriellen Betrieb folgen wird, möchte ich auf einen der typischen

dynamischen FIA-Aspekte hinweisen. Wir haben bisher explizit oder versteckt die Begriffe kontinuierliche, diskrete Analyse, kurze Einzelanalysenzeit, hohe Analysenfrequenz und Selbstregeneration mit der FIA-Technologie verknüpft. Diese Begriffe sind nichts anderes als eine etwas komplizierte Umschreibung dessen, was uns aus der Physik schon längst vertraut ist: die *Modulationstechnik*, wie sie beispielsweise in die Kommunikationstechnik Eingang gefunden hat. Diese Eigenschaften der FIA sind somit die Voraussetzung für eine Echtzeitüberwachung mit analytischen Mitteln des heutigen Standes der Technik, der analytisch-chemischen Modulation, die noch auf ihre technische Reife wartet und eine verheissungsvolle Entwicklung vor sich hat, verbunden mit einem bereits erwähnten grossen Marktpotential. Obwohl wir auf entsprechende Fragen nochmals zurückkommen werden, sei bereits hier ein riesiger Vorteil der FIA betont: Ein gewichtiger Nachteil der kontinuierlichen Messung wird eliminiert, indem dank rascher Transientensignale, wie sie die FIA generiert, vor und nach jeder Einzelanalyse die aktuelle Basislinie bekannt ist. Schwer interpretierbare Variationen des gesamten Signals können somit in Beiträge der Basislinie und der Analysengrösse zerlegt werden, und mehr oder weniger grosse Unsicherheiten (z. B. Null-Liniendrift bei ionenselektiven Elektroden) dürften bei der Interpretation der Messresultate gar nicht mehr auftreten. Daher wird aber auch deutlich, dass die FIA nicht nur eine Analystechnologie an sich ist, sondern auch eine *Messtechnik*, bei der selbst störungsanfällige Instrumentarien zuverlässig eingesetzt werden können.

H. Michael Widmer

Microbial Degradation and Utilization of Selected Organophosphorus Compounds – Strategies and Applications

Oreste Ghisalba*, Martin Küenzi, Gerardo M. Ramos Tombo, and Hans-Peter Schär

In memoriam Dr. Paul Rhyner

Biodegradation studies, including mass balances, are very important to understand the environmental fate of man-made chemicals. A very desirable spin-off of such biodegradation studies would be the establishment of efficient and process specific biological waste treatment systems, using the microorganisms specially selected for the problematic substrates. These two aspects are reviewed for selected organophosphorus compounds of industrial importance.

1. Introduction

Organophosphorus compounds are of great economical and environmental importance. They have found wide applications as plasticizers, flame retardants, insecticides, herbicides, fungicides, etc.^[1]

This account deals with the biodegradation of commercial organophosphorus compounds (including decomposition products and starting materials thereof), in particular of alkyl phosphates and alkylphosphonates.

Organophosphorus pesticides are used worldwide in massive quantities and they are widely regarded as «non-persistent»^[2]. However, there is some evidence that some ionic alkylphosphonates such as methylphosphonate and isopropyl methylphosphonate may be persistent^[3,4]. In addition, ionic dialkyl phosphates and sulfur

analogues thereof which are initial products of pesticide breakdown (Fig. 1) have been reported to be unsusceptible to hydrolysis^[5].

Living organisms contain different types of phosphorus compounds such as free phosphate, phosphate esters and diesters, anhydrides, etc. The isolation of aminoalkylphosphonic acids such as 2-aminoethylphosphonic acid (ciliatine) from protozoa^[6,7], from sea anemone^[8], and from higher animals^[9,10] proves the natural occurrence of phosphonic acids (containing C-P bonds). Alkylphosphonates are now known to occur widely in nature either free or combined with lipids, proteins, or polysaccharides^[11-13].

As phosphate esters and phosphonates are biosynthetically accessible one would also expect to find living systems (microbes) containing the corresponding catabolic pathways for the biodegradation of such compounds. For the enrichment and isolation of organophosphorus-utilizing microorganisms two main selection strategies can be applied:

Oreste Ghisalba: Born 1946 in Basel (Switzerland). 1962–1966 apprenticeship as laboratory technician. 1970–1978 training in chemistry and microbiology at the Universität Basel. 1974 diploma in chemistry, 1976 Swiss certificate in molecular biology, 1978 PhD (microbiology). 1978–1980 Postdoctoral fellow at Ciba-Geigy Basel. Since 1982 head of Bioreactions Group (Central Research Laboratories of Ciba-Geigy Basel) and since 1983 lecturer at Swiss Federal Institute of Technology (ETH) Zürich. Research interests: biosynthesis of natural products, environmental microbiology and biotechnology, application of enzymes in organic synthesis and analysis.

Martin Küenzi: Born 1941 in Thun (Switzerland). 1962–1966 training in food science and technology at the Swiss Federal Institute of Technology in Zürich. 1966–1970 preparation of PhD thesis (Dr. sc. techn.) at the Institute for Microbiology at ETH Zürich. Postdoctorate appointments at the same institute and at Brandeis University, Waltham MA, USA (1970–1973). 1973–1980 research associate in biotechnology at Ciba-Geigy Basel. Since 1980 head of Fermentation and Recovery Group of Ciba-Geigy's Biotechnology Department. Member of local, national, and international bodies concerned with safety issues in biotechnology.

Hans-Peter Schär: Born 1949 in Luzern (Switzerland). 1969–1974 studies in natural sciences at the Swiss Federal Institute of Technology in Zürich. 1974 diploma in biochemistry. 1978 PhD (biochemistry). 1978–1980 postdoctoral fellow at the Institute of Molecular Biology and Biophysics at ETH Zürich and 1980–1982 at the Department of Biological Sciences at Purdue University, West Lafayette IN, USA. Since 1982 research scientist in the Central Research Laboratories (Bioreactions Group) of Ciba-Geigy Basel.

Gerardo M. Ramos Tombo: Born 1952 in Rosario (Uruguay). Studies in chemistry at the University of Montevideo. 1976 BSc in chemistry. 1977–1983 continuation of training in chemistry at the Swiss Federal Institute of Technology in Zürich. 1979 diploma in chemistry, 1983 PhD (chemistry). 1983–1986 research scientist in the Central Research Laboratories (Bioreactions Group) of Ciba-Geigy Basel, since 1987 in the Agrochemicals Division.

- (1) utilization of organophosphorus compounds as the sole phosphorus source;
- (2) utilization of organophosphorus compounds as the sole carbon and energy (and phosphorus) source.

Both strategies have been successfully applied and very useful information on the environmental fate of organophosphorus compounds has been accumulated (see Sections 2 to 4). If an application of the isolated microorganisms for a waste treatment process is intended, the second strategy must be applied (see Section 4).

2. Utilization of Organophosphorus Compounds as the Sole Phosphorus Source

This section reviews the existing literature on the utilization by microorganisms of organophosphorus compounds as the sole growth phosphorus source. It also includes papers on the biodegradation (enzymatic cleavage) of such compounds, where

* Correspondence: Dr. O. Ghisalba
Central Research Laboratories
Ciba-Geigy AG, K-121.2.11
Postfach
CH-4002 Basel

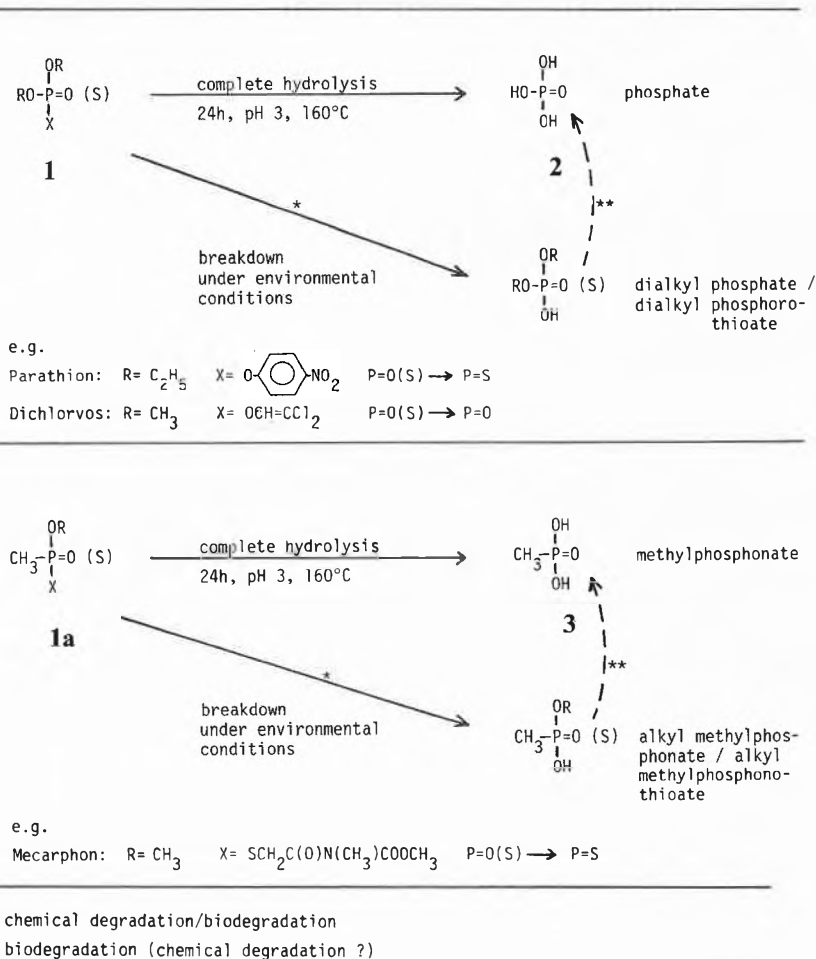


Fig.1. Hydrolytic cleavage of organophosphorus compounds. Most organophosphorus pesticides (**1,1a**) are derived from phosphoric acid (**2**) or alkyl/arylphosphonic acid, e.g. methylphosphonic acid (**3**) (see also Table 1).

Table 1. Phosphorus-containing pesticide breakdown products and their potential sources (selection).

Compound	Chemical formula	Potential sources (examples)
Dimethyl phosphate	(CH ₃ O) ₂ P(O)OH	Dichlorvos (Vapona), Azodrin
Diethyl phosphate	(C ₂ H ₅ O) ₂ P(O)OH	Parathion, Tetraethyl pyrophosphate (TEPP), Dasanit
O-Dimethyl phosphorothioate	(CH ₃ O) ₂ P(S)OH	Methylparathion, Malathion
O-Diethyl phosphorothioate	(C ₂ H ₅ O) ₂ P(S)OH	Dimethoate, Guthion, Fenitrothion
O-Dimethyl phosphorodithioate	(CH ₃ O) ₂ P(S)SH	Parathion, Diazinon, Disulfoton, Dursban, Thimet
O-Diethyl phosphorodithioate	(C ₂ H ₅ O) ₂ P(S)SH	Malathion, Dimethoate, Guthion
Methylphosphonate	CH ₃ P(O)(OH) ₂	Thimet, Disulfoton, Trithion
Ethylphosphonate	C ₂ H ₅ P(O)(OH) ₂	Mecarphon, Colep, flame retardants
Methyl methylphosphonate	(CH ₃ O)CH ₂ P(O)OH	Armire, Trichloronate
Phenylphosphonate	C ₆ H ₅ P(O)(OH) ₂	Methylparaphosphonothion, Mecarphon
Methyl phenylphosphonate	(CH ₃ O)C ₆ H ₅ P(O)OH	Cyanophenphos, Phosvel, Ethyl <i>p</i> -nitrophenyl phenylphosphonothioate (EPN)
Methyl phenylphosphonothioate	(CH ₃ O)C ₆ H ₅ P(S)OH	Phosvel

no mass balances and no detailed analysis of breakdown products were performed.

When an organophosphorus compound is utilized as the sole phosphorus source for the growth of a microorganism, a large excess of carbon source(s) (glucose, glycerol, succinate, etc.) must be present in the growth medium in order to allow complete exhaustion of the phosphorus source, if one assumes that phosphorus is only liberated as inorganic phosphate to the extent required for biomass production.

The average elemental ratios for the biomass formation of any microorganism are: approximately 300 gram-atoms of carbon (and 25 gram-atoms of nitrogen) utilized per gram-atom phosphorus assimilated. About 1.0 to 1.6 kg of protein is formed per mole of phosphorus consumed^[2,14], the values vary somewhat with the carbon source. These ratios indicate that high concentrations of carbon and nitrogen are required when doing yield studies with organophosphorus compounds. Therefore,

enrichments with organophosphorus compounds can be performed at considerably low concentrations (0.1 mM of phosphate source), thus minimizing toxicity effects^[2,14].

Most of the biodegradation studies have been done on pesticide breakdown products. Hydrolysis of different organophosphorus pesticides (under mild or drastic conditions, see Fig. 1) yields a limited selection of ionic phosphorus-containing moieties such as dialkyl phosphates or alkyl- or arylphosphonates, or sulfur analogs thereof (see Table 1)^[2,15-17]. These compounds can serve as representative models for the entire spectrum of phosphorus-containing breakdown products. They are also released to some extent into the environment (soils or natural waters) because of their extensive use in industry^[2,18].

2.1. Utilization of Phosphoric Acid Derivatives as the Sole Phosphorus Source

Certain esterases catalyze the hydrolysis of organophosphorus compounds^[19]. They are called aryleresterases, A-esterases, or phosphotriesterases, etc., and are widely distributed in many mammalian tissues. Similar esterases are found in insects and microorganisms^[17,19,20].

For instance, alkaline phosphatase from *Escherichia coli* (Worthington Corp. or Sigma) hydrolyzes monomethyl phosphate to inorganic phosphate. Dimethyl phosphate, however, is not hydrolyzed by this enzyme^[21]. *Aerobacter* (*Klebsiella*, *Enterobacter*) *aerogenes* ATCC 13048 and related *Aerobacter* sp. are able to utilize trimethyl phosphate, dimethyl phosphate, or monomethyl phosphate as the sole phosphorus source^[21-23]. Alkyl phosphate cleaving enzymes are induced during growth with these substrates as the sole phosphorus source^[21].

In the literature some contradictions are found with respect to the nature of the monoesterase and diesterase activities. One report^[21] claims that the two esterase activities appear to reflect two distinct proteins that are both inhibited (and repressed) by inorganic phosphate. In a later report^[22] phosphomonoesterase and phosphodiesterase activities were found to be catalyzed by a single protein species. The substrate spectrum of this single protein includes *p*-nitrophenyl phosphates, cAMP, ethylene phosphate, and trimethylene phosphate^[22].

Citrobacter sp., a microorganism related to *Aerobacter aerogenes*, appears to be capable of limited utilization of alkyl phosphates such as trimethyl phosphate, triethyl phosphate, and tri-*n*-butyl phosphate^[23].

A number of identified and non-identified further microorganisms were found to utilize alkyl phosphates (and alkyl phosphorothioates) as the sole growth phosphorus source^[2,15,18,24-28]. The microor-

ganisms and the substrates are listed in Table 2. Two *Pseudomonas* sp. strains 7 and 28 isolated from soil were found to utilize a variety of organophosphorus insecticides as the sole phosphorus source. The list of degraded pesticides includes Aspon, Azodrin, Dasanit, diazinon, malathion, Orthene, parathion, and Trithion. Extracts of the two bacteria derived from organophosphate-grown cultures catalyzed the disappearance of these pesticides^[18]. The extracts formed dialkyl phosphates from the insecticides. These diesters were not utilized as the sole phosphorus source by the two pseudomonads (permeability problem?). Only the corresponding trialkylesters served as phosphorus sources^[18]. Some pure or mixed bacterial cultures, as well as bacterial extracts, have been applied for the detoxification of organophosphorus pesticides (wastes) by partial degradation^[29, 30, 45] (see also Section 3).

2.2. Utilization of Phosphonates as the Sole Phosphorus Source

The bond linking carbon to phosphorus in (simple) alkylphosphonic acids such as methyl- and ethylphosphonic acid is chemically very resistant to cleavage^[31]. Most biological systems studied so far are inactive towards added synthetic alkylphosphonic acids (no cleavage of C-P bonds). However, microorganisms have evolved C-P-cleaving enzymes.

Methyl- and ethylphosphonates are utilized as the sole phosphorus source by *E. coli* (Crookes strain)^[32], whereas *Pseudomonas aeruginosa* utilizes methylphosphonate and dimethyl methylphosphonate^[25, 33]. Alkylphosphonate utilization is inhibited by orthophosphate or by a number of other inorganic or organic phosphates that can be more easily utilized as phosphorus sources^[33].

A number of further identified and non-identified microorganisms were found to utilize different alkyl- and arylphosphonates as the sole phosphorus source^[2, 14, 15, 25, 26, 32-44]. The microorganisms and the substrates are listed in Table 3.

The data in Table 3 indicate that the ability to catabolize C-P bonds is widespread among bacteria. Mass balances with *E. coli* (and other bacteria) and different phosphonates as the sole growth phosphorus source revealed that only the amount of phosphorus required during growth is taken up from the medium and metabolized. No inorganic phosphate was accumulated in the medium^[34, 37]. Cell-free extracts of *E. coli* and *Serratia marcescens* (growth on 2-aminoethylphosphonate), as well as dried cell suspensions, were found to be inactive with respect to C-P bond cleavage and the direct involvement of alkaline phosphatases in cleaving C-P bonds was excluded^[34, 37]. *Bacillus cereus* was reported to show diauxie when grown in the presence of 2-aminoethylphosphonate and orthophosphate, the orthophosphate be-

Table 2. Alkyl phosphates and alkyl phosphorothioates utilized as phosphorus sources for microbial growth (not utilized as carbon sources).

Compound	Microorganism
Monomethyl phosphate	<i>Aerobacter aerogenes</i> ^[21] , <i>Aerobacter</i> sp. ^[21] , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ^[25]
Dimethyl phosphate	<i>Aerobacter aerogenes</i> ^[21] , <i>Aerobacter</i> sp. ^[21] , unidentified strain A ^[2] , <i>Pseudomonas</i> sp. ^[27] , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ^[27] , <i>Pseudomonas testosteroni</i> ^[26]
Trimethyl phosphate	<i>Aerobacter aerogenes</i> ^[21] , <i>Aerobacter</i> sp. ^[21] , <i>Citrobacter</i> sp. ^[23] , <i>Pseudomonas</i> strains 7 and 28 ^[28]
Diethyl phosphate	<i>Pseudomonas acidovorans</i> ^[24] , strain A ^[2]
Triethyl phosphate	<i>Citrobacter</i> sp. ^[23] , <i>Pseudomonas</i> strains 7 and 28 ^[28]
Mono- <i>n</i> -butyl phosphate	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ^[25]
Tri- <i>n</i> -butyl phosphate	<i>Citrobacter</i> sp. ^[23] , <i>Pseudomonas</i> strains 7 and 28 ^[28]
<i>O</i> -Dimethyl phosphorothioate	unidentified strain D ^[2]
<i>O</i> -Diethyl phosphorothioate	strain D ^[2] , <i>Pseudomonas acidovorans</i> ^{*)} [24]
<i>O</i> -Dimethyl phosphorodithioate	strain D ^[2]
<i>O</i> -Diethyl phosphorodithioate	strain D ^[2] , <i>Pseudomonas acidovorans</i> ^{*)} [24]

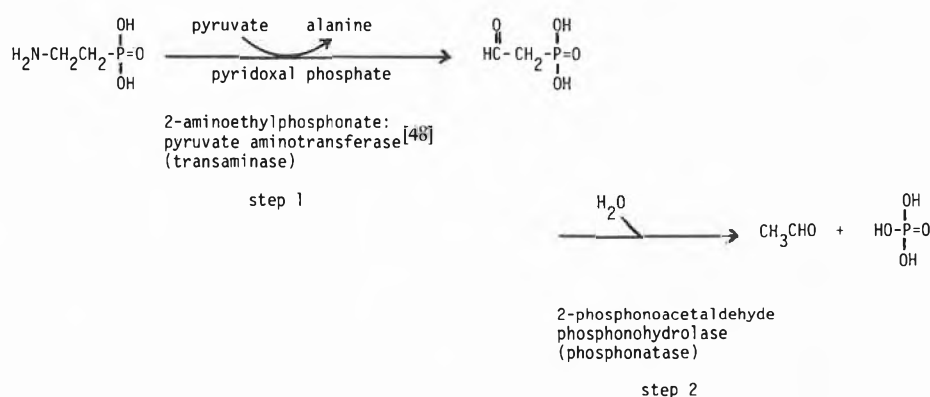
*) Utilization as phosphorus or sulfur source.

Table 3. Alkyl- and arylphosphonates utilized as phosphorus sources for microbial growth (not utilized as carbon sources).

Compound	Microorganism
Methylphosphonate	<i>Aerobacter cloacae</i> ^[34] , <i>Aerobacter aerogenes</i> ^[34] , <i>Agrobacterium radiobacter</i> ^[41] , <i>E. coli</i> ^[32, 34] , <i>E. freundii</i> ^[35] , <i>Klebsiella oxytoca</i> ^[41] , <i>Klebsiella pneumoniae</i> ^[41] , <i>Klebsiella type 16</i> ^[34] , <i>Kluyvera ascorbata</i> ^[41] , <i>Kluyvera cryocrescens</i> ^[41] , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ^[25, 33] , <i>Pseudomonas</i> sp. ^[41] , <i>Pseudomonas putida</i> ^[14] , <i>Pseudomonas testosteroni</i> ^[2, 26] , <i>Serratia marcescens</i> ^[34] , <i>Shigella sonnei</i> ^[34] , <i>Agrobacterium radiobacter</i> ^[41] , <i>E. coli</i> ^[32, 35] , <i>E. freundii</i> ^[35] , <i>Pseudomonas testosteroni</i> ^[26]
Ethylphosphonate	<i>Agrobacterium radiobacter</i> ^[41] , <i>E. coli</i> ^[40] , <i>Pseudomonas testosteroni</i> ^[15]
Propylphosphonate	<i>Agrobacterium radiobacter</i> ^[41] , <i>E. coli</i> ^[40]
Butylphosphonate	<i>E. coli</i> ^[40]
Pentylphosphonate	<i>E. coli</i> ^[40]
Hexylphosphonate	<i>E. coli</i> ^[40]
Vinylphosphonate	<i>Agrobacterium radiobacter</i> ^[41] , <i>Klebsiella oxytoca</i> ^[41] , <i>Klebsiella pneumoniae</i> ^[41] , <i>Kluyvera ascorbata</i> ^[41] , <i>Kluyvera cryocrescens</i> ^[41] , <i>Pseudomonas</i> sp. ^[41]
Propenylphosphonate	<i>Agrobacterium radiobacter</i> ^[41]
Propynylphosphonate	<i>Agrobacterium radiobacter</i> ^[41]
Dimethyl methylphosphonate	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ^[33] , <i>Pseudomonas testosteroni</i> ^[14] , strains 9, 10, 12, and 14 ^[14]
Monoethyl ethylphosphonate	<i>Pseudomonas testosteroni</i> ^[26]
Diethyl ethylphosphonate	strains 13 and 14 ^[14]
Isopropyl methylphosphonate	<i>Pseudomonas testosteroni</i> ^[2, 26]
Pinacolyl methylphosphonate	<i>Pseudomonas testosteroni</i> ^[2, 26]
Ethyl propylphosphonate	<i>Pseudomonas testosteroni</i> ^[15]
Diallyl allylphosphonate	<i>Pseudomonas testosteroni</i> ^[14] , strains 9, 10, 12, and 14 ^[14]
Hydroxymethylphosphonate	<i>Agrobacterium radiobacter</i> ^[41] , <i>E. coli</i> ^[37] , <i>Klebsiella oxytoca</i> ^[41] , <i>Klebsiella pneumoniae</i> ^[41] , <i>Kluyvera ascorbata</i> ^[41] , <i>Kluyvera cryocrescens</i> ^[41] , <i>Pseudomonas</i> sp. ^[41]
2,3-Dihydroxy propylphosphonate	<i>E. coli</i> ^[35] , <i>E. freundii</i> ^[35] , <i>Mycobacterium phlei</i> ^[35]
Chloromethylphosphonate	<i>Agrobacterium radiobacter</i> ^[41] , <i>E. coli</i> ^[37]
Carboxyphosphonate	<i>Pseudomonas</i> sp. ^[44]
Carboxymethylphosphonate	<i>Agrobacterium radiobacter</i> ^[41] , <i>Klebsiella oxytoca</i> ^[41] , <i>Kluyvera ascorbata</i> ^[41] , <i>Kluyvera cryocrescens</i> ^[41] , <i>Pseudomonas</i> sp. ^[41, 44]
2-Carboxyethylphosphonate	<i>Pseudomonas</i> sp. ^[44]
Aminomethylphosphonate	<i>Aerobacter cloacae</i> ^[34] , <i>Aerobacter aerogenes</i> ^[34] , <i>E. coli</i> ^[34] , <i>Pseudomonas</i> sp. ^[43, 44] , <i>Serratia marcescens</i> ^[34] , <i>Shigella sonnei</i> ^[34] , <i>E. coli</i> ^[34] , <i>Pseudomonas</i> sp. ^[44]
1-Aminoethylphosphonate	<i>Aerobacter cloacae</i> ^[34] , <i>Aerobacter aerogenes</i> ^[34] , <i>Agrobacterium radiobacter</i> ^[41] , <i>Bacillus cereus</i> ^[36] , <i>E. coli</i> ^[34, 37] , <i>Klebsiella oxytoca</i> ^[41] , <i>Klebsiella pneumoniae</i> ^[41] , <i>Klebsiella type 16</i> ^[34] , <i>Kluyvera ascorbata</i> ^[41] , <i>Kluyvera cryocrescens</i> ^[41] , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ^[38] , <i>Pseudomonas putida</i> ^[14] , <i>Pseudomonas testosteroni</i> ^[15] , <i>Pseudomonas</i> sp. ^[41, 44] , <i>Proteus mirabilis</i> ^[34] , <i>Salmonella typhimurium</i> ^[34] , <i>Serratia marcescens</i> ^[34] , <i>Shigella sonnei</i> ^[34]
2-Aminoethylphosphonate	like aminomethylphosphonate, plus <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ^[39] , <i>Pseudomonas</i> sp. ^[44]
3-Aminopropylphosphonate	<i>Pseudomonas</i> sp. ^[44]
1-Aminobutylphosphonate	<i>Pseudomonas</i> sp. ^[44]
2-Amino-3-phosphonopropionate	<i>Pseudomonas</i> sp. ^[44] , <i>Pseudomonas testosteroni</i> ^[14]
2-Amino-4-phosphonobutyrate	<i>Aerobacter cloacae</i> ^[34] , <i>Aerobacter aerogenes</i> ^[34] , <i>E. coli</i> ^[34] , <i>Klebsiella type 16</i> ^[34] , <i>Shigella sonnei</i> ^[34]
(Cyclopropylmethyl)phosphonate	<i>E. coli</i> ^[40]
Phenylphosphonate	<i>Agrobacterium radiobacter</i> ^[41] , <i>E. coli</i> ^[37] , <i>Klebsiella oxytoca</i> ^[41] , <i>Klebsiella pneumoniae</i> ^[41, 42] , <i>Kluyvera ascorbata</i> ^[41] , <i>Kluyvera cryocrescens</i> ^[41] , <i>Pseudomonas</i> sp. ^[44]
Methyl phenylphosphonate	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ^[2, 42]
<i>O</i> -Methyl phenylphosphonothioate	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ^[2, 42]
Dimethylphosphinate and other phosphinates	<i>Agrobacterium radiobacter</i> ^[41]
Glyphosate	<i>Agrobacterium radiobacter</i> ^[41] , <i>Pseudomonas</i> sp. ^[43, 44]
Fosfomycin	<i>Agrobacterium radiobacter</i> ^[41]

*) Utilization as carbon, nitrogen, and phosphorus source.

1) 2-Phosphonoacetaldehyde phosphonohydrolase (phosphonatase)



2) C-P-lyase

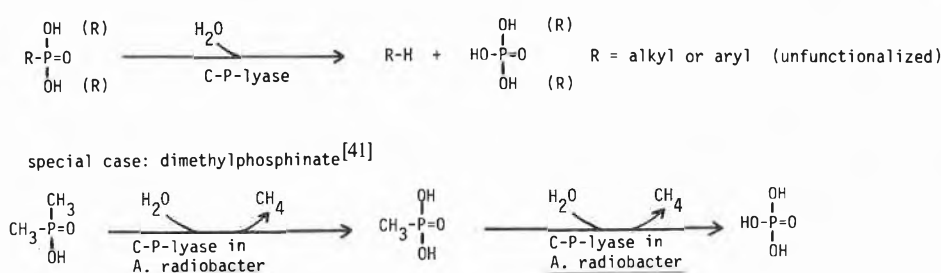


Fig. 2. Carbon-phosphorus bond cleaving enzymes of bacterial origin.

ing used first^[36]. The control was shown to operate through a transport system for 2-aminoethylphosphonate induced by this substrate. The induction of this system is suppressed by orthophosphate^[36]. Four bacterial isolates used 2-aminoethylphosphonate as the sole carbon, nitrogen, and phosphorus source, whereas other isolates can utilize this substrate only as a phosphorus source^[14] (see also Section 3).

Two biochemically different pathways of phosphonate catabolism have been discovered so far (Fig. 2):

(1) *2-Phosphonoacetaldehyde phosphonohydrolase (phosphonatase)*: This enzyme catalyzes the hydrolytic cleavage of 2-phosphonoacetaldehyde into acetaldehyde and inorganic phosphate. The enzyme is important for the biodegradation of 2-aminoethylphosphonate (2nd step in Fig. 2). It was first obtained from *Bacillus cereus*^[46,47]. Phosphonatase is inhibited by orthophosphate and seems to be very specific for 2-phosphonoacetaldehyde^[47]. It does not accept 2-aminoethylphosphonate directly. Similar enzymes are also reported for *Pseudomonas putida*^[14] and *Pseudomonas aeruginosa*^[48].

(2) *C-P-lyase* for the dephosphorylation of unfunctionalized alkyl- and arylphosphonates^[41]: This enzyme activity has never been detected in cell-free extracts so far. C-P-lyase seems to be active *in*

vivo only. All the reports on this type of enzymatic C-P bond cleavage are based on degradation studies with intact whole cells of bacteria^[15,26,40-42,49]. The dephosphorylation of unfunctionalized alkyl- and arylphosphonates by microorganisms containing induced C-P-lyase activity was shown to yield inorganic phosphate and the respective hydrocarbons, e.g., methane from methylphosphonate^[15,26,40,41], ethane from ethylphosphonate^[15,26,40] or from ethyl ethylphosphonate^[15], propane from propylphosphonate^[15,40], ethene from vinylphosphonate^[41], cyclopropylmethane from (cyclopropylmethyl) phosphonate^[40], chloromethane from chloromethylphosphonate^[41], benzene from phenylphosphonate^[41,42], etc. Only traces of alkenes are produced as minor by-products of C-P bond cleavage^[40].

In the case of *Agrobacterium radiobacter*, it was demonstrated that phosphonate utilization was suppressed by inorganic phosphate (inhibition > 85% at 500 μM of P_i). 350 μM of inorganic phosphate are tolerated for C-P bond cleavage. With *Kluyvera ascorbata*, 350 μM of inorganic phosphate caused a > 99.9% inhibition of phosphonate utilization^[41].

Agrobacterium radiobacter utilizes dimethylphosphinate (and other phosphinates) as phosphorus sources yield-

ing methane and inorganic phosphate. Therefore, it was suggested, that C-P-lyase could also play a role in the detoxification of the phosphinate-type antibiotics of the phosphinothricin-group^[41].

C-P-lyase activity (i.e. the ability to grow on alkyl- or arylphosphonates) was so far reported for gramnegative bacteria only, and seems to be absent in grampositive microorganisms^[41], whereas phosphonatase (i.e. 2-aminoethylphosphonate utilization) was reported for both categories of microbes.

3. Utilization of Organophosphorus Compounds as the Sole Carbon Source

This section reviews the existing literature on the utilization by microorganisms of organophosphorus compounds as the sole source of carbon (and phosphorus). It includes studies on the biodegradation of such compounds, where no mass balances and no analysis of the breakdown products were performed.

Phosphate triesters (triaryl phosphates, triaryl/alkyl phosphates, trialkyl phosphates, and trihaloalkyl phosphates) have been widely used since the 1940's in industrial and consumer products as flame retardants, plasticizers, and high temperature functional fluids^[50]. Leakage of hydraulic fluids is thought to be a major mode of entry of phosphate esters into the environment.

A representative selection of 11 phosphate triesters were investigated with respect to their environmental fate^[51]. The biodegradation of these 11 esters was demonstrated by river die-away studies and tests with activated sludge. For trialkyl phosphates and triaryl/alkyl phosphates the shorter the alkyl chain the more rapid the disappearance of the ester in the two test systems. For triaryl phosphates increasing the size and number of substituent groups on the phenyl ring leads to decreasing biodegradability (Table 4). It was speculated^[51] that the degradation pathway for the phosphate triesters would most likely involve a stepwise enzymatic hydrolysis to orthophosphate and the phenolic or alcoholic moieties that would then undergo further degradation. However, no attempt was made to isolate intermediate breakdown products, but the evolution of carbon dioxide (ranging from 50 to 90% of theory after 28-48 days) served as a parameter for total degradation.

A mixed bacterial population was reported to utilize Fyrquel 220 (a commercial triaryl phosphate lubricant), tri-*o*-crecyl phosphate, trixylenyl phosphate, and triphenyl phosphate as sole carbon sources^[52]. Cell-free extracts of this mixed cultures catalyzed the release of inorganic phosphate when incubated with the above mentioned triaryl phosphates, indicating the presence of phosphoesterases of wide specificity.

Table 4. Utilization of triaryl phosphates and triaryl/alkyl phosphates as the sole carbon source^[51, 52].

Compound	River die-away study ^[51]	Semicontinuous activated sludge study ^[51]	Mixed bacterial population ^[52]
Triphenyl phosphate	+++	+++	+
Tricresyl phosphate	+++	+++	
Cresyl diphenyl phosphate (mix)	+++	+++	+++ (o-cresyl)
Dibutyl phenyl phosphate	+++	+++	
Tributyl phosphate	+++	+++	
t-Butylphenyl diphenyl phosphate	++	+++	
2-Ethylhexyl diphenyl phosphate	++	+++	
Isodecyl diphenyl phosphate	++	++	
Trixylenyl phosphate (mix)	NT	++	+++
Tris(2-ethylhexyl) phosphate	NT	+	
Isopropyl diphenyl phosphate	+	++	

+++ easily degradable
 ++ degradable
 + poorly degradable
 NT not tested
 (mix) mixture of isomers

Other authors^[5, 53] assume that the degradation of some of the triaryl phosphates and triaryl/alkyl phosphates in natural waters or activated sludge yields diaryl- and dialkyl-products, as well as the corresponding phenols and alcohols. Diphenyl phosphate was identified in lake water and river sediments containing triphenyl phosphate^[50, 53].

Some organophosphorus insecticides such as diazinon, parathion, malathion, gusathion, or dimethoate are susceptible to microbial hydrolysis and may serve as carbon sources for the growth of pure and mixed cultures of *Flavobacterium* sp., *Pseudomonas* sp. or *Arthrobacter* sp.^[29, 30, 45]. Bacterial extracts can also be applied for the detoxification of pesticides by partial degradation (see also Section 2).

On the other hand, parathion (and methyl parathion) was shown to be only partially utilized as a carbon source by a mixed symbiotic culture of two *Pseudomonads*^[54]. In this case *Pseudomonas stutzeri* hydrolyzed parathion to diethyl phosphorothioate and *p*-nitrophenol, whereas *Pseudomonas aeruginosa* utilized the *p*-nitrophenol as a sole carbon and energy source. Diethyl phosphorothioate was found to be inert to any further transformation by this mixed culture (even when supplied as a sole phosphorus and sulfur source).

Dimethyl phosphorodithioate, an initial breakdown product of pesticides such as malathion, dimethoate, formothion and others, was utilized as a sole carbon and energy source by a symbiotic mixed culture of *Thiobacillus thioparus* and *Pseudomonas* sp.^[18]. *Thiobacillus thioparus* (TK-1) utilized dimethyl phosphorodithioate as an energy source, not as a carbon source, by oxidizing the substrate to sulfate and dimethyl phosphate, whereas *Pseudomonas* sp. (AK-2), a facultative methylotroph, utilized dimethyl phosphate as a sole energy and carbon source. For the symbiotic mixed culture, as well as for activated sludge, the following degradation pathway was proposed: dimethyl phosphorodithioate → dimethyl phosphorothioate → dimethyl phosphate → monomethyl phosphate → inorganic phosphate^[18, 55].

Four bacterial isolates were found to use 2-aminoethylphosphonate as a sole carbon, nitrogen, and phosphorus source^[14]. One of these isolates, identified as *Pseudomonas putida*, was studied extensively. This organism grew with 2-aminoethylphosphonate as its sole carbon, nitrogen, and phosphorus source and released nearly all of the organic phosphorus as orthophosphate and 72% of the substrate nitrogen as ammonium.

4. Specialized Methylotrophs Utilizing Methyl(Alkyl) Phosphates and -Phosphonates:

Application for Waste Disposal

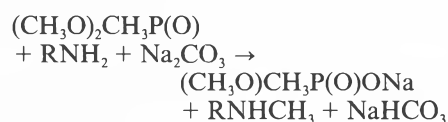
This section describes our attempts to isolate and apply suitable microorganisms for the specific biological treatment of organophosphorus wastes (effluents) from chemical production plants. A preliminary report has been published^[56].

4.1. Special Organophosphorus Wastes – Problems and Strategies

Organophosphorus compounds are not only relevant as breakdown products of pesticides, formed by transformations in the environment, but do also play an important role as basic chemicals for the production of specialties such as dyestuffs or agrochemicals. They are therefore also to some extent directly released to the environment via transformation losses or waste disposal^[2, 18].

Dimethyl methylphosphonate (DMMP) has found widespread applications:

- as a methylating agent for hydroxy or amino functions in the production of dyestuffs and intermediates, e.g.



- monomethyl methylphosphonate (MMMP) is formed as a by-product in stoichiometric amounts;
- as a solvent for inorganic compounds or as a reaction medium for special reac-

tions (halogenation, dehalogenation, isomerization, etc.);

- as an anionic partner for the quaternization of trialkylamines;
- as an additive in polymerization reactions.

DMMP is formed in large amounts as a by-product in technical applications of Horner-Wittig reactions, when trimethyl phosphite is used as the phosphorylating agent. The by-product DMMP is formed by an Arbusow rearrangement:



DMMP is isolated from the reaction mixture and either used for further reactions or disposed. MMMP can easily be obtained from DMMP by partial alkaline hydrolysis at room temperature, whereas the total hydrolysis to methylphosphonate (MP) requires drastic conditions (see also Section 1).

Trimethyl phosphate (TMPO) and dimethyl phosphate (DMPO), in addition to DMMP, are other by-products frequently obtained in large quantities from the production of agrochemicals or textile application products, e.g. from Perkow reactions or by simple oxidation of phosphites. DMPO can be obtained from TMPO by partial hydrolysis under mild conditions, whereas the total hydrolysis to phosphate requires again drastic conditions (see also Section 1).

Organophosphorus wastes (DMMP, MMMP, TMPO, DMPO, etc.), at least the parts that can not be recycled for further use, cause disposal problems. One of the methods best suited for the disposal of such wastes is incineration, whereas the total chemical hydrolysis or classical sewage treatment plants are no good alternatives, at least not for large quantities.

In order to establish process specific biological waste treatment systems for the organophosphorus compounds mentioned above, specialized microorganisms were isolated and characterized. The selection strategy was directed towards the complete utilization of the selected organophosphorus compounds as the sole growth carbon and energy (and phosphorus) source. The utilization of these compounds as the sole phosphorus source only, would require large amounts of additional growth carbon sources and lead to the formation of huge amounts of biomass (see also Sections 1 and 2).

4.2. Evaluation of Methylotrophs from Culture Collections

Dimethyl methylphosphonate (DMMP), trimethyl phosphate (TMPO), and dimethyl phosphate (DMPO) are C₁-compounds (they do not contain C-C bonds). Therefore, methylotrophs (C₁-utilizing microorganisms) were investigated. More than 30 methanol and/or methylamine degrading methylotrophs from culture collections (ATCC, NCIB, and DSM) were tested and found to be unable to utilize

TMPO, DMPO or DMMP as the sole source of carbon and energy (the selection of strains and the test conditions were those already described in previous publications^[57-59]). The utilization of methyl phosphates and/or methylphosphonates is thus not a common property of methylotrophs.

4.3. Enrichment and Isolation of Methyl Phosphate and Methylphosphonate Utilizing Methylotrophs

Methylotrophs from our own collection such as *Hyphomicrobium* sp. (monomethyl sulfate utilizers^[57] or *Pseudomonas* sp. (ethyltrimethylammonium chloride utilizers^[58], dimethylformamide utilizers^[59]) were also investigated and found to be unable to utilize TMPO, DMPO, or DMMP.

Utilization of DMPO as the sole carbon source was so far only reported for one strain of *Pseudomonas* sp.^[18] (see Section 3), whereas the utilization of TMPO or DMMP as a carbon source has to our knowledge not yet been described.

Therefore, samples of sewage sludge from an industrial sewage treatment plant, from a mud pond in Kairouan (Tunisia), and from Hallwilersee lake sediment were investigated for the presence of TMPO, DMPO, DMMP or monomethyl methylphosphonate (MMMP) utilizing microorganisms. By selective enrichment in buffered medium MV7^[57] with 0.5–5 g/L of the respective organophosphorus compound as the sole source of carbon and energy (28°C, 250 rpm, 7–30 days) and by plating diluted samples on MV7-agar^[57], containing the respective organophosphorus compound, enriched cultures of TMPO, DMPO, DMMP, and MMMP utilizing microorganisms were obtained from all of the three sludge and sediment samples (after four propagations). Pure cultures were obtained by repeated plating (on MV7-agar containing 1 g/L of the respective carbon source) of the enrichment cultures. In total 28 pure strains were isolated: 12 from the sewage sludge, 14 from the mud pond, and 2 from the lake sediment.

4.4. Taxonomical Characterization of the Newly Isolated Methylotrophs

Two commercially available taxonomy kits were utilized for the taxonomical characterization of the 28 pure isolates: Oxi/Ferm Tube (Roche) and API 20E (API Systems Inc.). For details see ref.^[57]. The results of the biochemical tests obtained with the two kits were virtually identical for all of the isolates and would allow a classification of the strains as *Pseudomonas*-like, *Alcaligenes faecalis*, *Achromobacter* sp. or *Hyphomicrobium* sp. As a matter of fact, the test results are identical with those reported for *Hyphomicrobium* MS strains (monomethyl sulfate utilizers^[59]). Morphology and growth parameters (identical for all strains):

– Gramnegative, oxidase positive, catalase positive.

- Optimum temperature: 28–30°C; growth at 22°C or 37°C is significantly slower.
- Doubling time (28°C, with DMPO as the sole carbon source, medium MV7 in shake flasks at 250 rpm): 8–10 h; the strains tend to flocculate in liquid culture.
- Tolerance to electrolytes: osmotolerant, acid tolerant.
- Relation to oxygen: aerobic.
- Light microscopy: cells 1 × 2 µm, rod-shaped with pointed ends, oval, egg- or bean-shaped forms; occurring singly, in pairs or in aggregates; some of the cells are motile and some of them produce monopolar filamentous outgrowths (stalks) of variable length.
- Electron microscopy (negative staining with sodium phosphotungstate): on the basis of their identical morphology the 28 pure isolates belong to the same genus of microorganisms; all strains have a pleomorphic appearance; cells of different age with and without stalks, but also polarly flagellated swimmers are present; the stalks are sometimes branched and buds are formed at the tips of the stalks; mature buds become motile and break off. Typical cells are shown in Fig. 3.

According to *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology* (8th ed.) and other sources^[60-63] the TMPO/DMPO/DMMP/MMMP-utilizing isolates are to be classified as budding and/or appendaged bacteria. Morphology and biochemical data are in good agreement with the descriptions given for the genus *Hyphomicrobium*. Therefore, all of the 28 isolates are attributed to this genus.

4.5. Substrate Spectrum of the Methyl Phosphate and -Phosphonate Utilizing *Hyphomicrobium* Strains

The fact that only *Hyphomicrobium* sp. but no other genera of methylotrophs were found among 28 isolates from different sludge and sediment samples seems to indicate that the utilization of methyl phosphates and methylphosphonates as a carbon source is a rare property among the methylotrophs (possibly restricted to some species of *Hyphomicrobium* and *Pseudomonas*^[18]).

The substrate spectra were investigated with a selection of 14 *Hyphomicrobium* isolates: strains TMPO 1/8, TMPO 1/9, TMPO 1/10, DMMP 1/6, and DMMP 1/9 from industrial sewage sludge; strains TMPO 2/3, TMPO 2/6, TMPO 2/9, TMPO 2/10, TMPO 2/13, DMMP 2/10, DMMP 2/11, and DMMP 2/15 from the Kairouan mud pond; and DMPO/HW1-5 from Hallwilersee lake sediment. The 14 tested isolates did not show significant differences with respect to their substrate spectrum and seem to belong either to the same species, or at least to closely related species of *Hyphomicrobium*.

The substrates utilized by the 14 investigated *Hyphomicrobium* isolates are listed in Table 5. All the substrates were tested as the sole source of carbon and energy starting from precultures grown on TMPO, DMMP or DMPO. The substrate spectrum shows clearly that the methyl phosphate and methylphosphonate utilizing *Hyphomicrobium* strains are specialized restricted facultative methylotrophs.

The following doubling times (shake flask experiments) were observed on methyl phosphates and methylphospho-

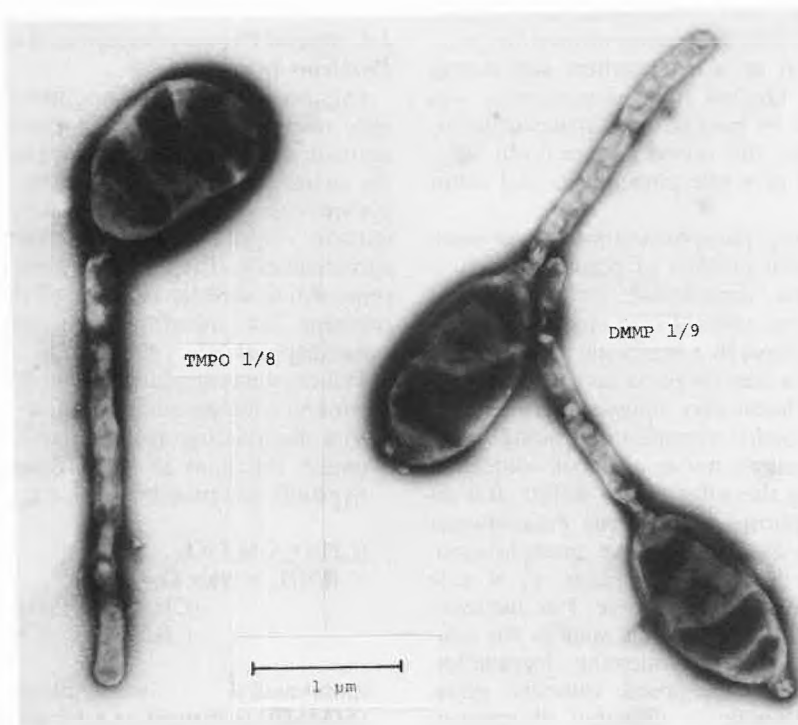


Fig. 3. Electron micrographs of methyl phosphate/methylphosphonate utilizing *Hyphomicrobium* sp. Strains.

nates as the sole growth carbon source: dimethyl phosphate (DMPO) \approx 8–10 h, monomethyl phosphate (MMPO) \approx 12 h, monomethyl methylphosphonate (MMMP) \approx 15 h, trimethyl phosphate (TMPO) \approx 8–10 d, dimethyl methylphosphonate (DMMP) \approx 30–60 d, and methylphosphonate (MP) ∞ .

The substrate spectrum revealed the following facts of special interest:

- Only C₁- and C₂-compounds are utilized as carbon sources. This is a typical property of all species of the genus *Hyphomicrobium* described so far.
- DMPO, MMPO, MMMP, and diethyl phosphate are good substrates, whereas TMPO and DMMP are only poor substrates and MP is not utilized as a carbon source.
- Methanol and ethanol, the products expected from hydrolysis of O-methyl and O-ethyl groups are easily utilized by these microorganisms.
- In the degradation of TMPO or DMMP the cleavage of the first O-methyl group seems to be the rate limiting step.
- Methyl-phosphorus esters with an oxidation number different from that of phosphate (e.g. trimethyl phosphite and dimethyl phosphite) are not utilized.

A comparison with data reported in the literature seems to indicate that these new *Hyphomicrobium* strains are different from other species of *Hyphomicrobium* described so far (for details see ref.^[57]) and the utilization of methyl phosphates and methylphosphonates was not investigated for those species. *Hyphomicrobium* X (obtained from *J. Duine*), *Hyphomicrobium* DM2 (dichloromethane utilizer obtained from *T. Leisinger*) and *Hyphomicrobium* MS strains^[57] tested under the conditions described in Table 5 were unable to utilize TMPO, DMPO, or DMMP.

4.6. Degradation Pathways for Methyl Phosphates and Methylphosphonates

The proposed pathways for the biodegradation and utilization of methyl phosphates and methylphosphonates by *Hyphomicrobium* TMPO/DMMP/DMPO strains are depicted in Fig. 4 and Fig. 5. These pathways are based on substrate spectrum and mass balances. Our *Hyphomicrobium* TMPO/DMMP/DMPO strains degrade methyl phosphates (TMPO, DMPO, and MMPO) to methanol and phosphate and then utilize methanol as the growth substrate (growth rates: DMPO > MMPO \gg TMPO). Most probably the assimilation of methanol (via formaldehyde) follows the serine pathway (as in all other species of the genus *Hyphomicrobium* studied so far). The first enzyme involved in the assimilation of methanol is a PQQ-dependent methanol dehydrogenase.

Diethyl phosphate is also a good growth substrate, whereas triethyl phosphate is not utilized at all.

In the case of methylphosphonates, O-methyl is utilized much faster than P-

Table 5. Substrate spectrum of the methyl phosphate and methylphosphonate utilizing *Hyphomicrobium* sp. strains. Conditions: mineral medium MV7, buffered pH 7; incubation at 28°C, 250 rpm, A) and C) for 7–10 days, B) for 10–30 days. The chemicals were bought from Fluka Chemie AG or synthesized in the laboratories of Ciba-Geigy AG (Dr. F. Rigamonti, Dr. E. Volz).

A) Substrates utilized as the sole source of carbon and energy by all of the 14 tested strains (test concentrations in brackets): good substrates	
Dimethyl phosphate (DMPO, 5 g/L) ^{*)}	Methanol (5 g/L)
Monomethyl phosphate (MMPO, 3 g/L) ^{*)}	Ethanol (5 g/L)
Methyl methylphosphonate (MMMP, 3 g/L) ^{*)}	Formate (3 g/L)
Diethyl phosphate (5 g/L, after adaptation) ^{*)}	Acetate (3 g/L)
Methylamine (5 g/L) ^{**)}	
Dimethylamine (5 g/L) ^{**)}	
Trimethylamine (5 g/L, after adaptation) ^{**)}	
Ethylamine (5 g/L, after adaptation) ^{**)}	
B) Substrates utilized by all strains but with very low growth rates	
Trimethyl phosphate (TMPO, 3 g/L) ^{*)}	
Dimethyl methylphosphonate (DMMP, 3 g/L) ^{*)}	
C) Substrates not utilized by the 14 tested strains	
Methylphosphonate (MP, 3 g/L) ^{*)}	Glucose (5 g/L)
Dimethyl phosphite (5 g/L)	Nutrient Broth
Trimethyl phosphite (5 g/L)	Formamide (5 g/L)
Triethyl phosphate (5 g/L) ^{*)}	Acetamide (5 g/L)
Diethyl chlorophosphate (5 g/L) ^{*)}	Urea (3 g/L)
Tributyl phosphate (5 g/L) ^{*)}	
<i>N,N</i> -Dimethylformamide (5 g/L)	
Ethyl trimethylammonium chloride (5 g/L)	
Sodium monomethyl sulfate (5 g/L)	

^{*)} Substrate neutralized with NaOH or added as Na-salt.

^{**)} Amines were added as hydrochlorides.

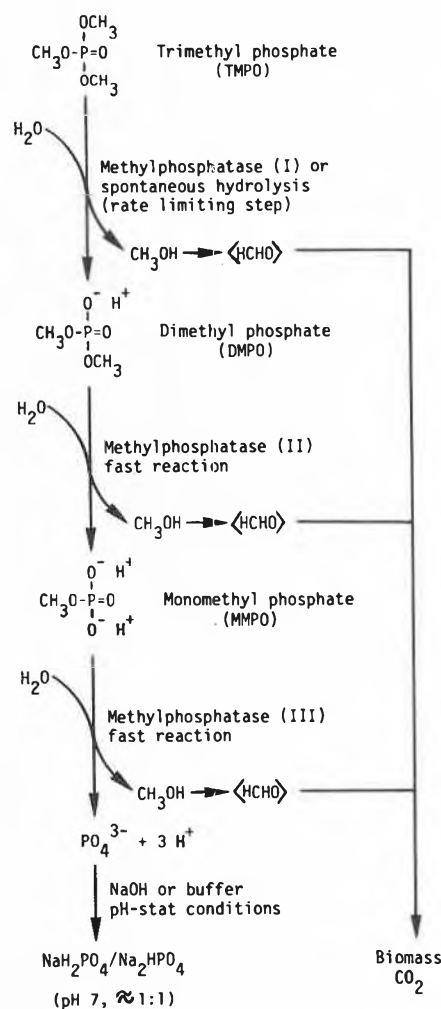


Fig. 4. Proposed pathway for the biodegradation and utilization of trimethyl phosphate by *Hyphomicrobium* TMPO/DMMP/DMPO strains.

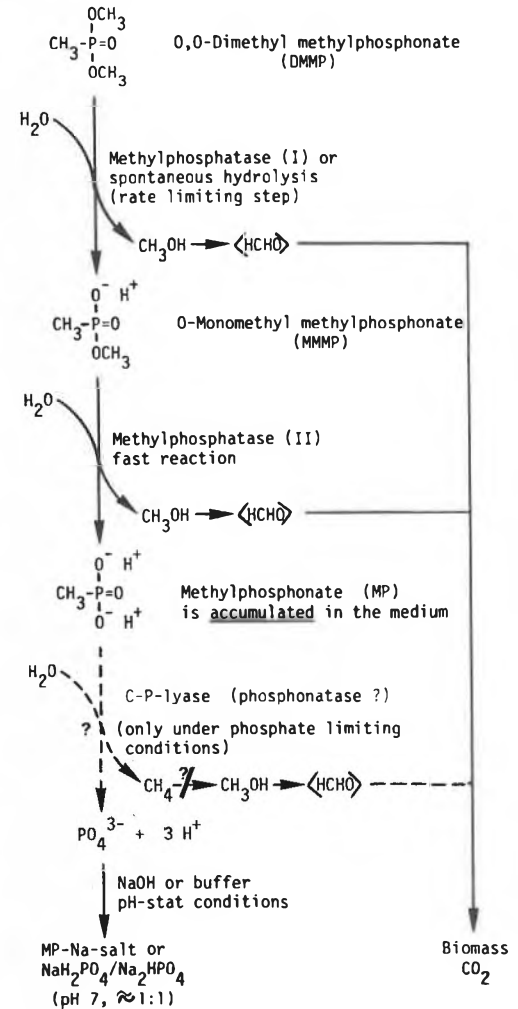


Fig. 5. Proposed pathway for the biodegradation and utilization of dimethyl methylphosphonate by *Hyphomicrobium* TMPO/DMMP/DMPO strains.

methyl (growth rates: MMMP \gg DMMP \gg MP) and accumulation of methylphosphonate (MP) is observed (HPLC).

The rate limiting step is the degradation of TMPO to DMPO or of DMMP to MMMP, respectively. These reactions are either catalyzed by an enzyme methylphosphatase (I) (with very low activity on TMPO or DMMP) or mediated by spontaneous hydrolysis. As the spontaneous hydrolysis of the intermediates DMPO, MMPO, and MMMP to methanol and phosphate or MP is extremely slow at low temperatures (28 °C) and under neutral conditions, enzymes (phosphatases) are required to achieve an efficient degradation. It remains to be investigated whether the methylphosphatase reactions (I, II, and III) are catalyzed by one single enzyme or by two or three different methyl(alkyl)phosphatases.

In fermentations with TMPO, DMPO or MMPO the organophosphorus is liberated quantitatively as inorganic phosphate (determined colorimetrically), whereas with DMMP or MMMP only a small part of the substrate is totally degraded and MP is accumulated. A significant degradation of MP is observed under P-limiting conditions (in medium MV7 without inorganic phosphate) where the substrate MMMP serves as a carbon and phosphorus source. However, the biodegradation of MP stops when the concentration of accumulated inorganic phosphate increases to an inhibitory level. The hypothetical mechanism of the C-P-cleavage by C-P-lyase (phosphonate?) requires further investigation (a possible liberation of methane was too slow or below the detection limits of headspace-HRGC). However, based on the literature data reviewed in Section 2, the involvement of a C-P-lyase would be a reasonable assumption. As *Hyphomicrobia* generally do not utilize methane as a carbon source, C-P bond cleavage is only of interest for these organisms under phosphate-limiting conditions.

4.7. Fermentation Kinetics and

Mass Balances with Dimethyl Phosphate

In shake flask experiments with unbuffered medium MV7 and 5 g/L dimethyl phosphate as the carbon source a rapid decrease of pH (from 7 to 3.5) due to the liberation of phosphoric acid was observed. At low pH-values the growth of *Hyphomicrobium* is inhibited and only moderate cell densities can be obtained. In medium MV7, buffered at pH 7 with either phosphate or MOPS buffer, cell densities are significantly higher (OD_{650} 1.5–2.0) with a total consumption of the substrate as a carbon source. For a more detailed investigation of the microbial growth on dimethyl phosphate (which was found to be the best organophosphorus carbon source, see Section 4.5) stirred tank fermentations were carried out in a 14 L Chem-fermenter using the *Hyphomicrobium*

strain DMPO/HW1-5. A description of a typical example of such a fermentation follows. A preculture was prepared by growing the organism in 500 mL shake flasks containing 100 mL of medium MV7, 5 mL of 1M phosphate buffer pH 7, and 5 g/L of DMPO (neutralized prior to addition). Incubation was on a rotary shaker at 250 rpm at 28 °C for 72 h. 500 mL of this preculture were then inoculated into the fermenter containing 7 L of sterilized medium MV7 and 5 g/L of dimethyl hydrogen phosphate (90%; neutralized with 4N NaOH prior to addition). During fermentation the pH level was maintained at 7.0 with 4N NaOH, the temperature was kept at 28 °C and the aeration rate at 0.25 L air/L culture/min. Stirring was at 400 rpm with an agitator with 2 six-bladed turbines. Growth was followed by OD_{650} and dry weight determinations. The consumption of NaOH for neutralization and the concentrations of DMPO and methanol (both determined by gas chromatography) as well as the concentration of inorganic phosphate in the culture broth were also measured.

Exponential growth started after a lag-phase of about 10 h and stopped after 48 h of fermentation when practically all the substrate was utilized (OD_{650} 1.20, dry weight 0.95 g/L). 1 h after substrate depletion (i.e. after 49 h in total) another batch of 5 g/L of DMPO (90%) was added and exponential growth was restored immediately (growth rate identical with that in the first phase). After 67 h in total growth stopped due to substrate depletion (OD_{650} 2.65, dry weight 2.2 g/L). When a batch of 50 g/L of mother liquor from an industrial process was added to the stationary culture at 68 h growth was restored again. The addition of mother liquor corresponded to 3.5 g/L of DMPO, 2 g/L of dimethylformamide (not utilized by strain DMPO/HW1-5), and traces of methanol. This third phase lasted until 84 h (OD_{650} 3.75). When a last batch of another 50 g/L of the same mother liquor was added, an end-value of OD_{650} 5.0 was reached after 94 h in total.

The amount of NaOH consumed for pH-control throughout phases 1 to 4 was about 80% of the expected consumption estimated for a complete degradation of DMPO to inorganic phosphate (Na_2HPO_4/NaH_2PO_4 ratio \approx 1:1 at pH 7). Analyses of the culture broth revealed that at the end of each of the phases 1 to 4 DMPO was almost quantitatively converted into inorganic phosphate. The level of free methanol (determined throughout phases 1 and 2) was always below 5 mM. This indicates that the initial hydrolysis of DMPO to phosphate and methanol would be the rate-limiting step in DMPO utilization. No accumulation of intermediates or organic degradation products (such as MMPO) was observed. The following growth constants were calculated for strain DMPO/HW1-5 and DMPO as the sole growth carbon source:

Maximum specific growth rate:

$$\mu_{max} = 0.05-0.06 \text{ h}^{-1}$$

Medium generation time: $\bar{g} = 13 \text{ h}$

Growth yield:

$$Y_{x/s} = 0.21-0.27 \text{ (0.43 for methanol).}$$

Similar results were obtained in fermentations with other *Hyphomicrobium* TMPO/DMMP/DMPO strains.

Fermentations with monomethyl methylphosphonate (MMMP) as the sole carbon source resulted in the accumulation of methylphosphonate. Thus MMMP is not mineralized to inorganic phosphate under conditions where it serves only as a carbon source (see Fig. 5).

4.8. Disposal of Methyl Phosphate and Methylphosphonate Wastes Under Practical Conditions

For the practical application of specialized strains such as our organophosphorus compound utilizing *Hyphomicrobium* sp., different biological waste treatment systems could be envisaged:

- A separate treatment of defined process effluents containing organophosphorus compounds (without mixing with effluents from other processes) in small- or medium-sized bioreactors using either pure or enriched cultures of organophosphorus compound degraders such as our *Hyphomicrobium* sp. Such a treatment directly at the source of a defined waste could operate at cell densities comparable to classical sewage treatment systems (10–20 g/L of bacterial dry weight). The substrates should be utilized (mineralized) as the sole growth carbon and energy sources for the reasons discussed in Sections 2 and 4.1. The process could also operate under non-sterile conditions as the defined organophosphorus wastes are only attacked by specialized microorganisms and therefore, contaminants can only survive in syntrophic association with the specialists and will not outcompete the specialists as long as the composition of the waste is not altered significantly.
- Dimethyl phosphate, monomethyl phosphate, diethyl phosphate, and monomethyl methylphosphonate are good candidates for such a specific waste treatment process, although the latter is only partially degraded (to methylphosphonic acid). If trimethyl phosphate or dimethyl methylphosphonate (both poor substrates due to the rate-limiting cleavage of the first O-methyl group) are to be mineralized, a combination of chemical hydrolysis (to dimethyl phosphate or monomethyl methylphosphonate) and microbial utilization as a carbon source could be a practical approach.
- If trimethyl phosphite or dimethyl phosphite (potential inhibitors, not degraded by *Hyphomicrobium* TMPO/DMMP/DMPO strains) are components of the organophosphorus waste a chemical pretreatment (oxidation and hydrolysis)

would be useful to transform the phosphites into dimethyl phosphate which is easily degraded by *Hyphomicrobium* sp. As an alternative, methyl phosphites seem to be utilized by other types of methylotrophs^[57,59] after adaptation.

- As the (partial) utilization of monomethyl methylphosphonate or dimethyl methylphosphonate as a carbon source results in the accumulation of methylphosphonate, possibilities of recycling should be studied. As methylphosphonate seems to be rather persistent it should not be released into the environment in large quantities. The utilization of methylphosphonate as a phosphorus source is not very realistic for large-scale applications. A free-radical oxidation process for methylphosphonate in alkaline solution using hydrogen peroxide, oxygen, and UV-light was described^[64] which transforms methylphosphonate into carbon dioxide and inorganic phosphate.
- If a defined process effluent contains other organic chemicals (e.g. dimethylformamide, see Section 4.7.) in addition to the organophosphorus substrates, then the design of suitable mixed-cultures of specialized microorganisms with distinct substrate spectra could lead to a practical solution of the disposal problem.

5. Summary and Conclusions

Organophosphorus compounds are present in the environment, originating from either commercial products or wastes. In natural ecosystems these compounds are degraded by chemical and biological processes to yield, e.g., ionic dialkyl phosphates, diaryl phosphates, alkyl alkylphosphonates, alkylphosphonates, arylphosphonates, inorganic phosphate, or sulfur analogs thereof.

However, the presence of small amounts of methylphosphonate was detected also in surface waters. Methylphosphonate seems to be persistent under most environmental conditions. The C-P bond of simple phosphonates is chemically very resistant to cleavage. Microorganisms have evolved C-P-cleaving enzymes.

So far, most biodegradation studies deal with the utilization of organophosphorus compounds (pesticides, pesticide breakdown products, etc.) as the sole growth phosphorus source. A variety of microbes and enzymes degrading organophosphorus compounds have been isolated and studied. Inorganic phosphate seems to inhibit and/or repress phosphoesterases and C-P-cleaving enzymes (phosphonatease and C-P-lyase). Generally, microbial (enzymatic) C-P-cleavage seems to occur at significant rates only under phosphate-limiting conditions.

Methyl phosphates can be utilized as the sole carbon source by newly isolated species of *Hyphomicrobium* (and by one isolate of *Pseudomonas* sp.^[18]), whereas di-

methyl or monomethyl methylphosphonates are only partially degraded and utilized as carbon sources (accumulation of methylphosphonate). Dimethyl methylphosphonate (DMMP) has found widespread applications as a reagent or solvent in organic chemistry and is therefore released to a limited extent into the environment. As the characterization of our *Hyphomicrobium* strains clearly demonstrated, DMMP is only partially degraded (via MMMP) to methylphosphonate which is rather persistent under conditions where inorganic phosphate is not limiting.

Fermentation studies with dimethyl phosphate and *Hyphomicrobium* DMPO/HW1-5 were described for pure DMPO and for DMPO containing mother liquor from a chemical production plant. Strategies for the practical application of the microbes for specific waste treatment systems were outlined and discussed.

The authors hope that such process specific waste treatment systems will be helpful in improving and optimizing future technologies of waste disposal.

Acknowledgement: The authors thank Hans Elmiger, Bruno Rudolph, Sibylle Tschumi, and Daniel Wildermuth for technical assistance and Faviano Rigamonti and Ernst Volz for synthesizing and providing organophosphorus compounds.

Received: May 6, 1987 [TR 18]

- [1] D. E. C. Corbridge: *Phosphorus - An Outline of its Chemistry, Biochemistry, and Technology* (3rd Edition), Elsevier, Amsterdam (1985).
- [2] A. M. Cook, C. G. Daughton, M. Alexander, *Appl. Environ. Microbiol.* 36 (1978) 668.
- [3] F. C. G. Hoskin, *Can. J. Biochem. Physiol.* 34 (1956) 743.
- [4] A. Verweij, H. L. Boter, *Pestic. Sci.* 7 (1976) 355.
- [5] C. G. Daughton, D. P. H. Hsieh, *Appl. Environ. Microbiol.* 34 (1977) 175.
- [6] M. Horiguchi, M. Kandatsu, *Nature (London)* 184 (1959) 901.
- [7] M. Horiguchi, M. Kandatsu, *Bull. Agric. Chem. Soc. Jpn.* 24 (1960) 565.
- [8] J. S. Kittredge, E. Roberts, D. G. Simonsen, *Biochemistry* 1 (1962) 624.
- [9] M. Kandatsu, M. Horiguchi, *Agric. Biol. Chem.* 29 (1965) 781.
- [10] H. Shimizu, Y. Kakimoto, T. Nakajima, A. Kanazawa, I. Sano, *Nature (London)* 207 (1965) 1197.
- [11] H. Rosenberg, in G. B. Ansell, J. N. Hawthorne, R. M. C. Dawson (Ed.): *Form and Function of Phospholipids*, Elsevier, Amsterdam (1973), p. 333.
- [12] R. L. Hilderbrand, T. O. Henderson, T. Glonek, T. C. Myers, *Biochemistry* 12 (1973) 4756.
- [13] E. D. Korn, D. G. Dearborn, H. M. Fales, E. A. Sokolowski, *J. Biol. Chem.* 248 (1973) 2257.
- [14] A. M. Cook, C. G. Daughton, M. Alexander, *J. Bacteriol.* 133 (1978) 85.
- [15] C. G. Daughton, A. M. Cook, M. Alexander, *J. Agric. Food Chem.* 27 (1979) 1375.
- [16] C. G. Daughton, A. M. Cook, M. Alexander, *Appl. Environ. Microbiol.* 37 (1979) 605.
- [17] M. Eto: *Organophosphorus Pesticides: Organic and Biological Chemistry*, CRC Press, Cleveland OH (1974).
- [18] T. Kanagawa, M. Dazai, S. Fukuoka, *Agric. Biol. Chem.* 46 (1982) 2571.
- [19] W. N. Aldridge, E. Reiner: *Enzyme Inhibitors As Substrates*, North-Holland, Amsterdam (1972).
- [20] H. Aizawa: *Metabolic Maps of Pesticides*, Academic Press, New York (1982).
- [21] R. Wolfenden, G. Spence, *Biochim. Biophys. Acta* 146 (1967) 298.
- [22] J. A. Gerlt, G. J. R. Whitman, *J. Biol. Chem.* 250 (1975) 5053.
- [23] L. J. Michel, L. E. Macaskie, A. C. R. Dean, *Biotechnol. Bioeng.* 28 (1986) 1358.
- [24] A. M. Cook, C. G. Daughton, M. Alexander, *Appl. Environ. Microbiol.* 39 (1980) 463.
- [25] J. P. Valette, A. M. Lacoste, S. Labeyrie, E. Neuzil, *C. R. Seances Soc. Biol. Paris* 160 (1967) 1562.
- [26] C. G. Daughton, A. M. Cook, M. Alexander, *FEMS Lett.* 5 (1979) 91.
- [27] M. T. Liebermann, M. Alexander, *J. Agric. Food Chem.* 31 (1983) 265.
- [28] A. Rosenberg, M. Alexander, *Appl. Environ. Microbiol.* 37 (1979) 886.
- [29] D. M. Munnecke, *Appl. Environ. Microbiol.* 32 (1976) 7.
- [30] T. K. Adhya, S. Barik, N. Sethunathan, *J. Appl. Bacteriol.* 50 (1981) 167.
- [31] L. D. Freedman, G. O. Doak, *Chem. Rev.* 57 (1957) 479.
- [32] L. D. Zeleznick, T. C. Myers, E. B. Titchener, *Biochim. Biophys. Acta* 78 (1963) 547.
- [33] E. Neuzil, A. M. Lacoste, J. P. Valette, S. Labeyrie, *Bull. Soc. Chim. Biol.* 51 (1969) 579.
- [34] D. R. Harkness, *J. Bacteriol.* 92 (1966) 623.
- [35] P. Mastalerz, Z. Wiczorek, M. Kochman, *Acta Biochim. Pol.* 12 (1965) 151.
- [36] H. Rosenberg, J. M. La Nauze, *Biochim. Biophys. Acta* 141 (1967) 79.
- [37] A. U. Alam, S. H. Bishop, *Can. J. Microbiol.* 15 (1969) 1043.
- [38] A. M. Lacoste, A. Cassaigne, E. Neuzil, *C. R. Acad. Sci. Ser. D* 280 (1975) 1173.
- [39] A. Cassaigne, A. M. Lacoste, E. Neuzil, *C. R. Acad. Sci. Ser. D* 282 (1976) 1637.
- [40] M. L. Cordeiro, D. L. Pompliano, J. W. Frost, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 332.
- [41] L. P. Wackett, S. L. Shames, C. P. Venditti, C. T. Walsh, *J. Bacteriol.* 169 (1987) 710.
- [42] A. M. Cook, C. G. Daughton, M. Alexander, *Biochem. J.* 185 (1979) 453.
- [43] J. K. Moore, H. D. Braymer, A. D. Larson, *Appl. Environ. Microbiol.* 46 (1983) 316.
- [44] D. L. Shinabarger, E. K. Schmitt, H. D. Braymer, A. D. Larson, *Appl. Environ. Microbiol.* 48 (1984) 1049.
- [45] S. Barik, D. M. Munnecke, J. S. Fletcher, *Biotechnol. Lett.* 4 (1982) 795.
- [46] J. M. La Nauze, H. Rosenberg, *Biochim. Biophys. Acta* 165 (1968) 438.
- [47] J. M. La Nauze, H. Rosenberg, D. C. Shaw, *Biochim. Biophys. Acta* 212 (1970) 332.
- [48] C. Dumora, A. M. Lacoste, A. Cassaigne, *Eur. J. Biochem.* 133 (1983) 119.
- [49] S. L. Shames, L. P. Wackett, C. P. Venditti, C. T. Walsh, *Fed. Proc. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* 45 (1986) 1865, Abstract 2245.
- [50] D. C. G. Muir, in O. Hutzinger: *The Handbook of Environmental Chemistry*, Vol. 3, Part C, Springer, Berlin (1984), p. 41.
- [51] V. W. Saeger, O. Hicks, R. G. Kaley, P. R. Michael, J. P. Mieure, E. S. Tucker, *Environ. Sci. Technol.* 13 (1979) 840.
- [52] M. A. Pickard, J. A. Whelihan, D. W. S. Westlake, *Can. J. Microbiol.* 21 (1975) 140.
- [53] P. H. Howard, P. G. Deo, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 22 (1979) 337.
- [54] C. G. Daughton, D. P. H. Hsieh, *Appl. Environ. Microbiol.* 34 (1977) 175.
- [55] T. Kanagawa, M. Dazai, Y. Takahara, *Agric. Biol. Chem.* 44 (1980) 2631.
- [56] O. Ghisalba, M. Küenzi, G. M. Ramos Tombo, H. P. Schär, in J. A. Duine, H. W. van Verseveld (Ed.): *Abstr. 5th Int. Symp. Microbial Growth on C₁-Compounds*, Free University Press, Amsterdam (1986), p. 169.

- [57] O. Ghisalba, M. Küenzi, *Experientia* 39 (1983) 1257.
 [58] O. Ghisalba, M. Küenzi, *Experientia* 39 (1983) 1264.
 [59] O. Ghisalba, P. Cevey, M. Küenzi, H.P. Schär, *Conserv. Recycl.* 8 (1985) 47.
 [60] P. Hirsch, S.F. Conti, *Arch. Mikrobiol.* 48 (1964) 339.
 [61] P. Hirsch, S.F. Conti, *Arch. Mikrobiol.* 48 (1964) 358.
 [62] S.F. Conti, P. Hirsch, *J. Bacteriol.* 89 (1965) 503.
 [63] M.M. Attwood, W. Harder, *Antonie van Leeuwenhoek, J. Microbiol. Serol.* 38 (1972) 369.
 [64] T. Mill, C.W. Gould, *Environ. Sci. Technol.* 13 (1979) 205.

Nachdiplomkurs:

Gentechnik für Chemiker

Biotechnologische Verfahren, auch mit gezielt genetisch veränderten Zellkulturen, finden zusehends Eingang in die Chemische Technik. Aus diesem Grunde findet an der Abteilung für Chemie des Technikums Winterthur Ingenieurschule vom 13. November 1987 bis 31. März 1988 – jeweils am Freitag, ganztags – ein Nachdiplomkurs zum Thema «Genetic Engineering» statt.

Kursziel ist die praktische und theoretische Einführung in die Arbeitstechniken des «Genetic Engineering». Parallel dazu wird eine Einführung in die Grundlagen der Technischen Mikrobiologie und Enzymologie unter Berücksichtigung industrieller Aspekte angeboten.

Der Kurs richtet sich an Chemiker HTL aus mittleren bis kleinen Chemiebetrieben, die sich für die praktische Anwendung biotechnologischer Verfahren in der Chemischen Technik interessieren, sowie an weitere Interessenten.

Anmeldetermin: 31. Juli 1987. Teilnehmerzahl beschränkt. Weitere Informationen sowie ein detailliertes Kursprogramm sind erhältlich beim Kursleiter:

- Dr. G. Wolf, Professor am Technikum Winterthur Ingenieurschule Abteilung für Chemie Postfach CH-8401 Winterthur Tel.: (052) 82 63 23/82 61 61

news from STN International

CAS Adds 1 Million Previously Unavailable Abstracts to the CA File

Chemical Abstracts Service (CAS) has added more than 1.3 million abstracts to the CA File, making it complete for online searching from 1970 to the present. Previously, the file was complete back to mid-1975.

The earlier abstracts were those printed in *Chemical Abstracts* (CA) before CAS began using computerized publication techniques in mid-1975. Now all 6.3 million abstracts published in printed CA since 1970 (Volume 72, January, 1970) are available for searching online, as well as bibliographic and index data since 1967 and a limited number of abstracts back to 1967.

CAS added the earlier abstracts at the request of its user councils and other CA File searchers. About a million of the earlier abstracts were rekeyed from the printed *Chemical Abstracts* issues and added to the online database at the end of 1986. Another 312 000 abstracts were added at the end of April. Of the total number of abstracts added during the two-year project, more than 191 000 are patent abstracts.

The CA File is accessible through the STN International network. For more information about the CA File, call CAS Customer Services, 800-848-6538, or write STN-Columbus, c/o Chemical Abstracts Service, 2540 Olentangy River Road, P.O. Box 02228, Columbus, OH 43202 (USA); STN-Karlsruhe: Postfach 2465, D-75000 Karlsruhe (FRG), Phone (0049) 7247/824566.

Kostenlose Informationsveranstaltung:

Beilstein-Workshop

Frankfurt am Main, 10. September 1987

Programm

- 9.30 Einführung und Vortrag «Kennen Sie Beilstein?»
 - 10.15 Stand der Entwicklung von BEILSTEIN ONLINE
 - 11.00 Führung durch das Institut
 - 13.00 Mittagessen
 - 14.00 Hinweise und praktische Übungen zum Aufsuchen von Verbindungen im Beilstein
 - a) mit Hilfe der Register
 - b) mit Hilfe des Beilstein-Systems oder BEILSTEIN KEY
 - c) mit Hilfe von SANDRA
 - 15.00 Das Arbeiten mit dem Beilstein-Handbuch: ausgewählte Beispiele
 - 15.30 Übungen (in kleinen Gruppen).
- (bis ca. 16.30 Uhr)

Anmeldung bis 27. August 1987 bei:

- Beilstein-Institut, Carl-Bosch-Haus Varrentrappstrasse 40-42 D-6000 Frankfurt am Main 90 (Bundesrepublik Deutschland) Tel.: (069) 79 17-251

Personalia

Ehrungen

Hans-Rudolf von Tobel, Dr. phil. II, Sandoz AG (Chemikalien-Division, Basel), wurde mit dem zum dritten Male vergebenen Sandoz-Preis («Goldenes Dreieck») für unternehmerisches Handeln ausgezeichnet, in Anerkennung seiner über dreissigjährigen Forschungs- und Entwicklungstätigkeit auf dem Gebiet der Phthalocyanin-Farbstoffe.

Ernennungen

Andreas Engel, Dr. phil. II, Privatdozent für Biophysik am Biozentrum der Universität Basel, wurde zum a. o. Prof. ernannt.

Walter Keller, Dr. med., Ph. D., Leiter der Abteilung Molekularbiologie II am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg und Prof. an der State University of New York in Stony Brook, ist zu einem persönlichen Ordinarius für Zellbiologie und zum Forschungsgruppenleiter am Biozentrum der Universität Basel ernannt worden.

Heinz H. Loosli, Dr. phil., Privatdozent für Experimentelle Physik, insbesondere Isotopenmethoden, an der Universität Bern, wurde zum nebenamtlichen Extraordinarius befördert.

Hans-Ude Nissen, Dr., Privatdozent an der Abt. X der ETH Zürich und Sektionschef am Laboratorium für Festkörperphysik, wurde vom Bundesrat der Titel eines Professors verliehen.

Timothy J. Richmond, Ph. D., z. Z. Cambridge University, wurde vom Bundesrat zum ordentlichen Professor für Kristallographie biologischer Makromoleküle an der ETH Zürich gewählt.

Walter Schaffner, Dr. phil. II., a. o. Prof. für Molekularbiologie an der Universität Zürich, wurde dort

zum Ordinarius und Direktor des Instituts für Molekularbiologie II (genetisch-zellbiologische Richtung) befördert.

Reto Strasser, Dr. sc. nat., est nommé aux fonctions de professeur adjoint, à temps plein, au département de biologie végétale de la faculté des sciences, Université de Genève, du 1er juillet 1987 au 30 septembre 1989.

Habilitationen

Heinz Gehring, Dr. sc. nat., erhielt die Venia legendi für Biochemie an der Medizinischen Fakultät und an der Philosophischen Fakultät II der Universität Zürich.

Thomas W. Jungi, Dr., Institut für klinisch-experimentelle Tumorforschung der Universität Bern, habilitierte sich für das Lehrgebiet «Experimentelle Zellbiologie».

Rücktritte

André S. Dreiding, Prof. Dr., ist als Ordinarius und Mitglied der Direktion des Organisch-chemischen Instituts der Universität Zürich auf den 15. 4. 1987 zurückgetreten und wurde zum Honorarprofessor ernannt.

Geburtstage

Otto Bitterlin, Dr. phil., Mitglied des SchV, Basel, feiert am 04. 08. 87 den 75. Geburtstag.

Anton Elsener, Chemiker HTL, Mitglied des SchV, Birsfelden, feiert am 02. 09. 87 den 60. Geburtstag.

Peter Grassmann, Dr., Prof. für Kalorische Apparate und Kältetechnik an der ETH Zürich, im Ruhestand, feiert am 13. 08. 87 den 80. Geburtstag.

Hans W. Häberling, Dr. sc. tech., Vizedirektor Sandoz AG, Mitglied des SchV, Ettingen, feiert am 01. 09. 87 den 60. Geburtstag.

Kurt Huber, Dr. phil., Prof. für Physikalische Chemie an der Universität Bern, im Ruhestand, feiert am 09. 08. 87 den 80. Geburtstag.

Henri Isliker, Dr., Prof. für Biochemie an der Universität de Lausanne, feiert am 31. 08. 87 den 65. Geburtstag.

Oskar Jeger, Dr., Prof. für Chemie organischer Naturstoffe an der ETH Zürich, im Ruhestand, feiert am 24. 07. 87 den 70. Geburtstag.

Margrit Kobelt, Dr. Ing. Chem., Mitglied des SchV, Basel, feiert am 31. 08. 87 den 65. Geburtstag.

Pierre Lerch, Dr. sc., Prof. für Elektrochemie und Radiochemie an der ETH Lausanne, Mitglied des SchV, feiert am 28. 08. 87 den 60. Geburtstag.

Alfred Meier, Chemiker HTL, Mitglied des SchV, Kriens, feiert am 11. 08. 87 den 60. Geburtstag.

Branimir Milicevic, Dr. phil., Wissenschaftlicher Experte Ciba-Geigy AG, Mitglied des SchV, Riehen, feiert am 19. 08. 87 den 60. Geburtstag.

Heinrich Müller, Dr. Ing. Chem., Technischer Direktor Paul Müller AG, Sumiswald, Mitglied des SchV, feiert am 13. 07. 87 den 70. Geburtstag.

Theodul Pfammatter, Chemiker HTL, Mitglied des SchV, Visp, feiert am 30. 07. 87 den 65. Geburtstag.

Tadeusz Reichstein, Dr. Ing. Chem., em. Prof. für Organische Chemie an der Universität Basel, Träger zahlreicher Auszeichnungen, so auch des Nobel-Preises für Physiologie oder Medizin 1950, feiert am 20. 07. 87 den 90. Geburtstag.

Alfred Scherrer, Chemiker HTL, Mitglied des SchV, Dübendorf, feiert am 15. 07. 87 den 75. Geburtstag.

Adolf Schürch, Chemiker HTL, Mitglied des SchV, Kirchberg, feiert am 04. 08. 87 den 70. Geburtstag.

Herbert Seiler, Dr. sc. tech., Mitglied des SchV, Riehen, feiert am 24. 07. 87 den 60. Geburtstag.

Peter Sibler, Chemiker HTL, Mitglied des SchV, Köniz, feiert am 14. 07. 87 den 60. Geburtstag.

Ernst Straub, Chemiker HTL, Mitglied des SchV, Mexico D. F., feiert am 08. 08. 87 den 60. Geburtstag.

Hans Wasem, Chemiker HTL, Mitglied des SchV, Basel, feiert am 30. 08. 87 den 75. Geburtstag.

Mitteilungen des Schweizerischen Komitees für Chemie – Comité Suisse de la Chimie (CSC)

Das Comité Suisse de la Chimie (CSC) ist die Dachorganisation von in der Schweiz tätigen Chemischen Vereinigungen. In dieser Funktion übernimmt es vor allem Aufgaben, die den Rahmen der einzelnen Mitgliedsgesellschaften übersteigen oder von allgemeinem Interesse für die Chemie sind (gesamtschweizerische Koordinationsaufgaben, insbesondere auf den Gebieten Öffentlichkeitsarbeit und Chemieunterricht; Landesvertretungen bei internationalen Organisationen wie International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC), Federation of European Chemical Societies (FECS) und European Chemical Conferences (EUCHEM)).

Kurzfassungen und Extrakte der Jahresberichte 1986 des CSC und seiner Mitgliedsgesellschaften

CSC

Präsident: Prof. Dr. A. von Zelewsky
Anorganisch-chemisches Institut
Universität de Fribourg

Die Delegiertenversammlungen wurden am 11. Oktober 1985 in Fribourg und am 14. Februar 1986 in Bern abgehalten.

Organisatorisches: In der Berichtsperiode (1. September 1985–31. August 1986) fungierten als Sekretär: Dr. R. Darms, Quästor: Dr. M. Montavon, Vizepräsident: Dr. E. Sigg. Folgende Mutationen sind zu verzeichnen: Nach dem unerwarteten Hinschied von Dr. P. Rhyner, langjähriger Präsident und Delegierter des SchV im CSC, wurde L. Scheck (†13.05.1987) Präsident des SchV; Prof. P. Müller wurde Delegierter des Schweizerischen Chemiker-Verbandes (SchV). Präsident der SCG (Schweizerische Chemische Gesellschaft) wurde Dr. G. Ohloff als Nachfolger von Prof. T. Gäumann. Nachfolger von Prof. C. Bron als Präsident und Delegierter der SGB (Schweizerische Gesellschaft für Biochemie) wurde Prof. U. Brodbeck. Anstelle von Dr. A. M. Braun übernahm Prof. H. Fischer den Beobachterposten der EPA (European Photochemistry Association) im CSC. Als Vertreter der Schweiz wurden für die IUPAC-Gremien von 1985–1989 bestätigt: PD Dr. R. Asper (Clinical Chemistry Division Committee), Prof. T. Kaden (Associate Member, Commission on Equilibrium Data), Dr. W. Koch (Organic Chemistry Division Committee), Prof. P. Müller (Präsident 1985–87, Commission on Physical Organic Chemistry), Prof. H. R. von Gunten (Associate Member, Commission on Radiochemistry & Nuclear Techniques).

Internationale Beziehungen: Aktivitäten der Federation of European Chemical Societies (FECS), an denen sich Schweizer Delegierte beteiligten, waren: Generalversammlung am 19. und 20. Juni 1986 in Plovdiv, Bulgarien (Dr. R. Darms, Dr. J. J. Salzmänn); Advisory Board and Executive Committee Meetings am 13. und 14. März 1986 in Gent, Belgien, sowie im Rahmen der Generalversammlung in Plovdiv (Dr. J. J. Salzmänn); Jahressitzung der Working Party on Food Chemistry am 23. und 24. September 1985 in Wien (Dr. R. Battaglia); Meeting des Committee for EUCHEM am 28. Februar 1986 in Zürich (organisiert von Prof. H. Dutler und vom CSC finanziell unterstützt); IUPAC-Delegiertenversammlung am 6. und 7. September 1985 in Lyon (Dr. P. Rhyner, Prof. W. von Philipsborn, Prof. A. von Zelewsky); Meeting der Commission on Food Chemistry in Lyon (Dr. R. Battaglia); 18. Int. Chemieolympiade in Leiden, Holland (Prof. M. Cosandey).

Nationale Koordinationsstätigkeit: Die Kommission für Öffentlichkeitsarbeit (Dr. A. Fürst) bemühte sich um eine Intensivierung und Verbesserung der Kontakte «Gymnasium–Universität». Positive Beziehungen zwischen Chemie-Lehrern und Chemie-Dozenten wurden an zwei Zusammenkünften am 19. März und am 18. Juni 1986 in Bern geknüpft. Bezüglich der Zusammenarbeit mit der Schweizerischen Naturforschenden

den Gesellschaft (SNG) bestand die Tätigkeit hauptsächlich in der Teilnahme des CSC-Präsidenten, Prof. A. von Zelewsky, an den Sitzungen des Zentralvorstandes.

Folgende Jahresberichte von Mitgliedsgesellschaften des CSC liegen bis jetzt vor:

Schweizerische Chemische Gesellschaft (SCG)

Präsident: Dr. G. Ohloff
Firmenich SA
1211 Genève

Wissenschaftliche Tätigkeit: Die Gesellschaft führte im Berichtsjahr zwei wissenschaftliche Veranstaltungen durch. Die Frühjahrsversammlung wurde am 14. März 1986 in Lausanne in Form eines Symposiums über «Fourier Transformation in Chemistry» mit fünf eingeladenen Rednern veranstaltet. Die Herbstversammlung fand am 10. Oktober 1986 in den Chemischen Instituten der Universität Bern statt. In 10 Gruppen wurden 56 Kurzmitteilungen sowie ein Vortrag des Werner-Preissträgers 1986 präsentiert. Das Programm enthielt auch ein Symposium über «Boden, natürliche Gewässer und die Atmosphäre» mit vier Hauptvorträgen; ein zweites Symposium über «Adhäsions-Wissenschaft» bot fünf Vorträge.

Publikationen: Die Gesellschaft hat die Herausgabe der HELVETICA CHIMICA ACTA fortgesetzt. Der Umfang des Bandes 69 hat gegenüber dem Vorjahr um 10.7% abgenommen.

Mitgliederbestand: 1466 (01.01.87).

Schweizerischer Chemiker-Verband (SchV)

Präsident: L. Scheck (†13.5.1987)
Ciba-Geigy AG
4016 Basel

Der Jahresbericht wurde schon in der CHIMIA 41 (1987) 43) publiziert.

Mitgliederbestand: 1200 (31.12.86).

Schweizerische Gesellschaft für Biochemie (SGB)

Präsident: Prof. Dr. U. Brodbeck
Institut für Biochemie und Molekularbiologie
Universität Bern

Wissenschaftliche Tätigkeit: Die Jahrestagung fand am 20. und 21. März im Rahmen des 18. USGEB-Meetings (Union des Sociétés Suisse de Biologie Expérimentale) am 20. und 21. März 1986 in Genève statt. In zwölf interdisziplinären Symposien wurden Kurzvorträge und Posters präsentiert. Vom 3. bis 6. März 1986 fand an der EPFL das 4. Sowjetisch-Schweizerische Symposium über «Struktur und Funktion biologischer Membranen» (organisiert durch Vorstandsmitglieder der Schweizerischen Biomembranen-Gruppe) statt.

Publikationen: Zusammenfassungen der wissenschaftlichen Beiträge an der USGEB-Tagung wurden im Band 42 (1986) der EXPERIENTIA publiziert.

Internationale Beziehungen: Dr. L. Kuhn, Sekretär SGB, vertrat die Gesellschaft im Council Meeting der Federation of European Biochemical Societies (FEBS) anlässlich der 17. FEBS-Tagung in West-Berlin.

Ausbildung: Es wurden 9 Reisetstipendien an jüngere Mitglieder der SGB vergeben.

Mitgliederbestand: 691 (31.12.86), davon 670 Einzel-, 14 Kollektiv-, 4 Korrespondierende und 3 Ehrenmitglieder.

Schweizerische Gesellschaft für Analytische und Angewandte Chemie (SGAAC)

Präsident: Prof. Dr. J. Solms
Institut für Lebensmittelwissenschaft
ETH Zürich

Wissenschaftliche Tätigkeit: Die Gesellschaft hielt am 5. und 6. September 1986 ihre 98. Jahresversammlung in Porrentruy ab. In zwei Hauptvorträgen behandelten Dr. F. Heinzer «Analyse statistique multivariée des profils 'head space' du tabac brut» und Dres. J. Lüthy, H. Windemann «Immunchemische Methoden in der Lebensmittelanalytik». Diese Referate wurden durch sieben Kurzvorträge ergänzt. In Zusammenarbeit mit der Schweizerischen Gesellschaft für Instrumentalanalytik und Mikrochemie und der Schweizerischen Gesellschaft für Lebensmittel-Wissenschaft und -Technologie wurde anlässlich der 166. Jahresversammlung der Schweizerischen Naturforschenden Gesellschaft in Bern am 9. Oktober eine Fachtagung abgehalten zum Thema «Angewandte Statistik in der analytischen Chemie» mit 8 Referenten.

Publikationen: Die Gesellschaft hat die Herausgabe der «Mitteilungen aus dem Gebiete der Lebensmitteluntersuchung und Hygiene» weitergeführt in Zusammenarbeit mit dem Bundesamt für Gesundheitswesen; in der Berichtsperiode sind 4 Hefte (Band 77) erschienen.

Internationale Beziehungen: Wie bisher hat die Gesellschaft im Rahmen des CSC an nationaler und internationaler Zusammenarbeit teilgenommen; zusätzlich sei erwähnt die Mitarbeit im Schweizerischen Komitee der IUFOST (International Union of Food Science and Technology), wodurch eine Beziehung zum Lebensmittelsektor hergestellt wird.

Mitgliederbestand: 476 (31.12.86).

Schweizerische Gesellschaft für Instrumentalanalytik und Mikrochemie (SGIM)

Präsident: Prof. Dr. W. Haerdi
Département de Chimie Analytique et Minérale
Université de Genève

Le 19 juin 1986, la SGIM a tenu sa 34^{ème} assemblée générale annuelle à Zurich. Cette assemblée fut suivie d'exposés sur quelques techniques microchimiques récentes appliquées à la chimie industrielle, à la chimie de l'environnement et à la chimie médico-légale. L'après-midi une visite avec démonstrations a eu lieu.

Dans le cadre de la 166^{ème} assemblée annuelle de la SASN qui s'est tenue à Berne du 9 au 12 octobre 1986, la SGIM a participé avec la «Schweizerische Gesellschaft für Lebensmittel-Wissenschaft und -Technologie» au symposium sur la «Statistique appliquée en Chimie analytique» organisé par la Société Suisse de Chimie Analytique et Appliquée (SGAAC).

La collaboration et les échanges de vue avec la SGAAC se sont poursuivis d'une manière fructueuse dans le cadre du comité de coordination. D'autre part, nos deux sociétés ont participé, par l'intermédiaire de leur représentant, à la 17^{ème} assemblée de la «Working Party on Analytical Chemistry» (FECS/WPAC) qui s'est tenue à Anvers (Belgique) le 23 août 1986.

Durant son année administrative 1985–86, notre société a perdu par démission ou décès 2 de ses membres. Par contre, elle a pu accueillir 5 nouveaux membres ordinaires. Ainsi, la SGIM comptait 180 membres (état au 19.06.86) dont, actuellement, 134 payants.

Schweizerische Gesellschaft für Klinische Chemie (SGKC)

Präsident: Dr. A. Deom

Laboratoire central de chimie dimique
Hôpital Cantonal Universitaire
Genève

Réunion scientifique: La Société Suisse de Chimie Clinique a tenu son assemblée générale annuelle le 23 octobre 1986 au cours des journées scientifiques. La manifestation a eu lieu cette année à Bâle.

Un cours de planification et de direction des laboratoires de chimie clinique a été organisé à Bâle (20–22 novembre 1986) sous la direction de Dr Scholer. Toujours au mois de novembre, a été organisé à Berne, un cours de contrôle de qualité dans les laboratoires de chimie clinique sous la direction de Dr Lauber. Ces cours affichés «complets» et seront régulièrement réorganisés, à la demande des participants.

Au cours de cette année 86, la Société Suisse de Pharmacologie et de Toxicologie, section de pharma-

cologie clinique, et la Société Suisse de Chimie Clinique ont publié des recommandations communes concernant les médicaments dont le dosage peut apporter une aide à la thérapeutique. Ces recommandations devraient le choix non seulement des laboratoires effectuant des dosages mais également des fabricants de réactifs tout en apportant une aide à l'interprétation pour les médecins.

Publications: Au cours de l'année, cinq volumes de son bulletin ont été publiés, dont un volume consacré aux méthodes recommandées pour les dosages des enzymes dans le sérum, à savoir l'alanine et l'aspartate-amino-transférase, la créatine kinase, la gamma-glutamyl-transférase, la lactate-deshydrogénase et la phosphatase alcaline. Les autres numéros ont régulièrement tenu les membres informés des travaux du comité de la commission scientifique et des divers groupes de travail. Quelques articles scientifiques y ont aussi trouvé place. L'annonce des réunions et des congrès a toujours montré un grand intérêt.

Relations internationales: Plusieurs de nos membres ont régulièrement participé à des réunions communes avec d'autres sociétés nationales. La Société Suisse de Chimie Clinique a également eu des contacts avec les

sociétés sud-américaines lors du congrès de Carthagena (Colombie) et des cours de la Fédération Internationale de Chimie Clinique organisés au Mexique.

Nombre de membres: 650 (31. 12. 86).

Schweizerische Gesellschaft für Chemische Industrie (SGCI)

Präsident: Dr. A. Bodmer

Ciba-Geigy AG
4002 Basel

Der Jahresbericht erschien Ende April als Publikation der SGCI.

Mitgliederbestand: 472 Einzelmitglieder, 253 Firmen.

Urban Gruntz

Mitteilungen der Schweizerischen Gesellschaft für Instrumentalanalytik und Mikrochemie (SGIM)

Protokoll der 35. Jahresversammlung vom 24. April 1987 in Schaffhausen

Die 35. Jahresversammlung fand auf Einladung der Firma Cilag AG in Schaffhausen statt und wurde in verdankenswerter Weise durch unser Vorstandsmitglied Dr. P. C. Meier organisiert.

Für die Teilnehmer begann das Programm mit einer Besichtigung des Zentrallabors der Georg Fischer AG (Analytik und Materialprüfung von Metallen und Guss-Werkstücken).

Nach dem Transfer in den Vortragsaal des Kantonsospitals Schaffhausen konnte der Präsident Prof. W. Haerdi in Anwesenheit von 33 Mitgliedern um 12.00 Uhr die Geschäftssitzung eröffnen.

Geschäftssitzung

1. Bericht über die 34. Jahresversammlung

Prof. Haerdi erklärt, dass infolge administrativer Probleme der Bericht erst mit Verspätung fertiggestellt werden konnte, und Prof. Brandenberger berichtet den darin irrtümlicherweise erwähnten Austritt von Dr. Wagner aus der Gesellschaft und schlägt gleichzeitig Dr. Wagner zum Ehrenmitglied der Gesellschaft vor. Die Versammlung stimmt diesem Antrag unter Akklamation zu.

2. Bericht des Präsidenten über die Aktivitäten 1986

Der Bericht wird in der CHIMIA publiziert und von

der Versammlung durch Akklamation genehmigt. Schwerpunkte 1986 waren:

- Jahresversammlung am 19. Juni 1986 im Gerichtsmedizinischen Institut der Universität Zürich,
- Symposium über «Angewandte Statistik in der Analytischen Chemie» am 9. Oktober 1986 in Bern.

3. Bericht des Delegierten im Koordinationskomitee SGIM/SGAAC

Prof. Haerdi orientiert über zwei wissenschaftliche Tagungen, die für den Herbst 1987 geplant sind:

- 1) Symposium über «Praxisorientierte PC-Anwendungen in der Analytischen Chemie» im Rahmen der Herbstversammlung der SNG am 9. Oktober 1987 in Luzern.

Organisation: Prof. T. C. Clerc.

- 2) Workshop «Hyphenated Methods» (Kombinationen von Chromatographie mit Spektrometrie) am 20./21. November 1987 in Rigi Kaltbad.

Organisation: Prof. H. J. Brandenberger.

4. Bericht des Kassiers

In Abwesenheit von Dr. Schreiber verliert der Sekretär Dr. Heinzer den Bericht des Kassiers.

Die Jahresrechnung 1986 schliesst mit einem Einnahmenüberschuss von Fr. 481.55, womit sich das Gesellschaftsvermögen per 31. 12. 1986 auf Fr. 16 868.65 erhöht.

Die Versammlung genehmigt den Bericht und beschliesst, die Höhe der Mitgliederbeiträge beizubehalten.

5. Bericht der Rechnungsrevisoren

Dr. Knutti verliest den Bericht und schlägt vor, dem Kassier für 1985 und 1986 Decharge zu erteilen und verdankt die Arbeit von Dr. Schreiber.

Die Versammlung stimmt durch Akklamation zu.

6. Wahl der Rechnungsrevisoren

In Anbetracht der für 1985/1986 zusammengefassten Revision schlägt der Präsident vor, die Herren Dr. Knutti und Dr. Kutter für ein weiteres Jahr im Amt zu bestätigen.

Die Versammlung stimmt durch Akklamation zu.

7. Mitgliederbewegung 1986/1987

Die Versammlung stimmt der Aufnahme folgender neuer Einzelmitglieder zu: Anliker, Devitre, Favarger, Zünd und Clement. Als neues Firmenmitglied wird die Firma WISAG, Zürich, aufgenommen.

Durch Todesfall hat die Gesellschaft seit der letzten Jahresversammlung zwei Mitglieder verloren: Dr. Feichtinger, Schaffhausen, und Dr. Steiner, Marly.

Der Gesamt-Mitgliederbestand beträgt per 24. 4. 1987 184 Mitglieder, davon 27 Firmenmitglieder.

8. Individuelle Vorschläge

Keine Wortmeldungen.

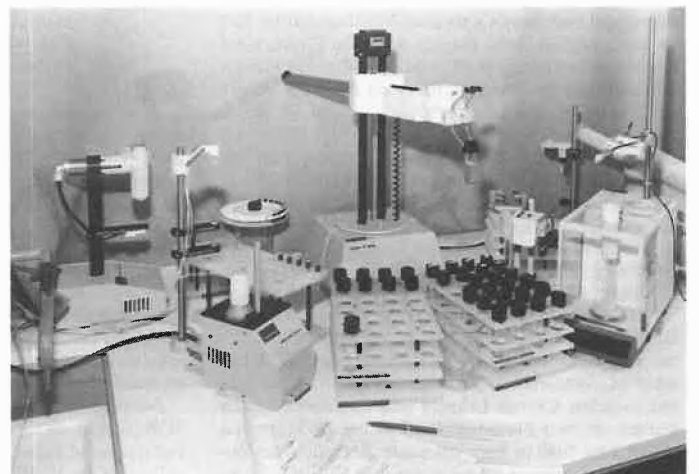
9. Diverses

Prof. Haerdi orientiert über einige für 1987 bevorstehende Analytikertagungen.

Prof. Clerc und Prof. Brandenberger erläutern die Detailprogramme für die bereits unter Punkt 3. erwähnten Symposien bzw. Workshops.

Um 12.50 Uhr schliesst der Präsident die Geschäftssitzung.

Anschliessend begaben sich die Teilnehmer in die Spitalkantine zum gemeinsamen Mittagessen, welches von der Cilag AG offeriert wurde.



Der Nachmittag bot Gelegenheit zu einer Betriebsbesichtigung der Firma Cilag (siehe die Bilder auf Seite 217) mit den Schwerpunkten:

- Pharma-Verpackungsstrasse und -Qualitätskontrolle;
- Kollabor und Pilot Plant zur Entwicklung von Grossverfahren;
- Laborroboter in der Routineanalytik.

Nach Abschluss der sehr interessanten Führung wurde um 17.00 Uhr die Jahresversammlung offiziell beendet.

Franz Heinzer

Mitteilungen des Schweizerischen Chemiker-Verbandes (SchV)

Neue Mitglieder

Brandenberger Hans J., Prof. Dr. phil. II (Universität Zürich), Lindenhofrain 8, 8708 Männedorf.

Brunner Martin, Chemiker HTL (IBB Muttentz), Route du Centre 23, 1723 Marly.

Meister Erich, Dipl. Chem. (ETH Zürich), Lerchenweg 2, 5722 Gränichen.

Zibuck Regina, Ph. D. (University of Pennsylvania, Philadelphia PA), z. Z.: Nordstrasse 159, 8037 Zürich.

Begündete Einsprachen sind laut Artikel 10 der Statuten innert zwei Wochen an den Präsidenten des SchV zu richten.

In memoriam Leo M. Scheck (12. 5. 1937–13. 5. 1987)



In der Morgenfrühe des 13. Mai ist *Leo Scheck* nach einem Herzinfarkt im Alter von erst 50 Jahren verschieden.

Leo Scheck wurde an der Generalversammlung des Schweizerischen Chemiker-Verbandes vom 4. April 1986 als Nachfolger des plötzlich verstorbenen Dr. *Paul Rhyner* zum Präsidenten gewählt, nachdem ihn der Vorstand kurz nach dem Tod von Dr. *Rhyner* zum Präsidenten ad interim bestimmt hatte. *Leo Scheck* hat seine lebhafteste Aktivität als Präsident des Schweizerischen Chemiker-Verbandes nur wenig mehr als ein Jahr ausüben können, eine viel zu kurze Zeit, um die Verwirklichung seines Wollens zu erleben. Der Vorstand ist vom Ableben seines Präsidenten erschüttert und spricht seiner Gattin mit Tochter und Söhnen, seinem Bruder und den Trauerfamilien das herzlichste Beileid aus.

Nach dem erfolgreichen Abschluss einer Drogistenlehre begann der nunmehr Verstorbene das Chemiestudium am Technikum Burgdorf, das er im Jahre 1962 mit dem Diplom als Chemiker HTL abschloss.

In der Folge trat er in die J. R. Geigy AG, Werk Schweizerhalle, ein, wo er als Sachbearbeiter der Chemischen Entwicklungsabteilung tätig war. In den Jahren 1969–1979 wirkte er am Aufbau des Bereiches Analytik im Werk Kaisten der J. R. Geigy AG, die 1970 mit der Ciba AG fusionierte. Im Werk Kaisten der Ciba-Geigy AG wurde ihm die Leitung des Bereiches Analytik übertragen. Seine auffallende mathematische Begabung – offenbar ein Erbstück von seinem Vater, welcher in St. Gallen als Mathematiklehrer unterrichtete – kam ihm bei der Mitarbeit an den Problemlösungen für die sogenannte Prozessanalytik sehr zustatten. Im Jahre 1979 erfolgte der Übertritt in die Division Agro, wo er sich mit Fragen der Qualitätssicherung zu beschäftigen hatte. Ab 1982 bis zu seinem Tode leitete *Leo Scheck* den Bereich Warenversorgung im Geschäftszweig Tiergesundheit der Division Agro. In eine der letzten Stationen seines beruflichen Wirkens fiel die Ernennung zum Prokuristen der Ciba-Geigy AG. Im Militär bekleidete *Leo Scheck* den Rang eines Majors der Artillerie. Ein erster Herzinfarkt vor mehr als zehn Jahren, von dem er sich erfreulich gut erholte, machte die weitere Militärkarriere allerdings zunichte, ein Los, mit dem der Verstorbene immer wieder haderte.

Noch als Chemiestudent trat *Leo Scheck* im Jahre 1959 dem Schweizerischen Chemiker-Verband bei. Und 1971 wurde er in den Vorstand gewählt. Seit 1982 bis zur Übernahme des Präsidiums war er Vizepräsident und verantwortlich für die Ressorts «Finanzen» und «Technische Weiterbildung». Gerade letzteres bleibt mit dem Namen *Scheck* verbunden, war er es doch, der die bisherigen Technischen Weiterbildungsseminare mit grosstem Erfolg organisierte und auch betreute. In diesem Zusammenhang sei auch daran erinnert,

dass *Leo Scheck* während vieler Jahre an der Ingenieurschule beider Basel (IBB) als begnadeter Dozent gewirkt hat.

Sein Amt als Präsident des Schweizerischen Chemiker-Verbandes übernahm *Leo Scheck* mit grossem Engagement. Im «Editorial» der CHIMIA 40 (1986) Nr. 4 hat er einige seinen Vorstellungen entsprechende Ziele näher umschrieben. Ein besonderes Anliegen bedeutete für *Leo Scheck* eine umfassendere Ausrichtung des Verbandes auf die «Öffentlichkeitsarbeit», die gerade wegen Geschehnissen in jüngster Vergangenheit an Bedeutung zweifellos nicht abgenommen hat.

Mit seiner Wahl zum Vizepräsidenten des Schweizerischen Chemiker-Verbandes wurde *Leo Scheck* auch in das Organisationskomitee der ILMAC, der Internationalen Chemie-Fachmesse für Laboratoriums- und Verfahrenstechnik, Messtechnik und Automatik, gewählt. Er war dort speziell mit der Organisation des Basler Treffens für Chemische Technik verantwortlich und hat mit den teilnehmenden wissenschaftlichen und technischen Gesellschaften das Programm für eine interessante und lehrreiche Tagung zusammengestellt. Besonders darf darauf hingewiesen werden, dass *Leo Scheck* für die Anlässe der Schweizerischen Vereinigung dipl. Chemiker HTL (SVCT) auch die Tagungsleitung selber übernahm. Gerade diese von *Leo Scheck* organisierten Tagungen wandten sich immer an den Praktiker und den an der Praxis interessierten Chemiker. Die Themen waren immer zeitgemäss, hochinteressant bis brisant und gelegentlich sogar der Zeit voraus. Im Oktober 1987 wird nun dieser mit der ILMAC gekoppelte Anlass, für den sich *Leo Scheck* so eingesetzt hatte, leider ohne ihn ablaufen.

Für den SchV-Vorstand:
Paul Koller
Aktuar

Im Blickpunkt: ILMAC – Meriten und Chancen

Frédéric P. Walthard*

ILMAC 87 – 10. Internationale Chemie-Fachmesse für Laboratoriums- und Verfahrenstechnik, Messtechnik und Automatik – ein Jubiläum also. Ein Grund, um in die Vergangenheit zu blicken; zu ergründen, wie in der Chemiestadt Basel die Basler Chemiefachmesse entstand, wie sie sich entwickelt hat und wo sie heute steht. Noch mehr Grund allerdings, sich Gedanken zu machen über die Hintergründe jener Industrie, für welche die ILMAC geschaffen worden ist: die Chemische Industrie. Diese hat kaum eine andere Stadt so geprägt wie Basel, ihrem Profil Licht und Schatten zugefügt. Und weil die Chemie längst vor der Chemischen Industrie bestand, die Chemische Industrie längst vor der ILMAC, soll hier die richtige Reihenfolge eingehalten werden: Zuerst einige Gedanken zur Chemie an sich, dann zur Chemischen Industrie in ihrem wissenschaftlichen, wirtschaftlichen, kulturellen, gesellschaftlichen sowie politischen Umfeld und schliesslich zur Geschichte und Gegenwart der ILMAC.

1. Chemie – ein wesentlicher Teil von uns selber

Im Gefolge der Brandkatastrophe in Schweizerhalle am 1. November 1986 sind an unzähligen Gebäuden der Stadt und Region Basel – notabene mit Farbstoffen, welche von der Chemischen Industrie erzeugt werden – Aufschriften erschienen, welche sich auf diese oder jene Weise gegen unsere Chemische Industrie richten. Sind solche Formen des Protestes in juristischem Sinne zu verurteilen, denn sie erzeugen materiellen Schaden auch bei jenen, die keine Schuld an der Katastrophe haben, so sind sie doch auch Signale, aus denen wichtige Erkenntnisse abgeleitet werden können. Vor allem zeigen sie, dass ihre Urheber ebensowenig über Kenntnisse der kleinen und grossen Zusammenhänge des menschlichen Daseins als Ganzes verfügen wie jene, die durch ihre berufliche Tätigkeit letztlich von der Brandkatastrophe direkt betroffen worden sind.

Jedes Lexikon besagt nämlich, dass die Chemie ein Teilgebiet der Naturwissenschaften ist, das Eigenschaften, Zusammensetzung und Umwandlung von Stoffen

behandelt. Wissenschaft von der Natur also und somit zugleich Teil der Natur, ebenso wie alles, was innerhalb und ausserhalb unseres Planeten existiert, Natur ist, einschliesslich des menschlichen Körpers. Auch er ist dem Stoffwechsel unterworfen – und damit der Chemie. Oder, wie dies ein Chemielehrer ausdrückte: die chemischen Vorgänge in einem menschlichen Körper übertreffen bei weitem die durch den menschlichen Willen hervorgerufenen Stoffumwandlungen in sämtlichen Laboratorien und industriellen Anlagen.

2. Den Überblick über das Ganze verloren

Weshalb denn reagieren bei einer Brandkatastrophe wie der in Schweizerhalle sowohl Verursacher als auch direkt und indirekt Betroffene unsicher, inadäquat, um nicht zu sagen «kindisch», auf das Unglück? Der Hauptgrund ist sicherlich darin zu suchen, dass wir – ob wir es uns eingestehen oder nicht – alle Spezialisten geworden und als solche allenfalls noch fähig sind, mit andern Spezialisten zu kommunizieren. Mit andern Worten: Wir haben alle den Überblick über das Ganze verloren. Dies ist kaum verwunderlich angesichts der ungeheuren Fortschritte von Wissenschaft und Technik. Sie bringen uns, zu-



Frédéric P. Walthard: Geboren 1921 in Faido (Tessin). Aufgewachsen bis zur Maturität im Jahre 1939 im Balkan (Bulgarien), wo sein Vater als Schweizer Ingenieur am Bau mehrerer Eisenbahnlinien tätig war. Rechtsstudien an den Universitäten Sofia und Bern (Dr. iur.). 1944 Eintritt in den Bundesdienst, wo er an der Ausarbeitung des ersten AHV-Gesetzes mitwirkte. Nach Übertritt ins Politische Departement war er zunächst für den Völkerrechtsberater des Departements, dann an dem Generalkonsulat in New York und der Gesandtschaft in Washington tätig, um seit 1955 auf dem Gebiet der europäischen Wirtschaftsintegration zu Hause (Handelsabteilung) und an der Aussenfront (1960 stellvertretender Delegationschef der Schweiz bei der EFTA in Genf und 1962 bei der EG-Kommission in Brüssel) eingesetzt zu werden. 1964–1968 Leiter der offiziellen Informationszentren der Schweizerischen Uhrenindustrie in Nordamerika (New York und Toronto). 1968 Berufung zum Beauftragten für die Uhrenindustrie und internationale Industriefragen des Eidgenössischen Volkswirtschaftsdepartements, wo er beim Amtsantritt von Bundesrat Brugger zum Generalsekretär dieses Departements gewählt wurde. 1971 Berufung zum Direktor der Schweizer Mustermesse in Basel, seit 1. Oktober 1973 Generaldirektor dieser Genossenschaft. – Seit 1971 hat Walthard auch weitere Funktionen übernommen, unter anderem: Vize-Präsident und Vorstandsmitglied der Schweizerischen Zentrale für Handelsförderung (OSEC), Präsident des Schweizerischen Exportkaderverbands (SEK).

sammen mit der immer weiter vorangetriebenen weltweiten Arbeitsteilung, jeden Augenblick nicht nur neue Erkenntnisse, sondern auch eine unüberschaubare Vielzahl von Produkten und Dienstleistungen. Trotz aller moderner Kommunikationsmittel, die in Sekundenschnelle den Zugriff zu jeder nur erdenklichen Information ermöglichen, sehen wir uns heute und inskünftig ausserstande, uns als Einzelne die für ein in jeder Situation richtiges Handeln und Entscheiden notwendigen Angaben zu beschaffen. Wir müssen darob nicht resignieren. Statt immer vom Kollektiv, vom Staat Schutz gegen die Gefahren unserer Industrie- und Wohlfahrtsgesellschaft zu fordern, sollten wir lernen, selber mit den inhärenten Problemen fertig zu werden, sie in ihren Zusammenhängen zu sehen.

Jedermann und -frau in der Schweiz möge sich zum «Überlebens-Helfer» (survival helper) ausbilden lassen, um in jeder Art von Katastrophe sich und andern helfen zu können. So hat die Schweizerische Lebensrettungs-Gesellschaft bereits vor zwei Jahren in ihrem neuen Leitbild mei-

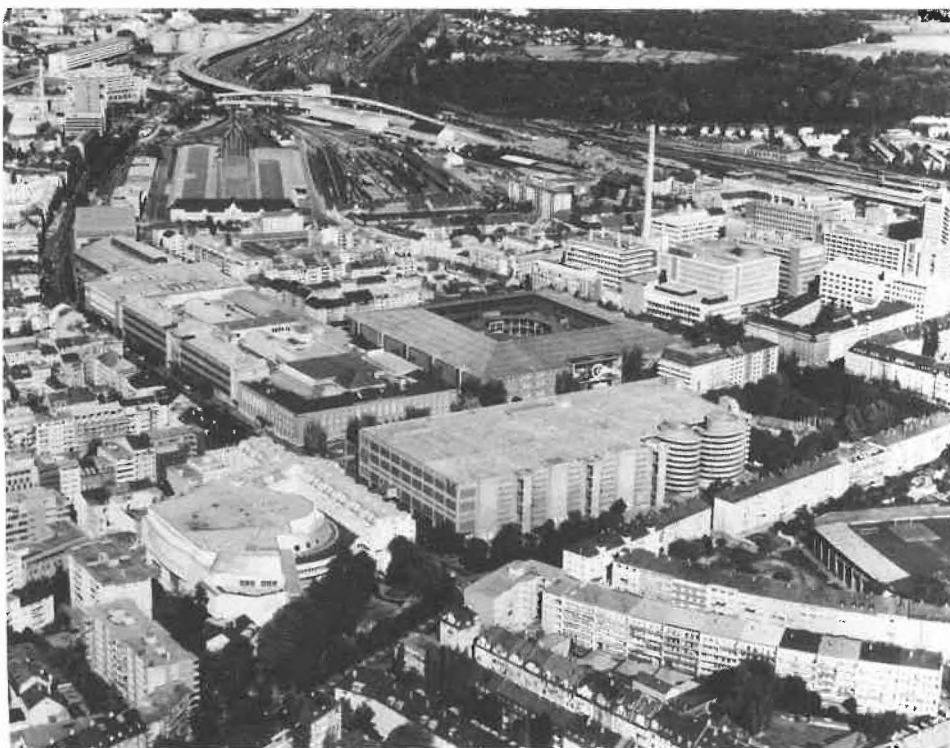
* Korrespondenz: Dr. F. P. Walthard
Generaldirektor der Schweizer Mustermesse Basel
Messeplatz
CH-4021 Basel

nen Vorschlag (den ich ihr als ihr Zentralpräsident unterbreitete) aufgegriffen, neben der Wasserrettung auch die Überlebenshilfe für alle in ihr Programm einzubeziehen. Die Ausbildung dazu wurde kürzlich begonnen.

3. Die Tätigkeit der Chemischen Industrie wird vom Bedarf reguliert

Gerade das Beispiel der Basler Unternehmungen mit ihrem für die Wirtschaft unseres rohstoffarmen Landes so wichtigen Aufstieg von lokalen Familienbetrieben zu weltweit tätigen Konzernen in den Bereichen Farbstoffe, Pharmazeutika, Agrochemikalien, Kunststoffe und Additive etc. innert eines guten Jahrhunderts zeigt, wie sehr die Tätigkeit der Chemischen Industrie vom Bedarf angetrieben wird. Gewiss, zum Teil wird umgekehrt auch der Bedarf durch das weitgefächerte Angebot, welches die vor allem in Basel intensiv betriebene Forschung ermöglicht, angereizt. Aber ist nicht beispielsweise bei den Pharmazeutika als Mittel zur Therapie von Krankheiten oder zur Pflege der Gesundheit jeder Zuwachs menschlichen Wissens und Könnens willkommen? So betrachtet sind die Forschungstätigkeit der Chemischen Industrie und ihre Ergebnisse geradezu Voraussetzungen für unsere hohen Lebensansprüche.

Allerdings muss nun eine Einschränkung folgen: Wer dem Menschen wirklich helfen will, muss auch ihn als Ganzes sehen. Dazu gehört, ihn als Einheit von Körper und Geist zu verstehen. Und genau unter diesem Aspekt hat meines Erachtens die Chemische Industrie noch ein sehr zukunftsträchtiges Forschungs- und Arbeitsgebiet vor sich. Sicherlich brauchen wir – was die leitenden Vertreter der grossen Unternehmen in den letzten Wochen unter anderem als Fazit aus der Brandkatastrophe von Schweizerhalle genannt haben – eine noch besser bekannte und so leichter kontrollierbare Chemie. Und es ist bereits als Fortschritt zu bezeichnen, wenn inskünftig bei Pannen die Öffentlichkeit schneller und besser über Auswirkungen und Verhaltensweisen orientiert werden soll. Noch besser ist freilich, wenn jeder von uns vorsorglich lernt, wie er sich selber und den andern zu einem richtigen Verhalten helfen kann. Aber alles dies genügt heute bei weitem nicht mehr. Auch die Pharmazie – um wieder auf das Beispiel zurückzukommen – sollte sich immer weniger damit begnügen, Krankheitssymptome statt Krankheitsursachen zu bekämpfen; sie sollte sich von den längst überholten Gegensätzen zwischen sogenannter Schulmedizin und sogenannter Naturheilkunde lösen und noch tiefer zur Kenntnis dessen vordringen, was der Mensch in seiner Einheit von Körper und Geist – zu der selbstverständlich auch seine Umwelt im weitesten Sinne gehört – bedeutet.



Flugaufnahme des Messe- und Kongressgeländes der Schweizer Mustermesse in Basel. Im Rosentalgebäude (vorne rechts) wird die Jubiläums-ILMAC 87 stattfinden.

4. Die «Natura» – eine Aufforderung zum Dialog

Als ich vor etwas mehr als 9 Jahren die «Natura» – Ausstellung und Kongress für gesunde Lebensweise – lancierte, wurden in Basel und auch andernorts viele Köpfe geschüttelt und Achseln gezuckt. Man betrachtete diese Initiative bisweilen als eine Art Kampfansage an die Chemische Industrie. Dabei lag und liegt mir auch heute, nachdem die «Natura» ihren Erfolgstest längst bestanden hat, nichts ferner als dies. Im Gegenteil: ich verstand und verstehe die «Natura» als eine Aufforderung zum Dialog. Als einen – wenn auch bescheidenen – Schritt zur allmählichen Überwindung jenes allzu einseitigen Spezialistentums, welches vielleicht in einer früheren Phase der wissenschaftlichen Evolution seine besondere Berechtigung hatte. Eugen Kogon verlangte, wir sollten aufhören mit dem Wissen, das sich spezialisiert und so aus seinen Zusammenhängen gerät.

Das Bedürfnis nach einer Plattform zur Diskussion von Fragen der gesunden Lebensweise bei immer mehr um ihre Existenz bangenden Menschen ist heute eine Tatsache. Jeder, der als Aussteller an der Messe oder als Teilnehmer an einer Begleitveranstaltung der «Natura» teilgenommen hat, weiss, wie vielfältig die Fragen sind, die hier aufgeworfen wurden. Hatten an den Natura-Kongressen (sowie an einer anderen, aber in die gleiche Richtung zielenden Veranstaltung der Mustermesse: den Basler Psi-Tagen) auch einige Schulmediziner den Mut, Stellung zu beziehen, so fehlten leider bisher kompetente Sprecher der Chemischen Industrie. Eine

Lücke, die gerade in der Chemiestadt Basel als schmerzlich empfunden werden muss. Denn – wie es die Basler Journalistin *Toya Maissen* nach Schweizerhalle ausgedrückt hat – «Basler Chemie und Basler Bevölkerung sind miteinander verheiratet. Für diese Ehe gibt es keine Scheidung. Diese Ehe steckt in einer tiefen Krise. Und wie üblich in solchen Fällen, stellen die Partner fest, dass sie recht wenig voneinander wissen, obwohl das Verhältnis bis weit ins 19. Jahrhundert zurückreicht»^[1]. Angesichts dieser Situation scheinen auch Warnungen nicht verstanden zu werden, wie sie kürzlich *Albert Bodmer*, Vorsitzender der Konzernleitung der Ciba-Geigy AG, aussprach, dass «kein Raum für die Chemische Industrie in Basel»^[2] mehr bestehe, sofern es nicht gelingen sollten, zwischen ihr und der Bevölkerung wieder eine Vertrauensbasis zu schaffen. Denn die Bevölkerung wird nur dann bereit sein, Risiken zu akzeptieren, wenn sie zumindest eine Ahnung hat, wofür sie diese Risiken eingeht.

5. Messen und Kongresse als Treffpunkte, wo sich Partner finden können

Nicht immer haben jedoch «die Chemie» und Bevölkerung so wenig voneinander gewusst wie heute. Ältere Besucher der Schweizer Mustermesse können sich noch an jene Zeiten erinnern, als sich die Basler Chemie in den grössten Muba-Hallen umfassend präsentierte. Und selbst jüngere erinnern sich gut und gern an den markan-



Ausbildungswege zur Chemie – schon mehrfach Thema von Sonderschauen an der ILMAC.



Vor allem auch jüngere Besucherinnen und Besucher bekunden grosses Interesse an den an der ILMAC gezeigten Apparaturen und Einrichtungen.

ten Sandoz-Pavillon auf dem Messeplatz, in dem mit viel Geschick und grossem Aufwand Fragen der Chemie, vor allem auch Fragen der Gesundheit (Prävention von Kreislaufstörungen und Herzkrankheiten) und der Ausbildung erörtert wurden. Auch sonst – und dies sei ausdrücklich anerkannt – hat sich die Chemische Industrie immer wieder bemüht, im Rahmen von Sonderschauen an der Mustermesse ihre Anliegen einem breiten Publikum vorzustellen. Präsent geblieben ist die Chemie auch im Rahmen der 1959 erstmals veranstalteten ILMAC, somit in einer der ältesten

Basler Fachmessen. Nur richtet sich diese, wie das bei Fachmessen üblich ist, an speziell interessierte Besucher und weniger an ein breites Publikum. Ausserdem beschränkt sich ihr Inhalt vor allem auf technische Einrichtungen. Schliesslich findet – auch dies ist charakteristisch für Fachmessen – die ILMAC in einem Intervall von 3 bis 4 Jahren statt.

Was jedoch neben bisherigen Anstrengungen notwendig erscheint, ist die Schaffung von Treffpunkten, an denen sich ein breites Publikum nicht nur mit den Erzeugnissen und Dienstleistungen der Che-

mischen Industrie auseinandersetzen, sondern auch grundlegende Aspekte der Chemie in Zusammenhang mit unserem Körper, unserem Leben, unserer Umwelt sowie auch die Fragen erörtern kann, die sich durch das Schwergewicht der Chemischen Industrie in der Region Basel stellen. Mit andern Worten: Die Diskussion zwischen «der Chemie» und der Basler Bevölkerung sollte von den Hauswänden der Stadt in die Muba-Hallen und Kongressräume verlegt werden. Basel gäbe so ein Beispiel für andere Orte mit Konzentrationen industrieller chemischer Forschung und Produktion in sämtlichen Erdteilen und mit unterschiedlichen wirtschaftlichen, politischen und kulturellen Bedingungen.

Es ist nach der Brandkatastrophe von Schweizerhalle oft gefordert worden, Basel solle ein Zeichen setzen, um das negative Image, das dieser Stadt nun angeblich anhaftet, durch ein positives Gegengewicht zu kompensieren. Wenn dem so ist, wäre dann nicht gerade eine Öffnung, ein direkter Dialog der Chemischen Industrie mit einem möglichst breiten Publikum, also eine «Vorwärtsstrategie» der richtige Weg, ein solches Zeichen zu setzen? Aber, vergessen wir nicht, der Dialog ist keine Einbahnstrasse. Auch das Publikum sollte zu diesem Dialog bereit sein. Das ist leider gar nicht so selbstverständlich, denn es setzt voraus, dass man zum Dialog auch fähig ist. Und dies bedeutet wiederum zuhören können, was der Dialogpartner sagt, versuchen, ihn zu verstehen und zu respektieren, empfangsbereit sein für neue Ideen.

Basel könnte um so mehr zu einer Stätte solcher Begegnungen werden als hier – symbolisch «unter einem Dach» – sowohl die grösste Konzentration der Chemischen Industrie als auch der grösste Messe- und Kongressplatz der Schweiz existiert, was eine Symbiose nahelegt.

6. ILMAC – Schrittmacherin der Zusammenarbeit zwischen Messe und Chemischer Industrie

So sehr eine Präsentation der Chemischen Industrie an der Mustermesse Basel (Muba) zu begrüßen ist, es darf dabei nicht übersehen werden, dass sich im Bereich der Fachmessen immer wieder Berührungspunkte zwischen Chemie und Messe ergeben haben und ergeben werden. Ohne die Bedürfnisse der Chemischen Industrie etwa bei der Abwasserreinigung und später auch in andern Sparten des Umweltschutzes (was beweist, dass die Verantwortlichen für diese Industrie schon früh ein umfassendes Umweltschutzbewusstsein entwickelt haben) hätte «Pro Aqua-Pro Vita», heute die älteste Umweltschutz-Fachmesse in der Welt, wohl nie die Bedeutung erlangen können, welche sie nun besitzt.

Eine besondere Form enger und kontinuierlicher Zusammenarbeit zwischen der

Mustermesse und der Chemischen Industrie und vor allem ihrer technischen Zulieferer besteht seit bald drei Jahrzehnten: die in diesem Jahr das Jubiläum ihrer 10. Durchführung feiernde ILMAC, eine internationale Chemie-Fachmesse für Laboratoriums- und Verfahrenstechnik, Messtechnik und Automatik.

1959 vom Schweizerischen Chemiker-Verband unter Mitwirkung der Schweizerischen Gesellschaft für Automatik geschaffen und von der Schweizer Mustermesse organisatorisch betreut, entsprach die ILMAC von Anfang an einem echten Bedürfnis. Sie vereinigte bereits in ihrer ersten Auflage 292 Aussteller aus 11 Ländern (164 aus der Schweiz und 128 aus dem Ausland) auf einer Bruttofläche von 10 000 m² (Nettofläche 4960 m²) und wurde von rund 14 000 Personen besucht. Schon an der ersten ILMAC gab es eine Art Sonderchau, da im Eingangsbereich einige Vitrinen mit Leihgaben des Pharmaziehistorischen Museums Basel präsentiert wurden. Parallel zur Fachmesse wurden Fachtagungen zu Theorie und Praxis der Laboratoriums- und Messtechnik sowie der Automatik in der Chemie, auch zu allgemeinen wirtschaftlichen Aspekten der Automation und der Datenverarbeitung veranstaltet, denen rund 1200 Teilnehmer aus 12 Ländern beiwohnten. Das Patronat über die ILMAC hatten unter dem Vorsitz des damaligen Vorstehers des Eidgenössischen Departements des Innern, Bundesrat *Philippe Etter*, eine Reihe namhafter Vertreter von Wirtschaft, Wissenschaft, Behörden und Diplomatie übernommen, darunter die Spitzen der in Basel domizilierten Chemiefirmen. Das Organisationskomitee bestand aus Vertretern der veranstaltenden Vereinigungen, der Mustermesse und der Aussteller.

7. Die weitere Entwicklung der ILMAC

ILMAC, die erste Fachmesse in ihrem Bereich für die Schweiz und heute eine der ältesten in Europa, erwies sich von Anfang an als voller Erfolg, weshalb eine Fortsetzung beschlossen wurde. Der Optimismus der Veranstalter erhielt seinen Lohn, erhöhte sich doch die Zahl der Aussteller drei Jahre später, an der ILMAC 62, auf 428 aus 12 Ländern (je 214 aus der Schweiz und dem Ausland), die eine Bruttofläche von 17 000 m² (Nettofläche 7650 m²) belegten. Die Besucherzahl stieg auf rund 20 000 Personen. An den Fachtagungen wurden diesmal vor allem Verfahren und höhere Operationen der Automatik besprochen. Daran beteiligten sich insgesamt 37 Referenten und rund 1500 Fachleute aus 18 Ländern.

Mit der 2. ILMAC im Jahre 1962 war im wesentlichen der Rahmen auch für die nachfolgenden Fachmessen in den Jahren 1966, 1968, 1971, 1974, 1978, 1981 und 1984 abgesteckt (mit Ausnahme der Verfahrenstechnik, die als Thema erst 1968 hinzukam). Allerdings zeichneten sich im

ILMAC 87

10. Internationale Chemie-Fachmesse für Laboratoriums- und Verfahrenstechnik, Messtechnik und Automatik

20. bis 23. Oktober 1987

(gemeinsam mit IPHARMEX 87, 6. Internationale Apothekerfachmesse)

Die ILMAC 87 wird den Aspekt «Sicherheit» besonders hervorheben. Im weiteren präsentiert sie Problemlösungen in der Chemieproduktion, insbesondere in folgenden Fachgruppen:

- Laboratoriumstechnik allgemein;
- Laboratoriumstechnik – Messtechnik;
- Laboratoriumstechnik – Isotopen- und Radiochemie;
- Verfahrenstechnik;
- Mess-, Regel- und Automationstechnik;
- Biotechnologie;
- Umwelt- und Gesundheitsschutz;
- Information;
- Dienstleistungen.

Während der ILMAC 87 findet das 8. Basler Treffen für Chemische Technik zum Thema «Moderne Nahrungsmitteltechnologie» statt. Ausserdem eine spezielle Tagung «Chemie und Umwelt».

Aus Anlass der gleichzeitig durchgeführten IPHARMEX 87 steht auch ein Symposium «Klinisch-chemische Analysen in der Apotheke im Rahmen der Gesundheitsvorsorge» auf dem Programm.

Ausünfte: Sekretariate ILMAC 87 oder IPHARMEX 87
c/o Schweizer Mustermesse
Postfach
CH-4021 Basel
Tel. (061) 26 20 20
Telefax: (061) 32 06 17
Telex: 962 685 smm ch

Laufe der Zeit bemerkenswerte Veränderungen ab: Die Gesamtausstellerzahl ging etwas zurück, was aber – nachweislich durch den ständigen Zuwachs sowohl der Bruttoausstellungsflächen (1984: 36 000 m²) als auch der Nettostandflächen (1984: 13 067 m²) – keineswegs eine Verkleinerung der Fachmesse an sich bedeutet; rückläufig war vor allem die Zahl ausländischer Direktaussteller, dagegen nahmen die Zahlen der schweizerischen Aussteller und der durch schweizerische Aussteller vertretenen ausländischen Firmen von Messe zu Messe erheblich zu. Mit andern Worten: Seitens der Aussteller erfuhr die ILMAC insgesamt eine kontinuierliche Erweiterung und stärkere Internationalisierung ihres Angebots; seitens der Besucher zeigte sich hingegen, dass das bereits 1962 erreichte Ergebnis von etwa über 20 000 verkauften Eintrittsen offenbar dem fachlichen Potential entspricht und deshalb nur geringfügigen Schwankungen unterworfen ist (am deutlichsten wird es durch die Anzahl der Fachtagungsteilnehmer beeinflusst; vgl. Abschnitt 8). An auch für ein breiteres Publikum interessanten Sonderschauen seien erwähnt: 1971 eine Medaillenausstellung von Trägern hoher wissenschaftlicher Auszeichnungen (Nobel-Preise u.a.) im Bereich der Chemieforchung, 1974 «Zur Geschichte der Chemie – Dokumente aus 5

Jahrhunderten» und «Lehre und Forschung – Ausbildungsstätten der Chemie zeigen an verschiedenen Beispielen ihre Lehrtätigkeit und Ziele», 1978 «Ausbildung und Forschung – Beispiele und Experimente» (gemeinsam mit «Surface») und schliesslich 1984 über den «zweiten Bildungsweg».

8. Die ILMAC-Fachtagungen

Während bei der ILMAC als Fachmesse mit Fug und Recht ihre kontinuierliche Entwicklung Beachtung verdient, gilt diese Feststellung nur teilweise für die Fachtagungen sowie andere Begleitveranstaltungen. Zwar war jede ILMAC-Fachmesse auch von Fachtagungen begleitet, doch zeigt die Statistik erhebliche Schwankungen in der Zahl der Teilnehmer, was vielleicht mit den jeweils behandelten Themen und der teilweisen Parallelität mit andern Fachmessen und -tagungen («Surface», «Ipharmex») zusammenhängen mag. So nahmen an den Tagungen von 1971, 1978 und 1981 um die 700 Personen teil, während es 1974 nicht weniger als 2000 waren. Hingegen war die Internationalität der Fachtagungen stets gewährleistet, bewegte sich doch die Herkunft der Teilnehmer in der Spannweite zwischen 15 und 24 Ländern.

Die 3. ILMAC im Jahre 1966 wurde mit dem 1. Schweizerischen Treffen für Chemie verbunden, an dem auf Einladung des Schweizerischen Chemiker-Verbands als ILMAC-Veranstalter zehn weitere einschlägige Vereinigungen, darunter die Schweizerische Gesellschaft für Chemische Industrie, mitwirkten. An diesem Treffen wurden neben technischen erstmals auch wirtschaftliche Aspekte der Chemischen Industrie unseres Landes erörtert. Es wurden insgesamt rund 1000 Teilnehmer aus 20 Ländern gezählt. Die vier grössten Chemiefirmen Basels (damals der Ciba-Konzern, die J. R. Geigy AG, F. Hoffmann-La Roche AG und Sandoz AG) nutzten die Gelegenheit, sich sowohl den Fachkreisen als auch einem breiteren Publikum mit einer Photodokumentation und ausführlichen Texten über ihre Entstehung und Entwicklung vorzustellen.

Auch die folgenden ILMAC-Fachmessen wurden mit Chemie-Treffen als Begleitveranstaltungen verbunden, wobei neben den Spezialisten vorbehaltenen Themen immer wieder Fragen von allgemeinem Interesse aufgeworfen wurden. So kam beispielsweise bereits am 2. Schweizerischen Treffen für Chemie im Jahre 1968 das Thema «Probleme der Luftverunreinigung durch die Industrie» zur Sprache, 1971 das Thema «Instrumentierung in der Erfassung von Umweltsproblemen»; 1974 zeigte die Basler Chemische Industrie (Ciba-Geigy, Lonza, Roche, Sandoz) mittels Eidophor-Grossprojektion «Moderne Sicherheitsuntersuchungen in der Chemischen Industrie und deren Bedeutung für die Betriebspraxis»; 1978 behandelten Re-

ferate die Themen «Chemie in der Schweiz» und «Wissenschaft Chemie – ein Blick in die Zukunft»; 1981 standen Referate über «Die Wertschöpfung in der Chemischen Industrie» und «Schadstoffe in unserer Nahrung?» sowie eine Tonbildschau «Chemie im Alltag: Fleisch» auf dem Programm; 1984 schliesslich waren die allgemeinen Referate den «Beziehungen zwischen Mensch und Technik» sowie – vorgetragen von Nobelpreisträger Prof. *Werner Arber* – der «Gentechnik und Biotechnologie» gewidmet.

9. ILMAC – drei Jahrzehnte Zusammenarbeit mit einem effizienten Organisationskomitee

Der kurze Rückblick auf die Geschichte der ILMAC wäre unvollständig ohne Erwähnung der nunmehr drei Jahrzehnte dauernden engen Zusammenarbeit der

Mustermesse mit einem effizienten Organisationskomitee, dem stets der Präsident und andere Repräsentanten des Schweizerischen Chemiker-Verbandes als Veranstalter angehörten, unter ihnen sein langjähriger ehemaliger Präsident und eigentlicher ILMAC-Begründer, Dr. *Max Lüthi*. Im weitem wirkten und wirken in diesem Organisationskomitee stets Repräsentanten der Aussteller und der tragenden Organisationen der Schweizerischen Treffen für Chemie mit. Seit 1981 steht das Organisationskomitee unter der umsichtigen und souveränen Leitung von Prof. *Werner Richarz*.

10. Ausblick

«Chemie und Menschen müssen besser zueinander finden» ist das Motto dieser Betrachtungen. Es ist mein Wunsch und

meine Hoffnung, dass dieses Ziel unter meinem Nachfolger am Chemie-, Messe- und Kongressort Basel intensiv weiterverfolgt werden kann. Damit Misstrauen und die Ängste der Bevölkerung abgebaut werden und einem neuen Vertrauen und Zuversicht weichen. Unser Leben kann nie ohne jegliche Gefahr sein. Es ist deshalb Sache jedes Einzelnen, sich mit erkennbaren Gefahren vertraut zu machen und zu versuchen, sie gemeinsam mit andern Menschen zu überwinden.

[1] G. Bachmann, P. Burri, T. Maissen (Ed.): *Das Ereignis*, Basel (1986), p. 148.

[2] A. Bodmer, *Chimia* 41 (1987) 179; vgl. auch Bericht in der *Nordschweiz* (16. Mai 1987).

Markt: Apparate, Chemikalien und Dienstleistungen

Laborautomation und Reaktionskalorimetrie

CONTALAB, der computergesteuerte Laborreaktor, ist das ideale Werkzeug für die präzise Untersuchung von chemischen und physikalischen Vorgängen im Forschungs- und Entwicklungslaboratorium. Die Automation ganzer Prozessabläufe im Litermaßstab ergibt wertvolle Daten, die sich durch die optimale Auslegung des Prozesses bereits vor dem Scale-up schnell bezahlt machen. Selbst mehrstufige Synthesen können vollautomatisch und mit guter Reproduzierbarkeit unter produktionsnahen Bedingungen gefahren werden. Selbstverständlich kann auch in den laufenden Versuch eingegriffen werden.

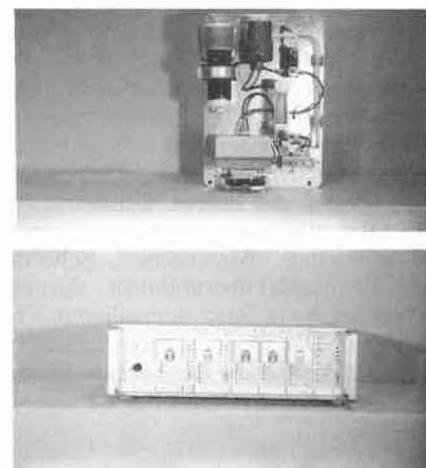
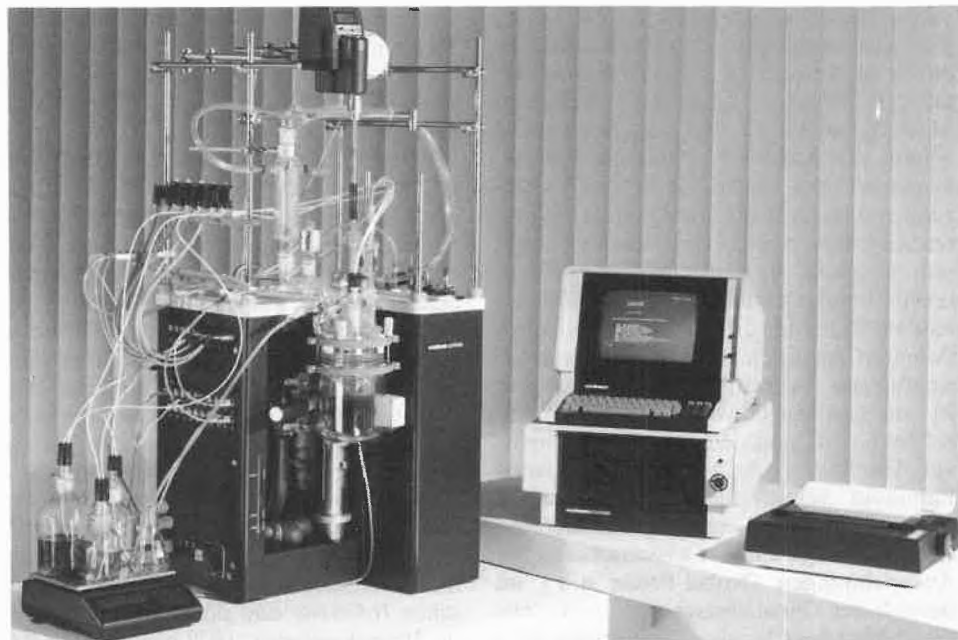
Anhand der speziellen kalorimetrischen Fähigkeiten von CONTALAB bekommt man Reaktionen sicher-

heitstechnisch in den Griff. CONTALAB ermöglicht auch, die Reaktionswärmeentwicklung unter Rückfluss oder bei zeitlich unbekanntem Verhalten des Wärmedurchgangskoeffizienten zu bestimmen. Die neu vorgestellte Wärmebilanzkalorimetrie bewältigt ebenfalls diese typischen Probleme, bei denen die einfachere Wärmeflusskalorimetrie versagt. Das CONTALAB-System ermöglicht durch seine spezielle Konstruktion die Anwendung beider kalorimetrischen Methoden, sogar auf dasselbe Experiment. Die auf diese Weise untersuchten Reaktionen können mit maximaler Sicherheit in die Produktion gehen.

► Contraves AG, Industriestrasse 26-28, Postfach, CH-8052, Zürich, Tel.: (01) 306 22 11.

► **ilmac'87** Halle 331, Stand 651

Leserdienst 51



Gerätesystem zur Regelung und Überwachung von organischen Lösemitteln in Luft und Wasser

Das Messprinzip des Gashalbleiters beruht auf der Änderung der elektrischen Leitfähigkeit von beheizten SnO_2 -Körpern durch Ad- und Desorption reduzierend wirkender organischer Lösemittel. Dieser Effekt wird zur quantitativen Aussage bei der Messung von organischen Lösemitteln in Luft und Wasser genutzt.

Das Messgerät ist modular aufgebaut. In jedem Gehäuse sind 5 Messstellen einschliesslich Stromversorgung vorgesehen. Alle Probenahmen Luft oder Wasser sind externe Einheiten. Ein funktionsfähiges Gerät besteht aus der Stromversorgung, einem Messverstärker sowie einer externen Probenahme. Die übrigen Messstellen können zusammen mit jeweils einem Messverstärker und einer externen Probenahme vom Benutzer selbst zu einem späteren Zeitpunkt nachgerüstet werden. Es spielt dabei keine Rolle ob MAK- oder MEK- oder WASSER-Messungen durchgeführt werden. Es sind auch Messungen von Rohluft, z. B. vor Aktivkohlefilteranlagen im Bereich 0–10 000 ppm möglich.

Die externen Probenahmen für Luft oder Wasser können auch in EX-Ausführung geliefert werden.

► Zahner Electronic AG, Grabackerstrasse 5, CH-8722 Kaltbrunn, Tel.: (055) 7527 88.

► **ilmac'87** Halle 311, Stand 121

Leserdienst 52



Filtration und Trocknung

Das seit 20 Jahren für die *Fest-Flüssig-Trennung* von chemischen und pharmazeutischen Produkten verwendete Rosenmund-Filter® mit zentralem Produktausstrag wurde technisch überarbeitet und weiterentwickelt. Beheizbare Behälterwände, ein spezieller Filterboden und ein neu konzipierter «Paddelrührer» mit beheizbaren Rührarmen ermöglichen, den der Filtration folgenden Prozessschritt *Trocknung* im gleichen Apparat durchzuführen. Als Trocknungsmethode kann je nach Anforderung die Kontakttrocknung (unter Vakuum) oder die Konvektionstrocknung (Wirbelschicht) angewendet werden.

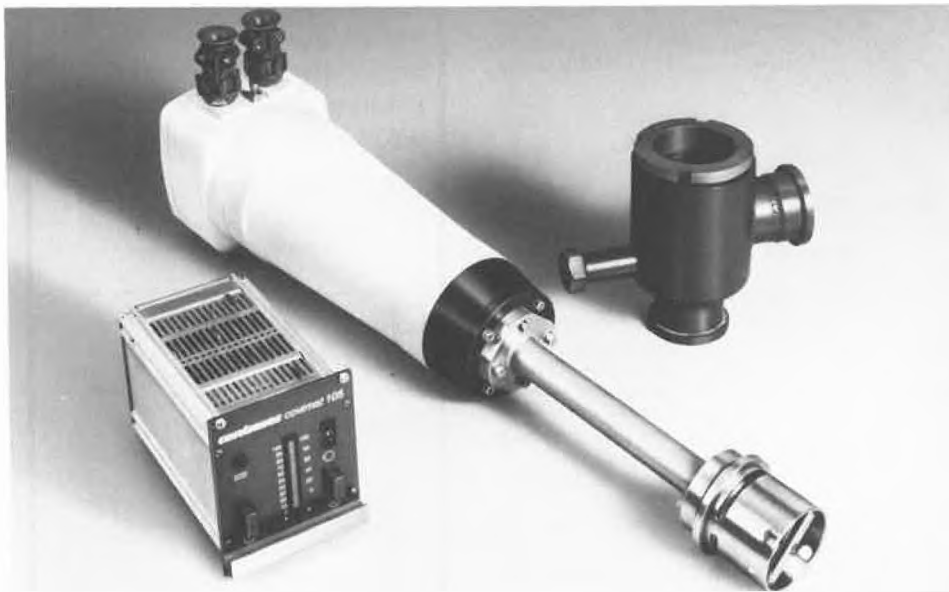
Eine weitere Möglichkeit der Prozesskombination ist die Durchführung von *Reaktionen*, Kristallisationen, Fällungen etc. im selben Apparat.

Die Kombination von Prozessschritten erspart Investitions- und Handlungskosten, erhöht die Sicherheit und Hygiene am Arbeitsplatz und vermindert die Gefahr der Produktkontamination.

► Rosenmund AG, Reinraumtechnik, Gestadeckplatz 6, CH-4410 Liestal, Tel.: (061) 91 91 55, Telex: 966 010.

ilmac'87 Halle 301, Stand 223

Leserdienst 53



Prozessviscometer für Fernbedienung und Fernanzeige

Explosionsgefährdete Zonen, Distanzen bis 500 m für Fernbedienung sowie kurze Reaktionszeiten bei raschen Reaktionsabläufen sind keine Hindernisse für den Einsatz des neuen Prozessviscometers COVIMAT 105. Seine vielen Messzellen ermöglichen eine optimale Anpassung an die Prozessbedingungen. Die Drehzahl des Rotationsviscometers kann angesteuert werden; somit erhält man einerseits eine Messbereichserweite-

rung, andererseits kann man dadurch auch das Fließverhalten während eines Prozesses überwachen. Der Signalwandler ist so ausgelegt, dass die Ansteuerung der Drehzahl und die Messwertfassung über Prozessrechner erfolgen können.

► Contraves AG, Industriestrasse 26-28, Postfach, CH-8052 Zürich, Tel.: (01) 306 22 11.

ilmac'87 Halle 331, Stand 651

Leserdienst 54

Nicolet ANALYTIK

**60 SXB
Fouriertransform –
Infrarot-Spektrometer**

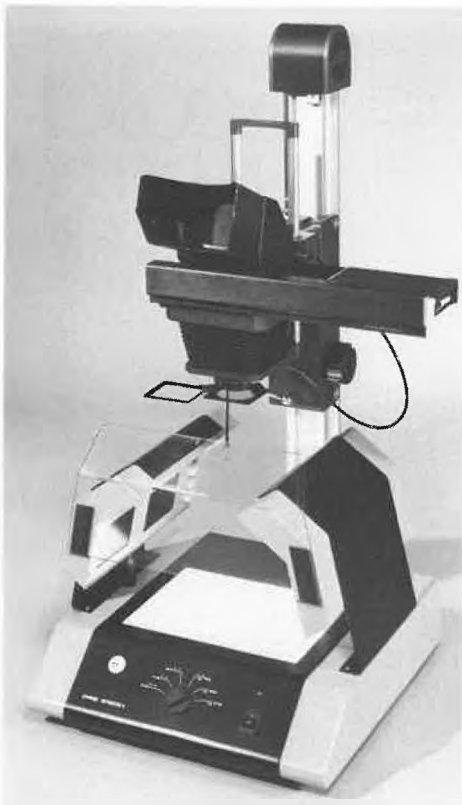
Der Maßstab in Systemleistung und Vielseitigkeit

- modulares optisches System für den Spektralbereich 5800-400 (225) cm⁻¹ (mit automatischem Strahlteilerwechsler erweiterbar auf 25000-10 cm⁻¹) mit drei möglichen Strahlengängen
- bis zu 60 komplette IR-Spektren/sec.
- lasergesteuerte Positionierung des beweglichen Spiegels
- alle Funktionen rechnergesteuert
- Mikropostenmeßplatz mit Strahldurchmesser > 500µ
- vorbereitet für die schnelle GC-IR-Kopplung
- 1280 Superminicomputer mit 8farbigem Raster-Scan-Display, Keyboard, Floppy-Disk (1,2 MByte) und Winchesterdisk (36-227 MByte)
- einfachste Handhabung durch wechselbare Probenraummodule sowie Bedienung durch Experimentknöpfe
- umfassende Betriebssoftware mit Bibliotheks-Suchroutinen und Basic, Fortran und Pascal
- umfangreiche Datenbanken wie Nicolet-Aldrich, -Sigma, Hummel-Infrared-Standard usw.

Nicolet

Tuggener Strasse 8
CH 8008 Zürich
Tel. 01/2 516133

Leserdienst Nr. 24



Dünnschicht-Chromatographie, Photo-Densitometer und -Dokumentation

CAMAG TLC|E-Scanner II (Photodensitometer): Das bereits vielfach in der Praxis bewährte Gerät wird neu in zwei rechnerunterstützten Ausführungen gezeigt.

(a) Rechnergesteuerte DC-Auswertung: Diese leistungsfähigste Variante der quantitativen Direktauswertung von Dünnschichtchromatogrammen arbeitet jetzt auch mit einem Hewlett-Packard PC 310. Sie ermöglicht vollautomatisches Aufsuchen und Optimieren der Messbahnen, Routine- oder Videointegration, Mehrwellenlängenmessung, Spektrenaufnahme, Graphikdarstellung auf Printer oder Plotter, Protokollierung sämtlicher Analysendaten.

(b) «CATS»-Auswertesoftware: Unter diesem Namen wird erstmals eine leistungsfähige Auswertesoftware vorgestellt, die in Verbindung mit dem TLC/E-Scanner II und IBM-kompatiblen PCs für Messungen in Remission und Transmission geeignet ist. Das gute Preis/Leistungs-Verhältnis macht diese Hardware/Software-Kombination für viele Anwender im DC- und Elektrophorese-Bereich attraktiv.

Photodokumentationsgeräte: Das System Reprostar II löst eine seit Jahren erfolgreiche Gerätegeneration ab. Ob für Aufnahmen im VIS- oder im UV-Bereich (254, 302, 366 nm), ob im Durchlicht oder Auflicht, für alle Anwendungen lässt sich durch Modul-Bauweise eine passende Ausrüstung zusammenstellen. Technische Verbesserungen des Reprostar II-Systems (Bild):

- Ein Polarisationsfilter verhindert störende Reflexionen bei Aufnahmen im Auflicht;
- Transilluminator-Filter vergrößert auf 230 x 300 mm;
- mehrere Kamera-Ausrüstungen für Sofortbild- und konventionelle Aufnahmen stehen zur Auswahl.

DC-Programm: Das Geräteprogramm für die Dünnschicht-Chromatographie wird laufend ergänzt und verbessert. Neben den Neuheiten werden auch Geräte gezeigt, die als Baustein *kompletter Systeme* bereits bewährt haben.

Instrumentalanalytik und Prozessüberwachung

Erstmals an einer Schweizer Ausstellung werden gezeigt:

- *ORION 960 Autochemistry System:* Ein Analyser mit neuen, potentiometrischen Messverfahren. Die vorprogrammierten Betriebsarten KAP TM, GAP TM, STACKED TM sowie weitere technische Spezialitäten bieten neue Möglichkeiten in den Bereichen Konzentrationsmessung und Titrations-technik.
- *ROSS SURE-FLOW TM pH-Elektrode:* Die neuartige Konstruktion ermöglicht eine optimale Flüssigkeitsverbindung mit der Probe, die leicht zu reinigen ist und sich nicht mehr verstopfen kann. In Kombination mit dem temperaturunabhängigen Platin-/Redox-Ableitsystem der Ross-Elektroden ist ROSS SURE-FLOW eine universell einsetzbare pH-Elektrode für genaue Messungen, auch bei schwierigen Proben.



Der Marktführer auf dem Gebiet ionenselektiver Elektroden zeigt im weiteren:

Modell 920 und 940: Die mit modernsten Funktionen für pH- und ionenselektive Messungen ausgerüsteten Ionenmeter der Spitzenklasse.

Modell 720: Das preisgünstigste pH-/Ionenmeter für den Allround-Einsatz.

Modell 520: Labor-pH-Meter mit automatischer Eichung mit sehr günstigem Preis-/Leistungsverhältnis.

Serie 200: Verschiedene portable Messgeräte für pH- und ionenselektiven Messungen. Preis, Leistung und Nutzen auf einzelne Einsatzgebiete abgestimmt.

Modell 101: Laborgerät für allgemeine Leitfähigkeitsmessungen im Bereich μS bis S.

Ausserdem werden *Zubehörkomponenten* wie z. B. Elektrodenumschalter, -halterung etc. und natürlich auch die bewährten ROSS-pH-Elektroden sowie einige ionenselektive Musterelektroden präsentiert.

Prozessüberwachung: Online-Industriemonitore mit ionenselektiven Elektroden zur Überwachung der Chlor-, Chlorid-, Hydrazin-, Calcium, Natrium- und Sauerstoffkonzentration im Spurenbereich.

► Orion Research AG, Föhnlibrunnenstrasse 3, CH-8700 Küsnacht, Tel.: (01) 910 78 58, Telex: 825 767.

► **ilmac'87** Halle 321, Stand 543.



Wir bieten Know-how.

ESCO Kolbenschieber ohne Totraum. Produkteberührende Teile aus nichtrostendem Stahl.

LWK Kugelhahn-Filter. Kompaktarmatur aus Filter und Absperrorgan.

TRI-CLAMP Schnellverschluss. Kompaktarmatur aus nichtrostendem Stahl zur Verbindung druck- oder vakuumbelasteter Rohre.

Unsere Fach-Beratung - Ihr Gewinn.

Bitte senden Sie uns Ihre Unterlagen.

Absender:

ALOWAG 
AG

4153 Reinach, Duggingerstr. 2
Tel. 061 76 66 36, Telex 967 066

► **ilmac'87** Halle 321, Stand 345

Licht- und Farbmessgeräte für Industrie und Wissenschaft

1. *Farbmessgeräte für Objektfarben:* Die ChromaMeter der Serien CR-100 und CR-200 (Bild) Dreibereichsmessgeräte mit Rechneinheit und eingebautem Drucker zur Messung von Objektfarben. Die Modelle unterscheiden sich in der Messgeometrie und Messfeldgrösse und sind somit an die verschiedensten Aufgaben angepasst. Sie sind speziell für den Einsatz in der Produktions- und Qualitätskontrolle konzipiert, das bedeutet: einfach in der Bedienung, mobil, netzunabhängig und für «Inline»-Messungen geeignet.



► Minolta (Schweiz) AG, Riedstrasse 6, CH-8953 Dietikon, Tel.: (01) 740 5311, Telex: 54502 mino.ch

ilmac'87 Halle 331, Stand 781

Leserdienst 57

Analytik und Off- und Online-Kontrolle von Farbe und Feuchtigkeit

Ionenchromatographie und *Superfluidchromatographie* sind als zukunftsstrahlende Analysemethoden in rascher Ausbreitung begriffen.

Dionex bietet als einziger Gerätehersteller für die Ionenchromatographie völlig metallfreie Systeme (weder Korrosion noch Kontamination) an. Die patentierte Suppressortechnologie verbessert Nachweisgrenzen und Trennschärfen.

Das Superfluidchromatographie-System von Lee Scientific, einem der Begründer dieser neuen Technik, wird erstmals in der Schweiz präsentiert.

Erstmals wird auch der neue *Elisa Reader* von Physica zu sehen sein, ein bedienerfreundliches System mit integrierter Software (inkl. Standardkurve auf A4-Plotter).

Weitere Neuigkeiten sind das Online-Farbmessgerät von Hunterlab und das PC-gesteuerte Spektrophotometer-Farbmess-System.

Kontaktlose Online-Feuchtigkeitsmessung in der Produktion ist eine Gerätelinie von Moisture Register Company, welche auch erstmals in der Schweiz vorgestellt wird.

► Henry A. Sarasin AG, Aeschenvorstadt 37, Postfach, CH-4010 Basel, Tel.: (061) 23 52 10, Telex: 63910.

ilmac'87 Halle 331, Stand 401

Leserdienst 58

2. *Farbmessgeräte für Transmissions-Messungen an Flüssigkeiten:* Die ChromaMeter CT-100 und CT-210 sind Dreibereichsmessgeräte für transparente und teiltransparente Flüssigkeiten aller Art. Das Modell CT-100 hat eine spezielle Eintauchsonde für schnelle Messungen in der Produktionskontrolle. Das Modell CT-210 (Bild) ist als Tischgerät mit Küvetten konzipiert. Durch Küvettdicken von 20 mm bis 2 mm können auch hochgesättigte Flüssigkeiten bis 0.15% Transmission gemessen werden. Beide Geräte messen sowohl Absolut- als auch Differenzwerte nach Standard-Referenzen.



3. *Lichtmessgeräte:* Die Palette umfasst Luxmeter, Leuchtdichte-Messgeräte, Lichtquellen-Farbmessgeräte sowie Analyzer zum Bildschirmabgleich. Die Multifunktions-Luxmeter mit sehr grossem Messbereich und der Möglichkeit zu zeitintegrierten Messungen sind besonders in der Lichttechnik einzusetzen. Leuchtdichte-Messgeräte mit 1° oder 1/8° Messwinkel messen die Lichtreflexion oder Leuchtdichte in Candela/m² von Oberflächen. Der ChromaMeter CS-100 (Bild) kann zur Leuchtdichte auch die xy-Farbkoordinaten messen. Die ChromaMeter CL-100 und XY-1 sind Farbmessgeräte zur quantitativen (Lux) und qualitativen (xy-Koordinaten und Farbtemperatur) Messung von Lichtquellen aller Art. Die verschiedenen Versionen des TV-Color-Analyzers werden überall dort angewendet, wo die Qualität von Farbbildschirmen oder Computer-Monitoren gefragt ist.

WIR ZERSCHLAGEN KEIN PORZELLAN. WIR LIEFERN ES.



Porzellan spielt auch heute noch – im Zeitalter modernster Technologien – genauso wie vor zweihundert Jahren eine wichtige Rolle im Laboratorium. Darum sind wir stolz darauf, das Laborsortiment der weltbekannten Porzellan-Manufakturen «Haldenwanger» und «Staatlich Berlin» in der Schweiz exklusiv führen zu können. Wobei wir das Porzellan nicht zerschlagen. Sondern schnell und zuverlässig liefern.

Das ABS-Verkaufsprogramm orientiert sich an den Grundsätzen von Qualität und Wirtschaftlichkeit. Es wird ergänzt durch grosszügige Serviceleistungen, prompte Lieferbereitschaft und anwendungsbezogene Kundenberatung.

8953 **Dietikon** Postfach, Rüchligstrasse 20, Telefon 01 741 14 44, Telex 825 254, Telefax 01 740 66 42.
4002 **Basel** Postfach, Münchensteinerstr. 87, Telefon 061 50 50 80, Telex 963 073, Telefax 061 50 57 45.
1227 **Carouge-Genève**, 16 rue des Moraines, Tel. 022 42 32 00, Telefax 022 42 80 75.

ABS AUER BITTMANN SOULIÉ AG

ABS
Bringt Qualität ins Labor

Leserdienst Nr. 26

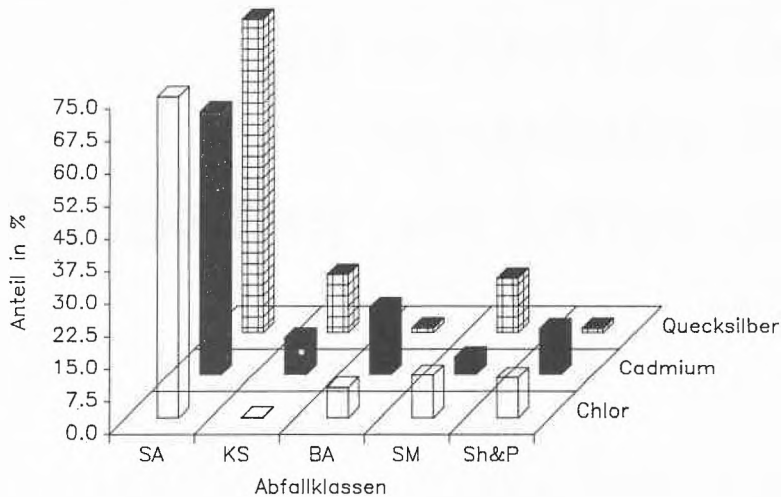


Fig. 2. Elementverteilung auf fünf Abfallklassen (vgl. Fig. 1).

dermüll, Rückstände aus der Entsorgung von Automobilen und Haushaltsgeräten, hauptsächlich von Shredderanlagen und Pneus) zeigen durchwegs niedrigere Anteile. Der sogenannte Sonderabfall besteht überdies etwa zur Hälfte aus ähnlich fein verteilten Einzelbeiträgen (z. B. die Schlämme aus den Ölabscheidern, die Altöle, die Batterien^[2]).

Dieses «Abstoff»-Bild gehört zur Charakteristik einer Volkswirtschaft, die heute ihre Existenz mit mehr als der Hälfte der Beschäftigten im Dienstleistungssektor sichert und weniger als 10% im Primärsektor (hauptsächlich in der Landwirtschaft) beschäftigt. Obwohl es auch in der Schweiz noch wenige Regionen gibt, wo die gewerbliche und industrielle Produktion lokale Emissionen in Luft und Wasser zusätzlich belasten, muss deutlich hervorgehoben werden, dass die Qualität von Wasser und Luft im schweizerischen Mittelland im wesentlichen von der Summe der Beiträge aus Privathaushalten und dem motorisierten Individualverkehr geprägt sind. Stark vereinfacht ausgedrückt: Je höher die Besiedlungsdichte, desto stärker erweist sich das Abstoffproblem (z. B. die Entsorgung von Klärschlamm aus Abwasserreinigungsanlagen von Großstädten, die Einhaltung der Immissionsgrenzwerte für Luft in stark befahrenen Quartieren).

Die erste Sorge mit der Entsorgung besteht darin, dass der Einzelne die Produkte aus der Konzentrierung dieser Einzelbeiträge, d. h. durch Einsammeln und Behandlung in Abwasserreinigungs- und Kehrrechtverbrennungsanlagen, z. B. der Klärschlamm oder die Filterstäube, nicht mehr als die seinen betrachtet. Es ist der Staat, der sich die Reststoffprobleme schafft. Es entsteht die paradoxe Situation, dass der gleiche Bürger, der dem Staat einen verpflichtenden Auftrag zur umweltverträglichen Entsorgung gibt, die Ausführung dieses Auftrags durch Verweigerung von Anlagen zu verhindern trachtet.

Die zweite Sorge mit der Entsorgung liegt in der Natur der Stoffwechselprozesse eines jeden lebenden Organismus, also

auch einer menschlichen Gesellschaft. Es ist das Wechselspiel von Stoffaufnahme, Transformation, Speicherung und Stoffabgabe. Der Entsorgungsteil kann nur richtig funktionieren, wenn er sich rechtzeitig mit angemessenen Verfahren auf die sich verändernden Prozesse im Versorgungsteil einstellen kann. *Die Abfallwirtschaft einer ganzen Volkswirtschaft ist aber bis heute nicht mit der Versorgung gekoppelt. Die Versorgung gehört der Privatwirtschaft, die Entsorgung dem Staat.*

Reaktionszeiten und -räume im Stoffwechsel einer Volkswirtschaft

Die heute beste Illustration für die Zeitspanne von der wissenschaftlichen Erkenntnis des Problems in der Entsorgung bis zu seiner praktisch durchgeführten Lösung bietet die Abwasserbehandlung. Es darf behauptet werden, dass bereits in den fünfziger Jahren die wesentlichen chemischen, biologischen sowie verfahrenstechnischen Konzepte und Methoden verfügbar waren, um die Umsetzung vorzunehmen. Es dauerte jedoch mindestens 15 Jahre, um die dazu notwendigen gesetzlichen Normen festzulegen^[3]. Es brauchte weitere 15 Jahre, um für die Mehrheit der schweizerischen Fließgewässer das erste angestrebte Qualitätsziel zu erreichen. In diesen 30 Jahren änderte sich nicht nur die chemische Zusammensetzung des zu entsorgenden Rückstands, nämlich des Klärschlammes. Auch der vorgesehene Empfänger, der landwirtschaftliche Boden, brauchte zu seinem Schutz begrenzte Elementfrachten (z. B. Schwermetalle), so dass ein neues «Reststoffproblem» in der Entsorgung geschaffen wurde. Man benötigt andere Wege zur Klärschlamm Entsorgung.

Diese scheinbar grosse Zeitspanne zwischen dem Erkennen des Problems und seiner Lösung ist nicht stoff- oder verfahrensspezifisch. Ein weiteres Beispiel ist die Reduktion der Luftbelastung. Die verschiedenen Quellen (Verbrennungsmotoren, Heizungen, Kehrrechtverbrennungsanlagen,

diverse Industrieanlagen) und ihre spezifischen Beiträge waren anfangs der siebziger Jahre bekannt. Die Luftreinhalteverordnung^[4] wurde erst kürzlich in Kraft gesetzt. Nach heutigem Fahrplan des Bundesrates wird es mit den bisher getroffenen Massnahmen nicht möglich sein, sämtliche Qualitätsziele vor der Jahrhundertwende zu erreichen.

Auch für das relativ junge Verfahren der «geordneten Siedlungsabfalldeponie» (die ältesten Objekte sind erst etwa 15 Jahre alt) gilt die Feststellung, dass noch eine Reihe offener Fragen bezüglich mittel- und langfristiger Restflüsse (Jahrzehnte bis Jahrhunderte) beantwortet werden muss^[5]. Schon jetzt darf aber behauptet werden, dass das bisherige Konzept der «Sondermülldeponien» verworfen werden muss. Deponien, in denen anorganische und organische Stoffgemische zwar geordnet eingelagert und abgeschottet werden, aber früher oder später (Jahre bis Jahrhunderte) sich doch zu «Bioreaktoren» entwickeln, sollten nicht mehr gebaut werden. Die darin ablaufenden chemischen Prozesse sind schwer vorhersehbar und somit auch schwer kontrollierbar^[6]. Die geotechnischen Verfahren der «Multibarrieren» verschieben die unvermeidliche Sanierung bloss auf spätere Generationen.

Schon die nächste Generation hat sich aber ohnehin mit Teilen unserer Zwischenlager auseinandersetzen, die wir bereits auf den Siedlungsflächen aufgebaut haben. Ein Beispiel zur Illustration: die ständig wachsende Materialgruppe der synthetischen organischen Polymere, die Kunststoffe. Eine Abschätzung für die Schweiz seit Beginn der sechziger Jahre (Fig. 3) macht den Kunststofffluss in unserer Volkswirtschaft deutlich. Etwas weniger als die Hälfte des Nettokonsums (Import minus Export) erscheint bis heute mengenmässig im Abfall. Die schweizerische Atmosphäre wird also jährlich kunststoffreicher, und dieser Zwischenlagerbestand dürfte Mitte der achtziger Jahre etwa 1 Tonne pro Einwohner betragen. Diese Menge ist verteilt auf Baustoffe, Geräte und Fahrzeuge. Der Zeitpunkt eines theoretisch möglichen Fließgleichgewichts ist nicht voraussagbar, geschweige denn die Entwicklung der qualitativen Zusammensetzung. Sicher sind nur zwei Aussagen:

- Die Lebensdauer der Kunststoffträger und der Kunststoffe selbst ist begrenzt. Sie werden je nach technischer Entwicklung und Modeströmung früher oder später zu Abfällen.
- Ein ökologisch vertretbares Recycling, d. h. mit positiver Ökobilanz, ist aus naturgesetzlichen Gründen begrenzt.

Erste Folgerungen aus einer Zwischenbilanz

- 1) *In der Entsorgung brauchte und braucht es noch etwa eine Menschengeneration von der wissenschaftlichen Erkenntnis und öffentlichen Wahrnehmung bis zum Erreichen der angestrebten Qualitäts-*

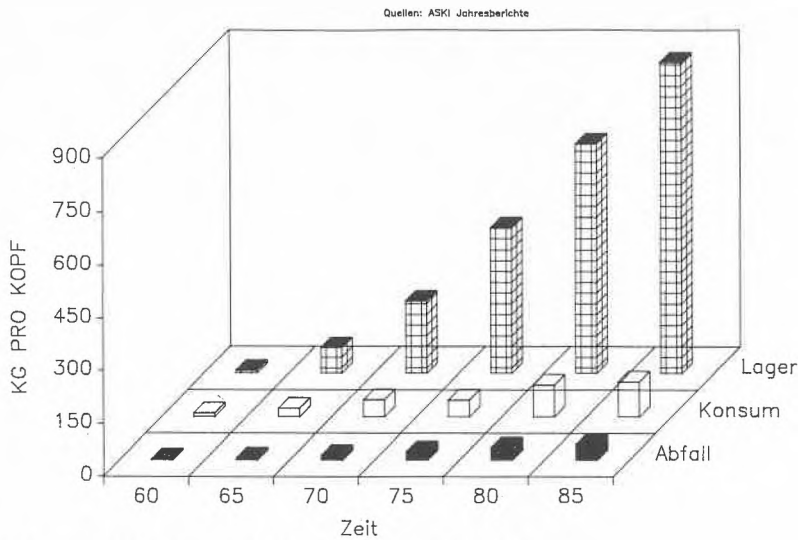


Fig. 3. Kunststoff-Flüsse und -Lagerbestand in der Schweiz.

ziele. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt lag und liegt nicht im natur- oder ingenieurwissenschaftlichen oder im ökonomischen Bereich, wie das meistens bei neuen Wirk- und Werkstoffen auf der Versorgungsseite der Fall ist; er liegt in den politischen Verfahren.

2) In der Entsorgung wurden vielfach nicht durch Leistungswettbewerb die technisch ausgereiftesten Lösungen gewählt, weil klare stoffliche und räumliche Zielvorgaben beim «öffentlichen Unternehmer» fehlten. Es kamen schlussendlich jene Verfahren und Räume zum Zuge, die politisch opportun und realisierbar schienen. So passiert es im Land mit weltberühmter Chemie- und Maschinenindustrie, dass Ende der achtziger Jahre noch nicht einmal die Hälfte der Kehrverbrennungsanlagen mit weitergehender Rauchgasreinigung ausgerüstet ist. Es ist immer noch möglich, Deponien, Verbrennungs- und Kläranlagen mit fachlich überfordertem Personal zu betreiben. Eine Produktionsanlage mit ähnlichen verfahrenstechnischen Problemen ohne qualifiziertes Personal würde heute aus Sicherheitsgründen sofort geschlossen. Gerne sei darauf hingewiesen, dass es auch sehr gut geführte Entsorgungseinrichtungen in der Schweiz gibt.

3) Es besteht ein «Ungleichgewicht der Mittel» zwischen Versorgung und Entsorgung im Stoffwechsel unserer Volkswirtschaft. Die Situation lässt sich aber nicht dadurch verbessern, dass nun in erster Linie vermehrte Mittel in die Verfahrenstechnik der Entsorgung gesteckt werden. Damit würde auch in Zukunft das «Späterkennungssyndrom» an der Abfallwirtschaft hängen bleiben. Die Entsorgung beginnt schon bei der Wahl der Produktions- und Konsumgüter (Qualität und Quantität) und ist erst dann abgeschlossen, wenn auch langfristig ihre schadlose Rückführung in Luft, Wasser und Boden verwirklicht ist.

Von der Entsorgung zum Stoffhaushalt

Die im Titel gestellte Frage nach dem «Wie entsorgen?» soll auch prospektiv beantwortet werden. Vorsorge im Sinne einer Früherkennung verlangt Kenntnisse der Stoffflüsse von den Rohstoffen bis zur Rückführung in die Ökosysteme, also durch alle Prozessbereiche der Anthroposphäre. Die zentrale Frage lautet nämlich: *Wie erkennt und verhindert man rechtzeitig quantitative und qualitative Änderungen im Stoffhaushalt einer Volkswirtschaft, welche für Wasser, Boden und Luft schädliche Restflüsse bewirken?*

Die alte Frage des Chemikers nach dem Stoff muss in einem komplexeren Zusammenhang wieder neu gestellt werden. Es sind naturwissenschaftliche und ökonomische Methoden zu entwickeln, um die relevanten Güterflüsse und Stoffflüsse im Hinblick auf ihre Umweltverträglichkeit zu prüfen^[7].

Wenn nun in kleinen und mühsamen Schritten Human- und Ökotoxikologen Methoden entwickeln, um Qualität und Quantität schädlicher Restflüsse zu ermitteln und daraus tolerierbare Restfrachten abzuleiten, so ist erst ein Teil des Problems gelöst. Ohne eine Strategie zur Verhinderung solcher Restflüsse bliebe die Entsorgung auf der Stufe «permanente Sanierung» stehen.

Was bei jedem Stoffwechsel mit umweltverträglichen Flüssen ins Wasser und in die Luft übrig bleibt, sind feste oder schlammförmige Reststoffe, die gelagert werden müssen. Sie sollen so gelagert werden, dass keine Nachbehandlung mehr nötig ist (keine «Altlasten»). Man bezeichnet eine solche Deponie als *Endlager*. In erster Linie werden naturwissenschaftliche Methoden benutzt, um Inhalt und Hülle eines Endlagers zu definieren. Eine besondere Anstrengung der erdwissenschaftlichen Disziplinen ist erforderlich, damit aufgrund physikalischer und chemischer Kenntnisse (Thermodynamik, Transportprozesse und Reaktionskinetik) auch das

langfristige Verhalten von abgelagerten festen Stoffen in der Erdkruste prognostiziert werden kann.

Die nächsten Schritte in die richtige Richtung

Die im neuen «Leitbild für die schweizerische Abfallwirtschaft»^[8] formulierten Grundsätze führen nicht nur zu einer Reihe von Triage- und Wiederverwertungsmassnahmen, sondern auch konsequent zu *Behandlungsanlagen, welche Stoffe mit Endlagerqualität produzieren*, nämlich anorganische und in Wasser schwerlösliche Verbindungen. Ihre chemische Zusammensetzung kann entweder als «erdkrustenähnlich» oder als «erzähnlich» bezeichnet werden. Die schon erwähnte schwierige politische Aufgabe besteht nun darin, solche Anlagen in unserem Lande zu realisieren. Die Schweiz benötigt:

- 1) Verbrennungsanlagen auf dem höchsten technischen Stand für Siedlungsabfallreste und Sondermüllfraktionen;
- 2) Behandlungsanlagen für Schlacken und Rückstände aus der Rauchgasreinigung von Verbrennungsanlagen;
- 3) Monodeponien für erdkrustenähnliche Rückstände (z. B. behandelte Schlacken, Steine aus sortiertem Bauschutt);
- 4) Monodeponien für erzähnliche Rückstände (z. B. verfestigte Filterstäube, Galvanikschlämme).

Das Deponieproblem mit Endlagerkonzept ist nicht quantitativer, sondern qualitativer Art. Aus all den zu behandelnden Abfällen (vgl. Fig. 1) ergibt sich schliesslich ein Raumbedarf innerhalb der gesamten Nettosiedlungsfläche, der nur etwa 1% beträgt (Fig. 4^[11]). Das apokalyptische Bild des Abfallbergs, unter dem sich die Wohlstandsgesellschaft begraben wird, verliert seinen allegorischen Wert. Es könnte ersetzt werden durch ein Bild des Menschen, der «Steine und Erze» für seine Bedürfnisse aus der Erdkruste nimmt und transformiert – aber immer mit der Auflage, dass er sie einst in ähnlicher Form wieder zurückgeben soll.

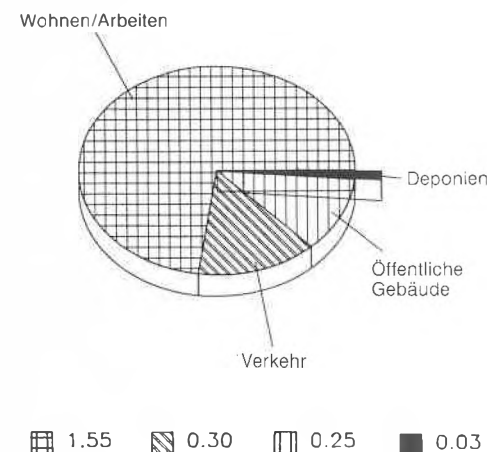


Fig. 4. Abschätzung des zusätzlichen Bedarfs an Nettosiedlungsfläche in der Schweiz (Quadratmeter pro Einwohner und Jahr) 1980–2000.

- [1] P. Baccini, P. H. Brunner, «Long-term implications of the land disposal of the residuals from the management of municipal and industrial solid wastes», *Proc. 10th Annu. Madison Waste Conf. (1987)*, University of Wisconsin, Madison, in press.
- [2] BUS: *Erhebung über Sonderabfälle in der Schweiz*, Schriftenreihe Umweltschutz Nr. 63, Bundesamt für Umweltschutz, Bern (1987).
- [3] *Verordnung über Abwassereinleitungen*, Schweiz. Bundesrat, Bern (1975).
- [4] *Luftreinhalte-Verordnung*, Schweiz. Bundesrat, Bern (1986).
- [5] P. Baccini, G. Henseler, «Bedeutung der Deponie für den umweltverträglichen Stoffhaushalt einer Volkswirtschaft», *Schweiz. J.* 52 (1986) 43-45.
- [6] Baudepartement Kt. Aargau: *Bericht der Expertenkommission für die Sondermülldeponie Kölliken*,

Aarau (1986).

- [7] P. Baccini, M. Baechler, P. H. Brunner, G. Henseler, «Von der Entsorgung zum Stoffhaushalt: Die Steuerung anthropogener Stoffflüsse als interdisziplinäre Aufgabe», *Müll und Abfall* 4 (1985) 99-108.
- [8] Eidg. Kommission für Abfallwirtschaft: *Leitbild für die schweizerische Abfallwirtschaft*, Schriftenreihe Umweltschutz Nr. 51, Bundesamt für Umweltschutz, Bern (1986).

Wie Basel zur Pharmaziestadt wurde – Geschichten um das Schweizerische Pharmaziehistorische Museum

Laurentia Leon, Hans Leuenberger*, Horst H. A. Linde

Professor Tadeus Reichstein zum 90. Geburtstag gewidmet

Chemische Industrie und Basel sind heute mannigfach miteinander verflochtene Begriffe. Wer aber weiss noch, dass Basel schon in vorindustrieller Zeit eine bedeutende europäische Pharmaziestadt war und die erste Apothekerordnung nördlich der Alpen in Basel entstanden ist? Wer erinnert sich, dass die Gründung selbständiger Pharmazeutischer Institute innerhalb der Universitäten erst spät erfolgte, obwohl die Pharmazie seit langem an den Universitäten gelehrt wird? Wussten Sie, dass in diesem Zusammenhang Goethe besondere Verdienste zukommen? – Die Geschichten rund um das Pharmaziehistorische Museum zeigen, wie tief das Thema Pharmazie in Basel verwurzelt ist. Die besondere Lage der Stadt am Rhein – sie verfügte im Mittelalter über die einzige Rheinbrücke stromabwärts bis zur Nordsee – begründete ihre Bedeutung als Handelsplatz und kulturelles Zentrum. Das Haus «zum vorderen Sessel», heute Standort des Pharmaziehistorischen Museums, erwarb 47 Jahre nach der Gründung der Universität der berühmte Buchdrucker Johannes Froben. In seinem Haus verkehrten unter anderem Erasmus und Paracelsus. Im Rahmen zukünftiger Aufgaben sollte das Schweizerische Pharmaziehistorische Museum nicht nur die vorindustrielle Zeit, sondern auch die Entwicklung Basels zur modernen Pharmaziestadt berücksichtigen.

1. Zur Geschichte der Pharmazie

Medizingeschichte beschäftigt die Geschichtsforschung seit dem 17. Jahrhundert, hingegen ist die Pharmaziegeschichte eine noch junge Disziplin. Die ersten Handbücher erschienen im frühen 20. Jahrhundert, aber als erster hat *Georg Urdang*^[1] die fundamentale Frage nach dem Wesen und nach der Bedeutung der Geschichte der Pharmazie gestellt: «Gibt es

überhaupt die Pharmaziegeschichte im strengen Sinne des Wortes?», und die elementare Vorfrage dazu ist: «Was ist Pharmazie? Was versteht man unter dieser Bezeichnung?»

Zur Beantwortung dieser Fragen unterteilte *Urdang*, als erster Theoretiker der Disziplin, die Pharmaziegeschichte in vier Punkten, die einzeln zu betrachten und historisch zu erforschen wären:

- 1) Apothekenwesen,
- 2) Pharmazeutische Technik,
- 3) Pharmazeutische Kulturgeschichte,
- 4) Pharmazeutische Biographie.

Laurentia Leon: Geboren 1946. Studium der Klassischen Archäologie von 1968–1971 an der Universität de Fribourg; Lizentiat. Von April 1980 bis Dezember 1986 Konservatorin des Schweizerischen Pharmaziehistorischen Museums in Basel, seither Konservatorin einer Privatsammlung in Genève.

Hans Leuenberger: Geboren 1943 in Gelterkinden BL. 1967 Diplom und 1971 Promotion in Experimentalphysik an der Universität Basel. 1971–1982 Industrietätigkeit (Sandoz AG, seit 1973 Forschungsgruppenleiter in der Pharmazeutischen Forschungs- und Entwicklungsabteilung). 1980 Habilitation in Pharmazie (Universität Basel); Auslandaufenthalte in Deutschland (Universität Hamburg), USA (University of Michigan), Spanien (Sandoz SpA). 1982 Wahl zum ordentlichen Professor für Pharmazeutische Technologie an der Universität Basel.

Horst H. A. Linde: Geboren 1932 in Bremen, Bundesrepublik Deutschland. Studium der Pharmazie in Tübingen, Basel und Würzburg; Staatsexamen 1956 in Würzburg, Promotion in Basel 1958. Habilitation 1967; 1979 Wahl zum ordentlichen Professor für Pharmazeutische Chemie an der Universität Basel. Berufungen auf Ordinariate nach Berlin (1971) und Münster (1979) abgelehnt.

Solche Unterteilung deutet schon auf die Reichhaltigkeit nicht nur der Geschichte der Pharmazie, sondern auch des Apothekerberufs – sei es in der Vergangenheit, sei es heute als multidisziplinärer naturwissenschaftlicher Tätigkeitsbereich.

Unter Apothekenwesen alleine versteht man ein sehr breites Spektrum von Fakten: In erster Linie die praktische Arbeit des Apothekers, die sich aus Untersuchung, Wertbestimmung, Zubereitung, Aufbewahrung und Abgabe der Arzneien zusammensetzt. Schon hierbei stellt man fest, dass der Begriff «Pharmazie» nicht als selbständige Wissenschaft, sondern als Verbindung mehrerer naturwissenschaftlicher und technischer Fächer zur verstehen ist. Folglich umfasst die Geschichte des Apothekenwesens vor allem den Drogenverkehr innerhalb der Offizin und die gewerbliche Entwicklung des Apothekerberufs in wissenschaftlicher, rechtlicher und materieller Hinsicht.

Zu diesem Themenkreis gehören auch die Änderungen im Betriebssystem, von der ursprünglich individuellen zur später kollektivistischen Arzneiversorgung; hierzu dienen die Arzneibücher und Arzneitaxen als Quellen.

Auch in der Ausbildung des Apothekers und in der Fachliteratur vollzieht sich eine historisch verfolgbare Entwicklung.

* Korrespondenz: Prof. Dr. H. Leuenberger
Pharmazeutisches Institut
Universität Basel
Totengässlein 3, CH-4051 Basel

Wie ist das Apothekenwesen historisch abzugrenzen? Wenn wir mit dem Medizinhistoriker Paul Diepgen^[2] annehmen, dass «die Medizin so alt wie die Menschheit» ist, so ergibt sich logischerweise daraus, dass auch die Pharmazie zu den ältesten Tätigkeitsbereichen der Menschheit gehört. Viel schwieriger ist aber die Festlegung der Grenze zwischen der frühen Pharmazie aus intuitivem Trieb, d.h. die Suche nach Heilsstoffen aus der Natur und deren empirische Verwendung, und der sukzessiven Entwicklung des Faches über Jahrhunderte auf der Basis wissenschaftlicher Erkenntnisse.

Der Ursprung der Heilkunde liegt im Dunkeln der Vorzeit verborgen. Das innige Zusammenleben der Menschen mit der Natur hat sie gelehrt, die Naturstoffe für Heilzwecke zu verwenden, und aus einer engen Beziehung zum Übersinnlichen entwickelte sich zuerst eine von Religion und Aberglauben bedingte Heilkunde, so dass die frühesten Ärzte aus Priesterkassen rekrutiert wurden, welche Priesterärzte sich ebenfalls mit der Zubereitung der Arzneien beschäftigten (z. B. im alten Ägypten).

Eine systematisch aufgebaute Krankheitslehre, die auf einer wissenschaftlich-methodischen Diagnostik beruhte, bildete schon die Grundlage der im 5. Jh. v. Chr. blühenden griechischen Ärzteschulen von Kos und Knidos. Dieses hochentwickelte arzneiliche Denken und Handeln führte wahrscheinlich bereits in der klassischen Antike zu einer Arbeitsteilung in Tätigkeiten wie das Sammeln von Heilkräutern (Rhizotom ist die Fachbezeichnung für den Wurzelschneider/Kräutersammler bei den alten Griechen) sowie die Zubereitung der Arzneistoffe auf der einen und die Ausführung therapeutischer Verfahren wie Einreibungen, Schröpfen, Aderlassen etc. auf der anderen Seite. Hier liegt vermut-

lich, obwohl die schriftlichen und archäologischen Quellen darüber schweigen, der Anfang der Aufteilung in medizinischen Beruf und eine Tätigkeit, die die Aufgaben eines praktischen Apothekers umfasste.

Die gesetzliche Festlegung dieser Aufteilung erfolgte im Abendland erst in den Medizinalgesetzgebungen zu Beginn des 13. Jh., vor allem aber im Edikt von Melfi, das unter Friedrich II. von Hohenstaufen zwischen 1231 und 1240 erlassen wurde und sich besonders auf die medizinische Lehranstalt von Salerno – von nun an als Universität für das Medizinstudium neuorganisiert – bezog. Das Edikt von Melfi wurde massgebend für ähnliche Erlasse im ganzen Europa und schuf die Basis des Apothekenwesens als selbständige Disziplin im modernen Sinne des Wortes.

2. Die ältesten Apothekerordnungen – Fachkenntnisse und Ausbildung

Ausgangspunkt der abendländischen Gesetzgebung war das südliche Europa: Italien, Sizilien, Katalonien und Südfrankreich. Diese der antiken und islamischen Tradition besonders stark verbundene Gegend war prädestiniert, das griechisch-römische und das arabische Gedankengut fortzusetzen.

Seit dem 12. Jh. gab es im Königreich Sizilien ein nach islamischem Muster geordnetes Medizinalwesen. Im Hinblick auf das Apothekenwesen sind folgende aus der Gesetzgebung Friedrichs II. zwischen 1231 und 1240 datierten, jedoch wahrscheinlich schon um 1180 erarbeiteten Bestimmungen zu nennen:

- 1) Trennung der Kompetenzbereiche der Ärzte und Apotheker.
- 2) Existenz von vereidigten, durch die Medizinschule von Salerno approbierten Sachverständigen, die die Herstellung

der «Composita» überwachen. Der Arzneibereiter wird eidlich verpflichtet, die Mittel nur in Gegenwart dieser Aufseher zu bereiten.

- 3) Gesetzliche Regelung der Aufgabenbereiche des Arzneibereiters als: «Confectionarius», Bereiter der Composita, und als «Stationarius», Verkäufer der Composita zu von den Behörden festgesetzten Preisen.
- 4) Beschränkung der Apothekenzahl.

Diese unter dem Namen «Constitutiones» überlieferten Gesetze hatten eine sehr breite Auswirkung über die Städte Südeuropas, die in ihren darauffolgenden Gesetzgebungen die strenge juristische Determinierung des Apothekerberufs und dessen Abgrenzung gegen den Arztberuf zum Inhalt hatten. Diese Erlasse schufen auch ihrerseits die Basis der frühesten Apothekerordnungen des süddeutschen Raumes im 14. Jh. Letztere sind wohl im Detail unterschiedlich, haben dennoch bis zum 16. Jh. etwas Gemeinsames: Sie enthalten kaum Richtlinien über die Fachkenntnisse und über die Ausbildung der Apotheker, im Gegensatz zu den französischen Edikten, bei denen die pharmazeutische Ausbildung bereits sehr früh definiert wurde.

Innerhalb des süddeutschen Raumes und diesem sowohl kulturell wie auch wirtschaftspolitisch stark angeschlossen, nahm Basel eine Sonderstellung ein. Mit seinem Apothekereid aus dem späten 13. Jh. – der ersten Apothekerordnung auf deutschem Sprachgebiet – war Basel den Nachbarstädten Deutschlands ein halbes Jahrhundert voraus. Mit ihrer für die damalige Zeit vorbildlichen Medizinalgesetzgebung lehnte sich die Stadt jedoch stark an die französischen Vorbilder und nahm ausdrücklich Stellung zum Problem der Fachkenntnisse und der Ausbildung der Apotheker^[4].

3. Der Basler Apothekereid

Der Basler Apothekereid (auf deutsch) verlangt für die Ausübung des Apothekergewerbes den Nachweis gewisser Kenntnisse. Der Apothekerkandidat muss «würdig sein an Kunst und Witze», er muss also neben manueller Geschicklichkeit theoretische Kenntnisse besitzen. Ferner verlangt der Rat der Stadt Basel, dass der Bewerber über genügende Erfahrung verfüge, «dass man sich auf ihn verlassen könne» – dass er mit anderen Worten ein längeres Praktikum hinter sich hat.

Dieser Eid bildete die gesetzliche Basis für das Medizinal- und Apothekenwesen; Medizin und Pharmazie hörten auf, private Berufsangelegenheiten zu sein wie zur Zeit der Klosterpharmazie im frühen Mittelalter und unterstanden von nun an den Zivilbehörden. Verlangt wurde eine Fachausbildung für Apotheker ohne besondere Erwähnung einer vorherigen Schulausbildung. Da aber die Vorstufe zum höheren Studium im Mittelalter durch die Kloster- und Domschulen, auf dem Lande durch



Fig. 1. Reibschale aus griechischem Inselmarmor. Die Schale stammt aus Kleinasien, 1. Jh. n. Chr. (Schweiz. Pharmaziehistorisches Museum, Basel; Photo: P. Hemann)^[3].

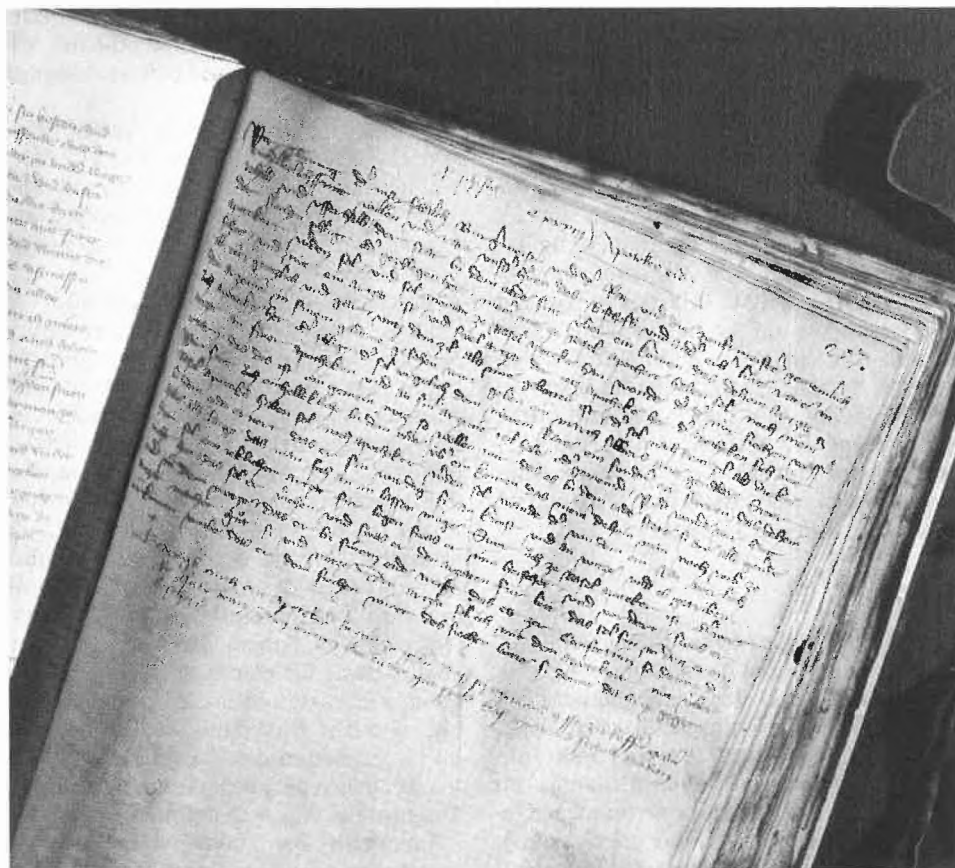


Fig. 2. Basler Apothekereid, undatiert, jedoch zur Zeit des Bürgermeisters Thüring Marchalk erlassen, welcher in den Jahren 1271–1322 im Amte war^[3] (Staatsarchiv Basel).

den Privatunterricht beim Geistlichen erlangt wurde, waren Absolventen der Grundschulen ohne weiteres in antiken Sprachen bewandert, zumindest beherrschten sie Latein, das für die Bearbeitung der Fachliteratur unentbehrlich war.

Aus diesem Grunde schweigen die frühesten Edikte über die Grundschulausbildung der Apothekerkandidaten – auch die Studenten an der Basler Universität hatten sich bis zum frühen 16. Jh. nicht auszuweisen. Das Verschwinden der Kloster- und Domschulen – vor allem in protestantischen Gegenden – das eine allgemeine Erschlaffung des Schulwesens und einen deutlichen Rückgang in der Grundschulbildung bestimmter Bevölkerungskreise nach sich zog, ist in späteren Erlassen spürbar, worin es heisst: «... zu dem ersten soll der so Apotek halten wil uff das jynst syn latin zemlicher Mosze kennen ...».

Im ersten Viertel des 15. Jh. wurde in Basel eine neue Apothekerordnung erlassen (auf lateinisch). Diese bringt verschiedenes Neues über das Einsammeln, das Trocknen und das Aufbewahren der pflanzlichen Drogen. Die Art der Ernte, die Zeit des grössten Gehaltes an wirksamen Stoffen und das Dörren nach vorgeschriebenem System – «secundum doctrinam nostram» – setzen bereits wissenschaftliche, auf der Fachliteratur fussende Kenntnisse voraus.

Anschliessend an diesen Erlass folgt ein deutscher Text, worin betont wird, wie wichtig für die praktische Erfahrung eines

angehenden Apothekers die Ausbildung bei mehreren guten Lehrherren sei.

Der anonyme Verfasser der Apothekerordnung zählt zudem vier der wichtigsten Fachbücher auf, deren Besitz für alle Apotheker als unentbehrlich galt:

- 1) Ein Buch der Synonyma, d. h. ein griechisch/hebräisch/arabisches Wörterbuch.
- 2) Der Servitor Serapionis, eine Zusammenstellung der materia medica durch den persischen Arzt *Serapion d. J.* aus dem 11./12. Jh. mit einer Beschreibung von ca. 500 Drogen und deren Bereitung.
- 3) Der Circa instans, ein Werk des Salernischen Arztes *Mattheus Platearius* aus dem 12. Jh. über das Sammeln, das Trocknen und das Aufbewahren der Drogen.
- 4) Ein Antidotarium, ein pharmakopöeähnliches Hilfsbuch für die Bereitung der Arzneimittel. Zu den bekanntesten Antidotarien gehört das Werk von *Nicolaus Praepositus* von Salerno aus der Mitte des 12. Jh.

4. Gründung der Universität Basel und Ausbildung der Apotheker

Durch ihre verkehrstechnisch günstige Lage war die Stadt bereits im Mittelalter ein Stapelplatz von europäischer Bedeutung, für den Handel allgemein und insbesondere für den Drogenhandel. Daraus

lässt sich schliessen, dass die Stadtväter um ein geordnetes Gesundheitswesen bemüht waren.

Von den vielen deutschsprachigen Apothekerordnungen des Mittelalters, die sich vorwiegend mit der Berufstrennung im Gesundheitswesen und mit Preisfragen befassten, legte alleine die der Stadt Basel grossen Wert auf eine fachliche Berufsausübung und erhob somit den Basler Apothekerstand – trotz seines handwerklichen Charakters, den er bis zum 19./20. Jh. beibehalten wird – in die Reihe der gelehrten Berufe.

Nach Absolvieren einer Grundschule konnte nach erfolgreich abgelegter Prüfung ein Junger in die Lehre treten. Neben lateinischen musste er auch noch öfters mathematische Kenntnisse vorweisen. In den meisten Fällen wurde er vereidigt. Dauer der Lehre – in Basel betrug sie 3 oder 4 Jahre – und Kosten wurden durch die Zunft geregelt. Ein junger Genfer z. B. schuldete seinem Lehrherrn *Johannes Brandmüller*, Besitzer der Engel-Apotheke im 17. Jh., 100 Gulden für eine 3jährige Lehrzeit^[5]. Die eigentliche Ausbildung der Lehrlinge und deren Prüfung oblag in Basel seit der Gründung der Universität 1460 der Medizinischen Fakultät^[6]. Laut Gesetz war der Apotheker verpflichtet, sein Lehrpersonal nicht nur praktisch, sondern anhand seiner vorgeschriebenen Fachbibliothek auch theoretisch-wissenschaftlich auszubilden. Dies erfolgte allzu selten, da die Fachliteratur lange Zeit für Apotheker und höchstens fortgeschrittene Gesellen konzipiert war. Für die Lehrlinge gab es keine speziellen Fachbücher; auch wurden sie allzu oft als billige Arbeitskraft ausgeñutzt.

Die vorgeschriebene Fachliteratur für Apotheker bestand im Mittelalter aus den Werken antiker und islamischer Verfasser in lateinischer Übersetzung: Antidotaria, Dispensatoria, Drogenbücher, die oft als Lehrgedichte in Versform verfasst wurden. Im 16./17. Jh. waren die hauptsächlich in der Landessprache verfassten Kräuterbücher massgeblich neben den Destillierbüchern und den iatrochemischen Dispensatoria für die Darstellung einfacher chemischer Operationen für Pflanzenzubereitungen. Dazu kamen die ersten Handbücher über Rezeptur. In der zweiten Hälfte des 17. Jh. erschienen die ersten Lehrbücher der experimentellen und theoretischen Chemie, vermehrt dann im 18. Jh. neben den botanisch-pharmakognostischen Schriften. Gleichzeitig erschienen die frühesten Werke im deutschen Sprachraum zur Lehrlingsausbildung. Letztere waren meist knappe Anleitungen zum Studium der pharmazeutischen Chemie, Botanik und Pharmazie, worin alleine Arbeitsweise, Ausgangs- und Endprodukte erklärt wurden unter Weglassung der Deutung der Prozesse.

Nach Ablauf der Lehrzeit und Ablegen eines Examens vor einem Ärztegremium – in Basel vor der Medizinischen Fakultät – folgte die Gehilfen- oder Gesellenzeit.



Fig. 3. Apotheke aus dem letzten Jahrhundert^[15] (Schweiz. Pharmaziehistorisches Museum, Basel).

5. Lehr- und Wanderjahre eines angehenden Apothekers

Diese meist vom Gesetz her auf 3 bis 5 Jahre festgelegte Stufe der Ausbildung konnte in Einzelfällen 10 und sogar 20 Jahre dauern und den Gesellen quer durch Europa führen^[5b].

Die Wanderungen und Tätigkeit in möglichst vielen auswärtigen Apotheken wurden als absolut notwendig erachtet, sogar für die Söhne ortsansässiger Apotheker. Infolge der Ausweitung des Arzneischatzes, insbesondere der chemischen Präparate, wurde ein zunehmendes Mass an manueller Geschicklichkeit und Kenntnissen erforderlich, die nur durch langjährige Erfahrung bei möglichst vielen Meistern möglichst verschiedener philosophisch-naturwissenschaftlicher Ideenrichtungen erlernbar waren.

Manch handgeschriebenes Gehilfentestat aus der Barockzeit sticht durch seine Kostbarkeit hervor; Ernst Wilhelm Martius^[7] erwähnt stolz seinen teuren, auf Pergament geschriebenen und mit goldenen Initialen geschmückten Lehrbrief.

Bereits sehr früh haben manche an einer höheren und wissenschaftlichen Ausbildung interessierte Gesellen diese Wanderzeit ausgenützt, um neben ihrer Arbeit in der Offizin Vorlesungen an der Universität zu besuchen. Bevorzugte Wanderziele waren dementsprechend die Reichsstädte Deutschlands und die grösseren Städte der Nordschweiz, vor allem aber Italien und

Frankreich, die für ihre alten, traditionsreichen Fakultäten berühmt waren. Besonders gerne besucht wurde die Universität Montpellier, die als Ausnahme unter den anderen europäischen Universitäten bereits am Ende des 16. Jh. spezielle Vorlesungen für Pharmazeuten organisierte^[8].

Den Wanderjahren folgte nochmals die Prüfung durch ein Ärztegremium; zum Ex-

amen gehörte die Anfertigung eines Meisterstücks. Erst dann wurde dem jungen Apotheker das Recht zur selbständigen Führung einer Offizin erteilt.

Gegen Ende des 18. Jh. kam es in Deutschland und Frankreich zu einer Reduzierung der Wanderzeit, begründet durch die neueröffneten Lehranstalten für Pharmazeuten. In einigen Ländern Deutschlands wurde den Gesellen ein zweisemestriges Hochschulstudium vorgeschrieben.

6. Gründung Pharmazeutischer Institute

6.1. Johann Wolfgang Goethe und die Institute in Jena

Wie in der Einleitung erwähnt, stellt das Fach Pharmazie – auch heute noch – eine multidisziplinäre Wissenschaft dar. Aus diesem Grunde lässt sich das Fach Pharmazie sowohl in der Medizinischen wie auch in der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät verankern. In der Schweiz sind mit Ausnahme des Instituts an der Universität Bern alle in der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät integriert, im Falle der ETH Zürich in der Abteilung V.

Die Ausbildung der Pharmazeuten gehört heute zu den wenigen wirklich breitgefächerten Lehrgängen. Neben der Tätigkeit in der Offizin, in der Amts- oder Spitalapotheke findet der Apotheker, sei es als Generalist oder auch Spezialist, eine Fülle von Arbeitsmöglichkeiten in der pharmazeutisch-chemischen Industrie. Es mag am multidisziplinären Charakter der Ausbildung oder auch an der jahrhundertalten Spannung zwischen Arzt und Apotheker gelegen haben, dass selbständige Pharmazeutische Institute erst spät gegründet wur-

Fig. 4. Autograph von Goethe^[19]. Johann Wolfgang von Goethe war zusammen mit Grossherzog Carl August von Sachsen Mitbegründer der Pharmazeutischen Institute von Jena^[5b].

den. Im deutschsprachigen Raum haben *Goethe* und der sächsische Grossherzog *Karl August* besondere Verdienste bei der Gründung von Pharmazeutischen Instituten in Jena erworben^[5b]; diese Institute galten als Mittelpunkt des pharmazeutischen Wissens in Deutschland und wurden von inländischen wie auch ausländischen Studenten – darunter zahlreichen Schweizern^[9a] – besucht. Als private Lehranstalten gegründet und auch finanziert, waren sie die Vorläufer der Universitätsinstitute.

Das ausgehende 17. Jh. und 18. Jh. sahen mehrere Wissenschaftler, die teils aus dem Apothekerberuf stammend, teils neben ihrer Apothekertätigkeit sich der experimentellen Forschung widmeten. Denen verdankt die Pharmazie ihre Entwicklung aus einer «Kunst» zu einer Wissenschaft:

«Bei uns im Weimarischen, wie überhaupt in Deutschland, nimmt der Apotheker eine sehr geachtete Stellung in der Gesellschaft ein. Den Naturwissenschaften, insbesondere der Chemie, verdankt auch die Pharmazie ihre gegenwärtige Bedeutung als Kunst und Wissenschaft. Unsere Apotheker schätzen und pflegen die Wissenschaft und sind bestrebt, diese der praktischen Pharmazie dienstbar zu machen.»

(*J. W. Goethe*)

Im frühen 19. Jh. wurden in Jena von Apothekern zwei voneinander unabhängige private Lehrinstitute gegründet; beide wurden von Anfang an als Universitätsinstitute anerkannt:

- 1) das Pharmazeutisch-Chemische Institut unter der Leitung von *Johann Friedrich August Götting* und *Johann Wolfgang Döbereiner*,
- 2) das Pharmazeutische Institut unter der Leitung von *Carl Goebel* und *Heinrich Wackenroder*.

Für die Gründung sowie für den weiteren Ausbau beider Institute hatte sich *Goethe* sehr engagiert, nicht zuletzt auch finanziell.

Götting war seit 1789 ausserordentlicher Professor an der Philosophischen Fakultät der Universität Jena und las über «Scheidkunst, Gewerbekunde und Arzneikunst». Dass diese Vorlesungen – die ersten über experimentelle Chemie in Deutschland – der Philosophischen Fakultät angegliedert wurden, ist auf den langwierigen Streit zwischen der Philosophischen und der Medizinischen Fakultät zurückzuführen. In der Medizinischen Fakultät wurden ebenfalls Vorlesungen über Chemie gehalten, allerdings durften sie nur Medizinstudenten besuchen! Trotz heftigen Protesten der Mediziner wurde *Götting* 1809 zum Ordinarius ernannt. Sein Gehalt und die Mittel zur Errichtung eines eigenen chemischen Lehrinstitutes im Schloss Jena – ein Institut, das zunächst völlig unzureichend ausgestattet war – wurden durch den Grossherzog *Karl August* und *Goethe* finanziert. Seine Vorlesungen ergänzte *Götting* durch Besichtigungen chemischer Betriebe und Hütten-

werke. Nach dem plötzlichen Tode *Göttings* im Jahre 1809 übernahm *Döbereiner* seine Nachfolge.

Ab 1819 wurden zusätzliche Vorlesungen über pharmazeutische Chemie von einem Assistenten *Döbereiners*, *Goebel*, gehalten. Diese fanden ursprünglich in der Universitätsapotheke statt bis 1825, als *Goebel* wiederum dank der Unterstützung *Goethes* ein zweites Pharmazeutisches Institut gründen konnte.

Somit gab es in Jena zwei sich ergänzende Institute, deren Studenten verpflichtet waren, Vorlesungen in beiden zu besuchen. Beide waren private Unternehmen, unterstanden jedoch der Gerichtsbarkeit der Philosophischen Fakultät der Universität Jena.

6.2. Die Situation in Basel

In Basel oblag die Apothekerausbildung ursprünglich der Aufsicht der Medizinischen Fakultät. Trotz einiger Bemühungen wie der von *Sebastian Sinckeler*^[9b], der sich schon 1536 für eine Verbesserung des Apothekerunterrichts einsetzte, wurden die Vorlesungen an der hiesigen Universität zwar nicht nur für Mediziner, aber in den allermeisten Fällen auch nur von Medizinern gehalten. Die allgegenwärtige Rivalität zwischen Arzt und Apotheker erscheint in voller Schärfe in folgendem Zitat aus dem Jahre 1606 *Jakob Zwingers*^[9c], Professor der Arzneilehre:

«... es sei höchste Zeit, dass nüchterne und gebildete Mediziner sich der Chemie annähmen, auch sollen die Ärzte die wichtigsten Arzneien selbst herstellen, den Chymikern und Apothekern sei nicht zu trauen».

Das Misstrauen gegenüber Apothekern veranlasste sogar die Medizinische Fakultät, als sie 1639 einen Fachmann mit einem Privatkurs über chemische Arzneimittel für Medizinstudenten beauftragte, statt eines hiesigen Apothekers einen fremden «Chymiatros» anzustellen^[6].

Im Hinblick auf diese ungünstigen Umstände haben viele Schweizer Pharmaziestudierende ihre weitere Ausbildung im Ausland – in Deutschland vor allem – absolviert.

Erst als in der zweiten Hälfte des 19. Jh. eine Reihe von nicht wie bisher kantonalen, sondern eidgenössischen Verordnungen erlassen wurde, als ein einheitlicher, 2semestriger akademischer Pharmazieunterricht und ein Prüfungsreglement eingeführt wurden, erhielt das Fach Pharmazie die Gleichstellung mit den anderen Universitätsfächern. Seine Dozenten wurden auch aus dem Apothekerstand berufen. Dennoch erhielt die Pharmazie ihre Selbständigkeit noch lange nicht, sie wurde teilweise in den Privatapotheken der Dozenten gelehrt.

Mit der Gründung 1916 der Pharmazeutischen Anstalt im Totengässlein als Bestandteil der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät wurde das bisher in Basel als Lektorat bestehende Fach in eine Professur umgewandelt^[9d].

7. Die Pharmazeutische Anstalt in Basel und die Gründung des Schweizerischen Pharmaziehistorischen Museums

7.1. Der Standort – Das Haus «zum vorderen Sessel»

Seit beinahe 700 Jahren ist die Geschichte der aus verschiedenen Häusern am Totengässlein 3 bestehenden Liegenschaft «zum vorderen Sessel» dokumentarisch belegt^[10]. Die bescheidenen Anfänge des Hinterhauses, in dem sich heute die Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel befindet, sind im Urkundenbuch der Stadt überliefert. Gegen Ende des 13. Jh. war dieser Hausteil als «Badstube unter den Krämern» bekannt und hatte seine eigene Wasserzufuhr, den «Goldbrunnen», den man noch jetzt im Innenhof der Liegenschaft sehen kann. Seine heutige Gestalt aber besitzt dieses Hauptgebäude seit dem späten 17. Jh., der Trakt mit der spätgotischen, gegenwärtig als Alchemistenlaboratorium eingerichteten Hauskapelle ist sogar ins 15. Jh. zu datieren. Das eigentliche Museumsgebäude ist ein späterer Anbau, welcher erst im Stile der gesamten Liegenschaft im späten 19. Jh. errichtet wurde.

Um 1480 wurde das Haus an *Johannes Amerbach* (1430–1513), einen aus Unterfranken stammenden und für seine theologischen und humanistischen Werke bekannten Drucker vermietet. *Amerbach*, der das Basler Bürgerrecht erlangt hatte, war der Stammvater einer Gelehrtenfamilie und Grossvater des noch berühmteren Juristen und Sammlers *Basilius Amerbach*, dessen Nachlass sich im Besitz des Basler Historischen Museums und des Kunstmuseums befindet. Daher war die Liegenschaft bereits eine Druckstätte, als sie 1507 von *Johannes Froben* (ca. 1460–1527), zweifellos dem bekanntesten Drucker (und Humanist) des Jahrhunderts, erworben wurde. Unter *Froben* fing die Glanzzeit des Hauses an, nicht nur als Druckerei, sondern auch als Treffpunkt führender humanistischer Gelehrter, die beinahe alle hier verkehrten. «Den angenehmsten Tempel der Musen», nannte *Erasmus von Rotterdam* diese Liegenschaft, in der er zwischen 1514 und 1516 als enger Freund *Frobens* seine erste Basler Wohnstätte nahm; hier durfte *Erasmus* mit Gleichgesinnten freundliche Beziehungen pflegen, hier wurden auch viele seiner Schriften gedruckt.

Neben den zahlreichen Gelehrten waren ebenfalls Künstler im Hause tätig. Nicht umsonst waren die Froben-Drucke wegen ihrer Zierleisten, ihrer Randzeichnungen, ihrer Titelfassungen, ihrer Signete und ihrer Buchstabenornamente berühmt; ausgeführt wurden sie von bekannten Illustratoren wie *Hans Holbein d.J.*, seinem Bruder *Ambrosius Holbein* und *Urs Graf* aus Solothurn. Ein anderer prominenter Gast in diesem Haus war der damals wie heute umstrittene Arzt und Iatrochemiker *Aureolus Theophrastus von Hohenheim*, *Paracelsus* genannt. *Paracelsus* besuchte *Froben* 1525

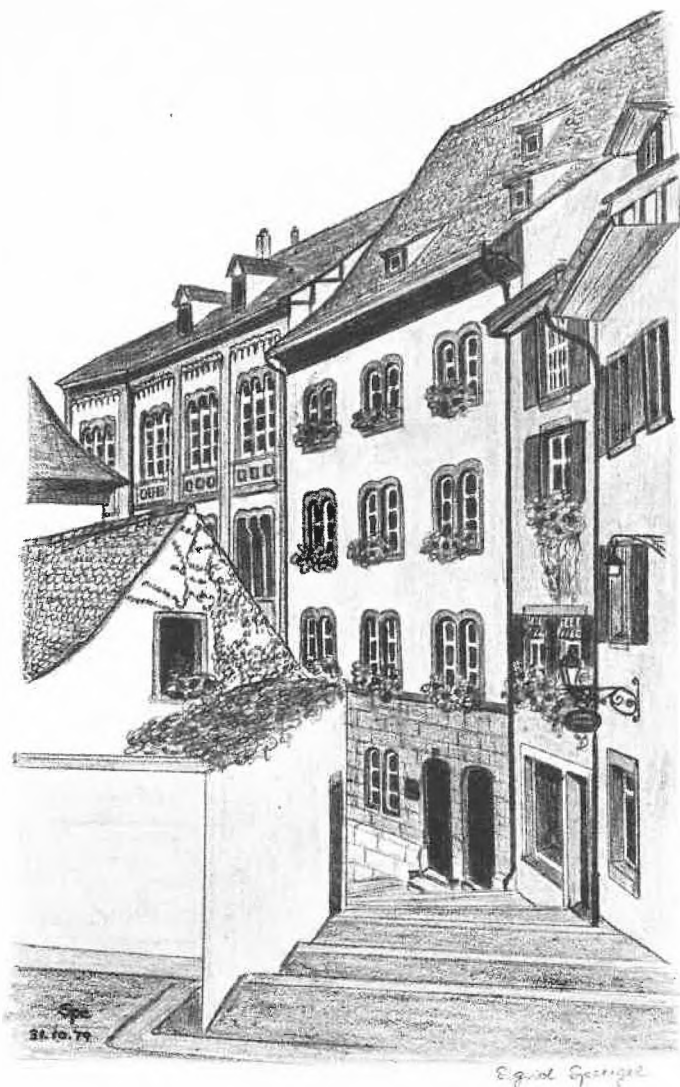


Fig. 5. Heutige Vorderansicht (Totengässlein 3) des Hauses «zum vorderen Sessel», Standort des Pharmazeutischen Instituts der Universität Basel und des Schweizerischen Pharmaziehistorischen Museums (Rötelzeichnung S. Spengel, Pharmazeutisches Institut Basel).

in seiner beruflichen Qualität und fungierte eine Zeitlang als Stadtarzt und Professor der Medizin. Sein Basler Aufenthalt lief jedoch nicht sehr friedlich ab und wurde von kurzer Dauer.

Die Glanzzeit des «vorderen Sessels» nahm mit dem Übergang der Liegenschaft in Privatbesitz Ende des 17. Jh. ein Ende. Nach mehrmaligem Besitzerwechsel wurde der Häuserkomplex im frühen 19. Jh. vom Staat übernommen. Es wurden hier eine Töchterschule, später eine Frauenarbeitschule eingerichtet. Erst im 20. Jh. fand die Pharmazeutische Anstalt hier eine Unterkunft.

Lange Zeit hatte Basel kein Institut für Pharmazie, obwohl bereits seit der zweiten Hälfte des 19. Jh. die akademische Ausbildung der Pharmazeuten durch eidgenössische Prüfungsordnungen reglementiert wurde (vgl. Abschnitt 6.2). Der Unterricht fand allgemein in den Hörsälen der Universität, die praktische Arbeit meistens in den Offizinen der dozierenden Apotheker statt. Ungenügende Einrichtungen und ein durch neue Prüfungsordnungen erweiterter Bildungsgang für die Studenten der Pharmazie waren massgebend für die Gleichberechtigung des Faches gegenüber anderen akademischen Disziplinen und für die Eröffnung der Pharmazeutischen Anstalt im Oktober 1917 in einem Teil des «vorderen Sessels». In späteren Jahren nahm die Anstalt die ganze Liegenschaft in Besitz.

Im Rahmen seiner Vorlesungen über Galenische Pharmazie gründete der Dozent *Josef Anton Häfliger* (1879–1954) im Jahre 1924 die Historische Abteilung der Anstalt. Diese aus seiner Privatsammlung und einer historischen Bibliothek bestehende Abteilung wurde im folgenden Jahre durch einen Schenkungsakt der Universität Basel vermacht. Basel besitzt somit die älteste Fachsammlung für die Geschichte der Pharmazie auf der ganzen Welt.

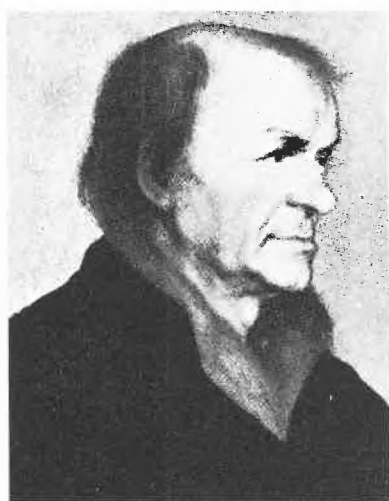


Fig. 6. Links: Johannes Froben, Kopie nach einem Gemälde von Hans Holbein d.J. um 1522/23 (Öffentliche Kunstsammlung Basel). – Rechts: Erasmus, Bronzemedaille von Quinten Massys, 1519 (Historisches Museum Basel).

7.2. Das Schweizerische Pharmaziehistorische Museum

Die Gründung des ersten pharmaziehistorischen Museums der Welt in Basel ist nicht auf einen Glücksfall zurückzuführen, sondern in Anbetracht des historischen Hintergrundes und der führenden Rolle der Stadt in der Geschichte und in der Entwicklung des europäischen Apothekenwesens, nicht zuletzt in Anbetracht der Standesgewissenhaftigkeit des Gründers, *Häfliger*, zu verstehen. In einer Zeit des grössten Umbruchs auf dem Gebiete der Pharmazie im allgemeinen, insbesondere aber auf dem Gebiete der modernen Arzneimittelforschung erkannte *Häfliger* die Notwendigkeit eines systematischen Sammelns und Aufbewahrens pharmazeutischer Altertümer; ihm ging es darum, anhand der Errungenschaften wie auch der Irrungen verstorbener Generationen ein besseres Verständnis der aktuellen Zielsetzungen durch Grundlagenforschung zu gewinnen.



Fig. 7. Titelseite eines Werkes von Paracelsus über Medizin, Wundbehandlung und Arznei (Bibliothek des Schweiz. Pharmaziehistorischen Museums, Basel).

Allgemeine Museen mit pharmaziegeschichtlichen Gegenständen, wie sie Häfliger^[10] in seiner 1931 herausgegebenen Publikation aufzählte, waren zu Beginn des Jahrhunderts zahlreich. Das Basler Museum jedoch wurde das erste Fachmuseum für Pharmazie-Historie und ist seit seiner Gründung ein Vorbild für die Entwicklung kleinerer wie grösserer Institutsammlungen – von denen es in den USA unzählige gibt^[11] – vor allem aber für die Gründung des berühmten, von der gesamten Apothekerschaft des Landes getragenen Deutschen Apotheken-Museums, das in der Nachkriegszeit eine würdige und stilvolle Unterkunft im Heidelberger Schloss gefunden hat.

Das noch lange vom Stifter betreute Museum zu Basel besteht heute aus 10 Ausstellungsräumen und vermittelt in vorbildlicher Weise einen Überblick über die Entwicklung des Apothekenwesens von den Anfängen bis zum Beginn der modernen Pharmazie. Es ist ein wertvolles Dokument der ehemaligen Reichhaltigkeit der Arzneikunde: Handwerkliche und praktische Aspekte kommen neben der literarisch-wissenschaftlichen Seite des Apothekerberufs zur Geltung, ohne die für die frühere Heilkunde so wichtigen Nebenströmungen wie Aberglaube und Mystizismus, Viersäftelehre und Signaturlehre ausser acht zu lassen.

Im Gegensatz zum Deutschen Apotheken-Museum, das als geschlossene Einheit besteht und auch ausstellungstechnisch keinen Anspruch auf einen entwicklungsgeschichtlichen Charakter erhebt, wurde die Schweizer Sammlung auf Wunsch des Gründers didaktisch aufgebaut und erweitert. Im Sinne Häfligers und damit die Sammlung ihre Aufgabe erfüllt, muss heute schon in Richtung einer bis zur Gegenwart reichenden Weiterentwicklung geplant werden.

7.3. Womit lässt sich heute die Bedeutung des Museums begründen?

Die Problematik und die Zielsetzung der Allgemeinen Geschichte, von der auch die Pharmaziegeschichte einen Teil bildet, ist nicht mehr wie früher ein Anliegen des universalen Bildungstrebens des Humanismus; neben der Spezialforschung, einer Vorarbeit, die in jedem Fach unentbehrlich ist, zielt sie nach einer Synthese historischer Komplexe, die die Beziehungen der Vergangenheit zur Gegenwart und der Gegenwart zur Zukunft deutlich machen. Die Allgemeine Geschichte muss aus der Fülle des historischen Stoffs die Ursachen und Wirkungen im Rahmen des Gesamtgeschehens bewerten und die Triebkräfte hinter den Ereignissen zu deuten versu-

chen. Die gleichen Ziele gelten für die Geschichte der Naturwissenschaften, und die zu erreichen ermöglicht nur das Studium der Nachbargebiete.

Die früheren Apotheker haben sich zwangenermassen wohl auch mit dem Studium verschiedener Nebenfächer beschäftigt, und zwar nicht nur auf dem Gebiet der Naturwissenschaften, sondern auch auf dem Gebiet der Geisteswissenschaften. Dies erleichterte der damals begrenzte Stand des Wissens, der somit den Polyhistorismus begünstigte. Das Universalwissen zur Zeit der Renaissance oder noch zur Zeit der Aufklärung ist heutzutage durch den gewaltigen Aufschwung vor allem der Naturwissenschaften unwiederholbar. Aber gerade die Vielfalt der Pharmaziegeschichte zwingt uns, den Kreis der Hilfswissenschaften weit zu fassen, aus den Naturwissenschaften wie aus den Geisteswissenschaften, um die Teilgebiete heranzuziehen, welche einen bestimmten historischen Komplex in seiner Gesamtheit darzustellen vermögen.

Moderne Studienwege, vor allem auf dem Gebiet der Medizin und der Pharma-

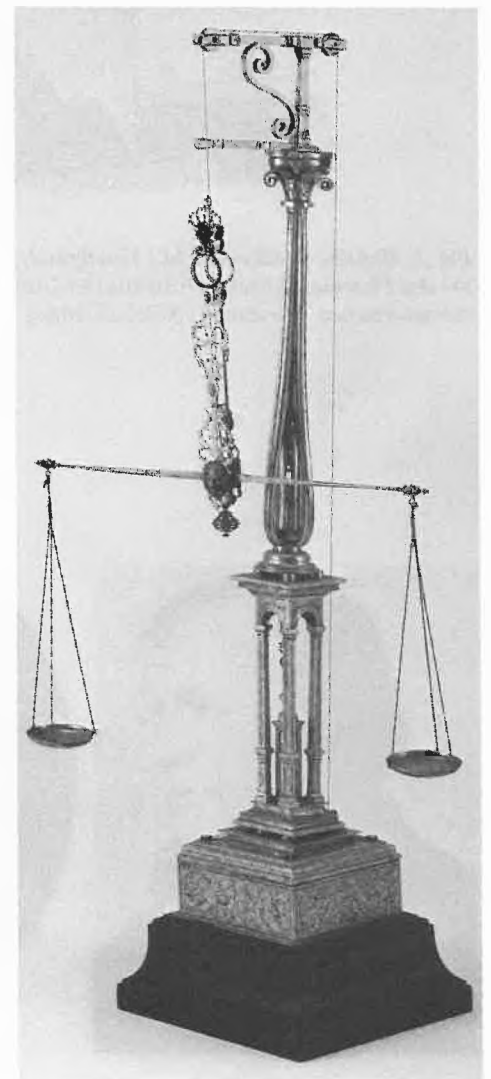


Fig. 8. Apothekerwaage, Bronze, vergoldet, Augsburger Arbeit des 16. Jh. (Schweiz. Pharmaziehistorisches Museum, Basel).



Fig. 9. Nürnberger Pappmikroskop, gebaut um 1750 (Schweiz. Pharmaziehistorisches Museum, Basel).

zie vernachlässigen mehr denn je historische Aspekte^[12,13]. Auf dem Arzneimittel-sektor wurden zwar bahnbrechende Entdeckungen in besonderer Dichte während der drei letzten Generationen gemacht, allzu leicht wird aber übersehen, wieviele Gedanken der modernen Wissenschaft auf viel früheren Beobachtungen beruhen und dass Erfindungen erst dann reifen können, wenn etwelche Vorbedingungen erfüllt sind. Diesen Vorbedingungen nachzuspüren, ist Aufgabe der Geschichtsforschung. Jede Wissenschaftsdisziplin, auch eine naturwissenschaftliche, muss sich ein geisteswissenschaftliches Leitbild schaffen (Karl Jaspers). So kann in manchem Falle die Kenntnis des historischen Hintergrundes als Leitbild dem modernen Naturwissenschaftler neue Wertmaßstäbe verleihen und ihm ein besseres Verständnis der Gegenwart ermöglichen. Was leider oft als altmodischer Konservatismus verpönt wird, möge im Gegenteil zu einer Bereicherung des gesamten Gedankenguts führen.

Empirismus und Volksmedizin haben seit jeher wertvolle Erkenntnisse auf dem Gebiet der Arzneiwissenschaft beigebracht, z.B. die Kenntnis von den Giften, die zwar erst später in den Arzneimittel-

schatz aufgenommen wurden; seit eh und je aber im magisch-kultischen Bereich bekannt waren. Die «folia digitalis», deren Wirkung vom englischen Arzt Withering entdeckt wurde, gehörte seit dem Ende des 18. Jh. zum Arzneischatz; aber in der englischen Volksmedizin war die Pflanze bereits zu Beginn des Mittelalters, wenn nicht früher, ein wichtiger Bestandteil der materia medica.

Viele Arzneimittelgruppen wie die Vitamine, die Hormone, die Antibiotika etc. sind typische Entdeckungen unseres Zeitalters. Solche Fortschritte sind der modernen Chemie zu verdanken, sie hat im Dienste der jüngeren Medizin sich zu einem immensen Forschungskomplex ausgeweitet und durch die enge Zusammenarbeit zwischen Wissenschaft, Industrie und Technik die Entwicklung der industriellen Produktion ermöglicht. Diese Entwicklung birgt trotz anerkannter Erfolge und enormer Erweiterung des Arzneimittelangebots die Gefahr, dass durch das dadurch erforderliche Spezialistentum das Beurteilungsvermögen eines Individuums weit überfordert wird. Die Beschäftigung mit speziellen

Forschungsproblemen ist notwendig, kann jedoch, genau wie in der Allgemeinen Geschichte, zum Verlust des Überblicks führen und zum Verlust der Erkenntnis, dass Medizin und Pharmazie innig mit der Menschheitsgeschichte verbunden und daher auch in ihrem Wesen ethische Berufe sind.

8. Zukunftsperspektiven des Museums

Der vorliegende Bericht kann nur unvollständig sein. Beiträge von vielen Gelehrten haben Basel zum Wohle und Ruhme gereicht, deren Namen die Liste der grossen Humanisten und Gelehrten, welche im Hause «zum vorderen Sessel» ein- und ausgegangen sind, würdig fortsetzen. Hingewiesen sei auf die stolze Zahl von Nobelpreisträgern, die heute in Basel wirken oder in neuerer Zeit gewirkt haben. So erhielt auch Professor Tadeus Reichstein, früherer Vorsteher des Pharmazeutischen Instituts, im Jahre 1950 den Nobelpreis für Medizin in Anerkennung seiner



T. Reichstein

1938–1948

J. von Euw

Fig. 10. Prof. Dr. T. Reichstein; Nobelpreisträger 1950, Vorsteher des Pharmazeutischen Instituts der Universität Basel in den Jahren 1938–1950, zusammen mit seinem Mitarbeiter Dr. h. c. J. von Euw (Photo: Pharmazeutisches Institut der Universität Basel).

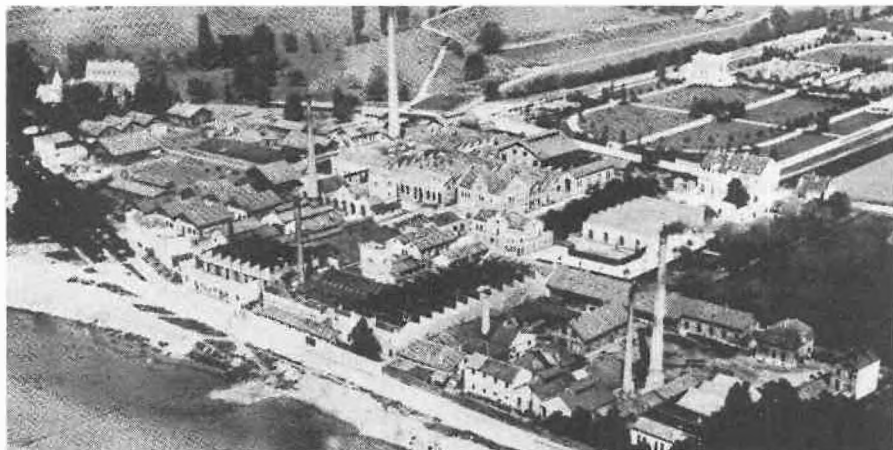


Fig. 11. Die Ciba um 1893, Ballonaufnahme von E. Spelterin (Archiv Häfliger, Basel) ^[14].



Fig. 12. Die Geigysche Extraktfabrik beim alten Badischen Bahnhof um 1900 ^[15].

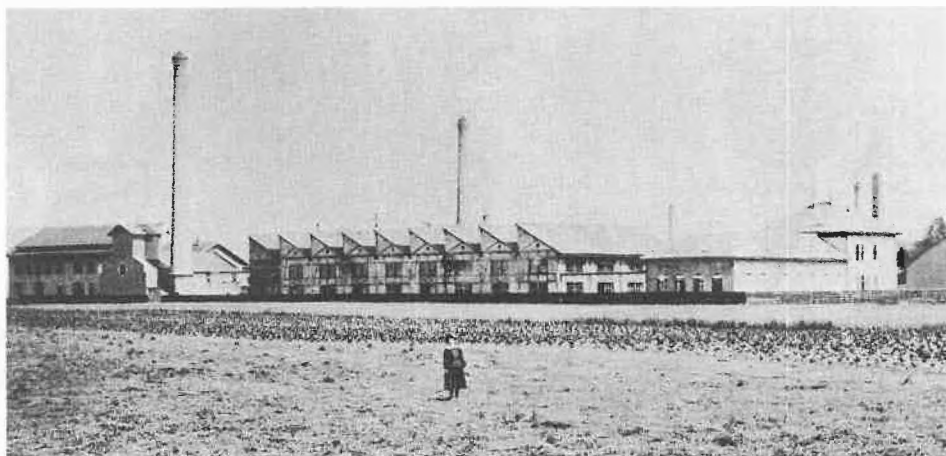


Fig. 13. Sandoz-Werke in Basel, 1886 ^[15].

Leistungen bei der Erforschung der Nebennierenrindenhormone. Mit seiner 1933 entwickelten Methode zur Synthese von Vitamin C steht er in der Tradition der Pioniere, die Basels Geschichte der Pharmazie geprägt haben. Mit der zusätzlichen Übernahme der Leitung des Instituts für Organische Chemie im Jahre 1946 durch Reichstein wird ein weiteres Mal der transdisziplinäre Charakter der Pharmazie dokumentiert.

Der vorliegende Bericht berücksichtigt

auch nicht die Geschichte der Entwicklung der pharmazeutisch-chemischen Industrie in Basel. Leider hört die Ausstellung im Schweizerischen Pharmaziehistorischen Museum mit dem Stand des Wissens im 19. Jh., also in der vorindustriellen Zeit auf. Zwar befinden sich in der Sammlung einzelne Exponate aus dem frühen 20. Jh., sogar aus der jüngsten Vergangenheit: Instrumente und Apparate aus dem Pharmazeutischen Institut, Obsoletes, von der Industrie gestiftet, und nicht zuletzt «Al-

tertümer» aus diversen Basler und Schweizer Offizinen. Mit anderen Worten: Ein Wohlwollen für das Museum ist von verschiedenen Seiten deutlich zu spüren. Nur genügt allein dieses Wohlwollen nicht. Alle diese Gegenstände im Besitz des Museums können höchstens sorgfältig gelagert werden, für ihre «Erarbeitung» und Ausstellung fehlen sowohl die Räumlichkeiten als auch die finanziellen Mittel.

Wenn wir aber, wie es sich gehört, der Pionierleistung Häfligers Ehre erweisen wollen, muss diese Sammlung im historisch-didaktischen Sinne weiterwachsen, um ihrer Aufgabe gerecht zu werden. Ein stilles Dasein, wie es dieses Museum seit Jahren führt, von wenigen, meist ausländischen Interessenten besucht, entspricht nicht dem Wert der Sammlung. Wenn ein junges Land wie die USA sich bemüht, Sammlungen – auch kleinere – an seinen Pharmazieschulen anzulegen, ohne Scheu vor den damit verbundenen Schwierigkeiten, dürfen wir in Basel es uns dann leisten, als Besitzer einer so bedeutenden Sammlung, diese in Vergessenheit geraten zu lassen?

Gerade in der Pharmaziestadt Basel wäre es wichtig, auch die Geschichte der industriellen Pharmazie und die Entwicklungsbahn der modernen Heilmittel zu dokumentieren – wohl kaum in ihrer Gesamtheit, aber doch anhand weniger grundlegender Beispiele. Neben einer schriftlichen Dokumentation in Form von Zeittafeln und Tabellen wäre es durchaus möglich, vielleicht sogar mit Wechselausstellungen, Meilensteine der modernen Forschungsrichtungen zu präsentieren.

In der ganzen Welt verknüpft sich der Name Basel mit der chemisch-pharmazeutischen Industrie. Basel ist das Zentrum der Pharmakonzerne, die sich zu internationalen Unternehmen und wichtigen Faktoren der Weltökonomie entwickelt haben. Stadt und Regio leben mit und von der Chemie. Vielen Baslern und Schweizern ist das Pharmaziehistorische Museum zu Basel kein Begriff. Dies ist einer der Gründe, warum mittels Videobeitrag zur geplanten Serie «Sehenswertes in Basel» das Pharmaziehistorische Museum einem weiteren Publikum bekannt gemacht werden soll ^[16].

Geschichtsforschung bedeutet keineswegs grenzenlose Bewunderung der Vergangenheit. Geschichtsforschung ist selten ganz objektiv, da sie oft keine absolute Wahrheit wiedergibt, sondern subjektive Ansichten widerspiegelt. Die Suche nach einer absoluten Wahrheit ist in der Geschichte der Naturwissenschaften weniger fiktiv, wenn zwei Aspekte berücksichtigt werden: einerseits die Erforschung wissenschaftlich nachweisbarer Einzeltatsachen, eine Spezialforschung, die durch die anschwellende Fülle des Stoffs wesentlich bedingt ist, und andererseits die Interpretation der Einzelprobleme im Lichte der Zeit- und Ideengeschichte, eine Voraussetzung für die Erfassung historischer Komplexe, zur Bildung von Theorien über Wesen, Sinngehalt und Zusammenhang geschichtlicher Erscheinungen.

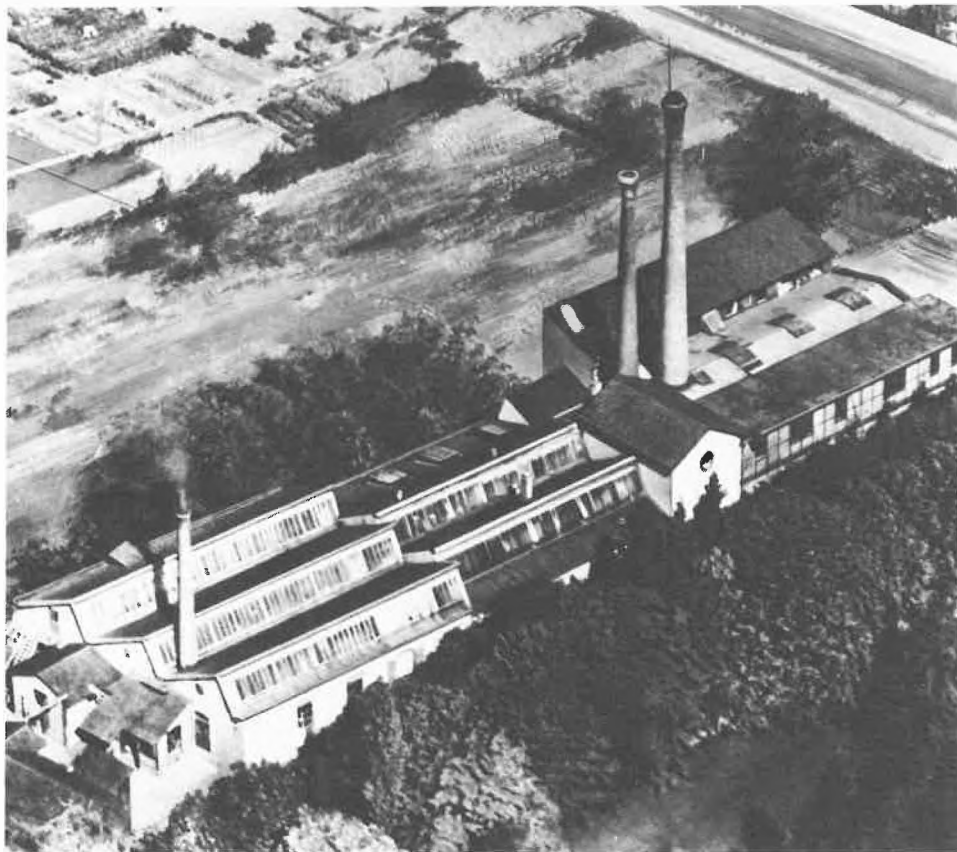


Fig. 14. Im Frühjahr 1890 nahmen die Inhaber der Drogerie Bohny, Holliger & Cie. ein Laboratorium für pharmazeutische Produkte an der oberen Grenzacherstrasse in Betrieb. Dieses Gebäude wurde die erste Fabrikationsanlage der am 1. Oktober 1896 gegründeten Kommanditgesellschaft Fritz Hoffmann-La Roche. Anfangs beschäftigte Roche neunzehn Arbeiter und Angestellte im Wochenlohn, fünf Angestellte erhielten ein Monatsgehalt.

Die Bedeutung der Pharmaziegeschichte lässt sich mit einem Zitat Alexander Tschirchs zusammenfassen: «Nur der, welcher die Vergangenheit kennt, kann die Gegenwart verstehen und hört den Schritt in die Zukunft hinein»^[17].

Eingegangen am 14. Mai 1987 [FR 39]

- [1] G. Urdang: *Wesen und Bedeutung der Geschichte der Pharmazie*, Springer, Berlin (1927).
 [2] P. Diepgen: *Geschichte der Medizin*, Vol. I (*Altertum*), de Gruyter, Berlin, 2. Aufl. (1923).
 [3] L. Mez-Mangold: *Aus der Geschichte des Medikaments*, Editiones Roche, Basel, 2. Aufl. (1972).

- [4] a) A. Adlung: *Die ältesten deutschen Apothekerordnungen – eine vergleichende Zusammenstellung*, Nemayer, Mittenwald (1931); b) J. A. Häfliger, «Das Apothekerwesen Basels», *Basler Z. Geschichte Altertumskunde* 36/37 (1937/38) 159 und zit. Lit.; c) J. A. Häfliger «Die mittelalterlichen Apothekerverordnungen Basels», *Pharm. Acta Helv.* 7–10 (1927); d) W. Zimmermann, «Aus der Apothekergeschichte Basels», *Suedtsch. Apoth. Ztg.* (1927) 69.
 [5] a) J. A. Häfliger, *Basler Z. Geschichte Altertumskunde* 36/37 (1937/38) 74; b) G. W. Schwarz: *Zur Entwicklung des Apothekerberufes und der Ausbildung des Apothekers vom Mittelalter bis zur Gegenwart*, Universitätsverlag, Frankfurt am Main (1976).
 [6] A. Burckhardt: *Geschichte der medizinischen Fakultät zu Basel 1460–1900*, Reinhardt, Basel (1917).

- [7] E. W. Martius: *Erinnerungen aus meinem 90jährigen Leben*, Voss, Leipzig (1847), p. 20.
 [8] L. Dulieu: *La Médecine à Montpellier*, Tome II (*La Renaissance*), Les Presses Universelles, Avignon (1979), p. 265.
 [9] a) J. A. Häfliger, *Basler Z. Geschichte Altertumskunde* 36/37 (1937/38) 101; b) *ibid.* p. 93; c) *ibid.* p. 97; d) *ibid.* p. 87.
 [10] J. A. Häfliger: *Pharmazeutische Altertumskunde und die Schweizerische Sammlung für Historisches Apothekerwesen an der Universität Basel*, Buchdruckerei zur Alten Universität, Zürich (1931).
 [11] S. K. Hamarneh, E. W. Stieb: *Pharmacy Museums and Historical Collections on Public View in the United States and Canada*, Madison WI (1981).
 [12] H. Haas, «Ursprung, Geschichte und Idee der Arzneimittelkunde», in: *Pharmakologie und Toxikologie*, Vol. 1, Bibliographisches Institut, Mannheim (1981).
 [13] J. Passmore, «Why Philosophy of Science?», E. Mendelsohn, «Knowledge and Power in Science Studies», A. Musgrave, «Facts and Values in Science Studies», alle drei in R. W. Home (Ed.): *Science under Scrutiny. The Place of History and Philosophy of Science*, Vol. 3, Reidel, Dordrecht (1983).
 [14] P. Erni: *Die Basler Heirat, Geschichte der Fusion Ciba-Geigy*, Buchverlag der Neuen Zürcher Zeitung, Zürich (1979).
 [15] P. Bousset, H. Bonnemain, F. J. Bové: *Geschichte der Pharmazie und der Pharmazeutischen Industrie*, Asklepios Press, Paris/Lausanne (1983).
 [16] M. Weiser, C. Reppmann: *Das Schweizerische Pharmaziehistorische Museum im Haus zum vorderen Sessel zu Basel*, Videoproduktion, Basel (1987).
 [17] Rede Alexander Tschirchs gelegentlich der Entgegennahme der Hanbury Medal in der Great Hall der Pharmaceutical Society am Bloomsbury Square in London am 29. 9. 1909, gedruckt in: *Vorträge und Reden von A. Tschirch*, Borntraeger, Leipzig (1915), p. 514.
 [18] H. Fehr: *3mal 25 Jahre, Fragmente aus der Roche-Geschichte*, Basel (1971).
 [19] P. Boerner: *Goethe, Rowohlts Monographien* nm 100, 177.–183. Tausend, Hamburg (1986).

Allgemeine Bibliographie (nicht im Text zitiert):
 A. Adlung, G. Urdang: *Grundriss der Geschichte der deutschen Pharmazie*, Springer, Berlin (1935); J. Berendes: *Das Apothekenwesen. Seine Entstehung und geschichtliche Entwicklung bis zum XX. Jahrhundert*, Enke, Stuttgart (1907); M. Bouvet: *Histoire de la pharmacie en France des origines à nos jours*, Edition Occitania, Paris (1937); R. W. Home (Ed.): *Science under Scrutiny*, Australasian Studies in History and Philosophy of Science, Vol. 3, Reidel, Dordrecht (1983); E. Kremers, G. Urdang: *History of Pharmacy, a Guide and a Survey*, Lippincott, Philadelphia (1940); C. H. La Wall: *4000 Years of Pharmacy, an Outline of the History of Pharmacy and the Allied Sciences*, Lippincott, Philadelphia (1927); H. Rordorf: *Das schweizerische Apotheker-Studium vor 50 Jahren (1883–1888) & Apotheker Crusius und seine Getreuen*, Schultze, Magdeburg (1911); A. Tschirch: *Erlebtes und Erstrebtes. Lebenserinnerungen*, Cohen, Bonn (1921).

Wieviel Wissenschaft braucht die Pharmazie? **

Heidi Wunderli-Allenspach*

Die Pharmazie als Wissenschaft befindet sich im Umbruch. Auf den Gebieten der Analytik und Galenik sind grosse Fortschritte zu verzeichnen. Gentechnik und Zellbiologie eröffnen ungeahnte Möglichkeiten. Wie soll und kann die Ausbildung der Pharmazeuten diesen neuesten Entwicklungen Rechnung tragen? Ist die Pharmazie als Wissenschaft in Zukunft eine Sache der Mediziner und Naturwissenschaftler?

1. Das Dilemma der Aus- und Fortbildung für Pharmazeuten

Was für eine Ausbildung braucht der zukünftige Apotheker? Vom akademisch gebildeten Hersteller von Arzneimitteln hat sich der Apotheker zum «akademisch geschulten Verkäufer von Fertigprodukten» entwickelt. Er begegnet heute in seinem Beruf vermehrt Anforderungen aus Wirtschaft, Recht und Ethik. Sollen also diese Disziplinen neue Schwerpunkte bilden im Studienplan? Und wie steht es dann mit der pharmazeutischen Fachausbildung? Was und wieviel davon braucht der Student für seine zukünftige Tätigkeit noch?

Das Dilemma der heutigen Apothekerausbildung ist offenkundig: die Diskrepanz zwischen den Anforderungen für Forschung und Entwicklung und denjenigen für die Offizin, d. h. die Tätigkeit in der Apotheke, ist gross, und zusätzlich besteht unter den Apothekern eine Verunsicherung in bezug auf das Berufsbild des Offizinapothekers. Während es in Forschung und Entwicklung hauptsächlich darum geht, Probleme zu analysieren, Lösungen zu suchen und sich an neue Erkenntnisse anzupassen, sieht der Schweizerische Apothekerverein (SAV) die Prioritäten für die Offizin wie folgt: Aneignung, Aufbereitung und Weitergabe von Arzneimittelwissen.

Bis jetzt gibt es nur einen einheitlichen Studiengang für Pharmazie an unseren Hochschulen. Die Spezialisierung zum Offizin-, Spital-, Industrie- oder Amtsapotheker erfolgt weitgehend durch die spätere Tätigkeit auf eigene Initiative. Im Beruf stellen Offizinapotheker mit mehr als 90% die Hauptgruppe. Nur ca. 10% der diplomierten Apotheker machen eine Dissertation.

2. Was ist Wissenschaft?

Was braucht nun aber das Gebiet der Pharmazie wirklich als wissenschaftliche Basis?

Unter Wissenschaft verstehen wir die Gesamtheit der Erkenntnisse auf einzelnen Gebieten, ihre kontrollierte Vermehrung, Darstellung und Begründung; an der Hochschule gehen wissenschaftliche Forschung und Lehre Hand in Hand. Die Dynamik ist eine wichtige Komponente dieser Definition. Eine Wissenschaft ist immer in Entwicklung. Die Pharmazie macht hier keine Ausnahme.

3. Vom Extrakt zum synthetischen Wirkstoff

Die Medikamente im letzten Jahrhundert waren vor allem Extrakte von Naturstoffen, welche von den einzelnen Apothekern nach Geheimrezepten hergestellt wurden. Mit der Gründung von pharmazeutischen Firmen erhielt die Kunst der Arzneistoffherstellung eine neue Dimension. Durch chemische Modifikation von Naturstoffen konnten bedeutende Verbesserungen in der *Wirksamkeit und/oder Ver-*



Heidi Wunderli-Allenspach: Geboren 1947 in Niederuzwil SG. Nach der Maturität Typus B an der Kantonsschule St. Gallen studierte sie an der ETH Zürich Naturwissenschaften, Richtung Biologie (Diplomarbeit in Entomologie/Elektronenmikroskopie). Nach Assistententätigkeit am Hirnforschungsinstitut der Universität Zürich sowie einem Postgraduate-Kurs in experimenteller Medizin und Biologie in Zürich dissertierte sie an der Abteilung für Mikrobiologie des Biozentrums der Universität Basel und promovierte 1975 in Mikrobiologie als Dr. phil. II (Dissertationsthema: Elektronenmikroskopische und biochemische Untersuchungen über die Reifung eines Bakterienvirus in E. coli). 1976-1978 Postdoc-Aufenthalt am Duke University Medical Center in Durham NC (USA) mit Arbeiten über den Vergleich von Tumor- und Normalgewebe (morphologische und immunocytochemische Untersuchungen). Von 1978 bis 1981 arbeitete Frau Wunderli am Schweizerischen Institut für Experimentelle Krebsforschung (ISREC) in Lausanne (Thema: Strukturelle Organisation von eukaryotischem Chromatin während der Interphase und Metaphase). 1981 wechselte sie ans Institut für Immunologie und Virologie der Universität Zürich, wo sie Virus-Zell-Interaktionen am Beispiel von Influenza- und Parainfluenzaviren erforschte. Im Januar 1985 kehrte sie als Oberassistentin am Pharmazeutischen Institut (Abteilung Physikalische Pharmazie) an die ETH Zürich zurück. Am 1. Oktober 1986 wurde sie zur Assistenzprofessorin für Biopharmazie gewählt.

träglichkeit von Präparaten erzielt werden. Klassisches Beispiel für eine solche Modifikation ist die Acetylsalicylsäure, welche unter dem Namen Aspirin seit 90 Jahren auf dem Markt ist (Fig. 1).

Während für die Galenik, d. h. die Entwicklung von Darreichungsformen wie Tabletten, Zäpfchen etc., der Pharmazeut zuständig blieb, nahm der Chemiker bei der Entwicklung und Produktion von neuen Arzneistoffen eine immer wichtigere Stellung ein. Sowohl die Synthese als auch die Analyse von Stoffen machten gewaltige Fortschritte. Bis lange nach dem Zweiten Weltkrieg herrschte eine grosse Euphorie. Die durchschnittliche Lebenserwartung stieg stetig, und man glaubte, dass durch Synthese des «richtigen» Wirkstoffs fast alle Gesundheitsprobleme lösbar würden. Die «Hitparade» wurde angeführt von den Antibiotika. Mit dem ersten Vertreter dieser Stoffklasse, dem Penicillin, wurden sensationelle Erfolge bei der Behandlung bakterieller Infekte möglich. Eine weitere wichtige Stoffklasse, die Psychopharmaka, revolutionierte die Psychiatrie. Sie wurden synthetisch produziert, zuerst das Chlorpromazin in den fünfziger Jahren und anfangs der sechziger Jahre das Valium.

* Korrespondenz: Prof. Dr. H. Wunderli-Allenspach
Pharmazeutisches Institut
Eidgenössische Technische Hochschule Zürich
ETH-Zentrum, Clausiusstrasse 25
CH-8092 Zürich

** Gekürzte Fassung der Einführungsvorlesung im Auditorium Maximum der ETH Zürich am 15. Juni 1987.

4. Gratwanderung

Die rasche Zunahme der Zahl von Arzneistoffen und der dadurch gesteigerte Arzneimittelkonsum rückten einen gern verdrängten Aspekt der medikamentösen Therapie wieder in den Vordergrund: Jede Behandlung ist eine Gratwanderung zwischen heilender Wirkung und unerwünschtem Nebeneffekt.

Neu ist diese Erkenntnis eigentlich nicht. Paracelsus hatte schon im 16. Jahrhundert erkannt, dass alle Stoffe Gift sind; und dass allein die Dosis macht, dass ein Stoff kein Gift ist. In der Renaissance wurde die Kunst der «gezielten Überdosierung» (= Vergiftung) gepflegt. Die Familie Borgia gelangte darin zu zweifelhaftem Ruhme.

Der eigentliche Schock, der das Problem der Nebenwirkungen ins Bewusstsein zerrte, kam anfangs der sechziger Jahre, als Mütter, welche während der Schwangerschaft das Schlafmittel Thalidomid benutzt hatten, Kinder mit schwersten Missbildungen zur Welt brachten. Dieses Medikament war aufgrund der damals verlangten toxikologischen und klinischen Tests ordnungsgemäss registriert worden.

Die Anforderungen an eine medikamentöse Therapie wurden in der Folge strenger. Die «Wissenschaft rund um den Arzneistoff» trat somit in eine neue Entwicklungsphase ein. Merkmal dieser neuen Phase: Entstehung und Ausbau einer Reihe von «Hilfswissenschaften», von denen einige sehr rasch zu Hauptgebieten wurden, z. B. Toxikologie, medizinische Mikrobiologie, klinische Chemie.

5. Der menschliche Körper als «Black Box»

Im Laufe der Zeit wurde realisiert, dass der Arzneistoff bei weitem nicht die einzige Unbekannte bei einer medikamentösen Therapie ist: Der menschliche Körper selbst ist eine geheimnisvolle «Black Box».

Es gibt zwei Disziplinen, welche besonders zur «Aufhellung» beigetragen haben und noch vieles beitragen werden: die Pharmakologie (speziell die Pharmakodynamik) und die Biopharmazie. Während sich die Pharmakologie mit der Wirkung des Arzneistoffs auf den Körper befasst, erforscht die Biopharmazie – speziell die Pharmakokinetik – die Wirkung des Körpers auf den Arzneistoff. Die Biopharmazie ist als selbständige Disziplin relativ jung. Eine einheitliche Definition des Begriffs Biopharmazie konnte sich bisher nicht durchsetzen; je nach Blickwinkel werden andere Schwerpunkte gesetzt. Sicher ist, dass sie ein wichtiges Bindeglied darstellt zwischen Pharmazeutischer Technologie (Galenik) und Pharmakologie. Ein Hauptaspekt: Die Biopharmazie beschäftigt sich mit der Abhängigkeit der Aufnahme, Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung von den physikalisch-chemischen Eigenschaften von Wirkstoffen und Arzneiformen. Wichtigste Hilfswis-

Warnung.

Angeichts verschiedener in der letzten Zeit gerichtlich abgeurteilter Fälle sehen wir uns im Interesse der Apotheker veranlasst, vor der

Substituierung unseres **Aspirins** durch Ersatzpräparate hiermit öffentlich zu warnen.

Wir werden gegen jeden Apotheker unnachsichtlich mit Strafanzeige vorgehen, der unsere Rechte durch Abgabe von Ersatzpräparaten anstelle der verlangten Originalpräparate verletzt.

Farbenfabriken vorm. Friedr. Bayer & Co.,
Elberfeld und Leverkusen a. Rh.

Fig. 1. Dass mit dem Einsetzen der industriellen Produktion auch schon die Probleme der Nachahmerprodukte auftauchten, kann mit diesem Inserat aus dem Jahr 1911 belegt werden.

senschaft ist dabei die Pharmakokinetik, welche die Zeitabhängigkeit der Konzentrationsänderungen der Arzneistoffe im Organismus untersucht.

Wichtige Fragen können anhand von pharmakokinetischen Parametern beantwortet werden. Zum Beispiel: Wie lange bleibt ein Medikament im Körper? Was passiert bei einer bestimmten Therapie, wenn die Nieren nicht mehr richtig funktionieren? Sind Nebenwirkungen durch Interaktionen zu erwarten, wenn mehr als ein Arzneistoff verwendet werden muss?

Die Biopharmazie ist als selbständige Disziplin relativ jung. Die grundlegenden theoretischen und experimentellen Arbeiten auf dem Gebiet der Pharmakokinetik stammen aus den fünfziger Jahren. Erst seit kurzem erscheinen pharmakokinetische Parameter von Arzneistoffen auch im «Compendium», dem Nachschlagewerk für Mediziner und Pharmazeuten. Ihre Bedeutung für die Praxis wird mehr und mehr erkannt.

Betrachtet man die Entwicklung der Pharmazie in den letzten Jahrzehnten zusammenfassend, so stellt man fest, dass dieser Abschnitt der Geschichte der Pharmazie mehr durch Naturwissenschaftler und Mediziner als durch Pharmazeuten geprägt ist.

6. Verminderung des Risikos

Wie kann man sich die zukünftige Forschung und Entwicklung in der Pharmazie vorstellen? Ein zentrales Anliegen ist die Forderung nach einer weiteren Verminderung des Risikos, d. h. die Forderung nach effizienteren, spezifischeren Therapien. Einerseits sind viele der wirksamen Mittel gegen Krebs sehr toxisch auch gegenüber

«normalen» Zellen. Bei einer konventionellen Applikation wird der Körper mit dem Arzneistoff überschwemmt, was zu schweren Nebenwirkungen führen kann. Erst wenn es gelingt, solche Stoffe zu verpacken und gezielt an den Wirkort zu bringen, ist an eine effiziente Behandlung zu denken. Andererseits handelt es sich bei vielen Erkrankungen um eigentliche Mangelerscheinungen, bei denen ein Stoff, sei es ein Enzym oder ein Hormon, nicht oder nur in ungenügender Menge gebildet wird (Beispiel: Diabetes, Wachstumsstörungen). Wenn es gelingt, körpereigene oder ähnliche Stoffe in physiologischen Konzentrationen therapeutisch einzusetzen, kann eine solche Krankheit erfolgreich bekämpft werden.

Es sind vor allem zwei Disziplinen, welche in letzter Zeit dazu beigetragen haben, die eben erwähnten Beispiele aus dem Bereich der Utopie in jenen des Möglichen zu rücken: die Gentechnologie und die Zellbiologie.

7. Neue Perspektiven durch Gentechnologie

Es gibt schon heute einige wichtige körpereigene Stoffe, die gentechnisch hergestellt erstmals in grösseren Mengen zur Verfügung stehen, z. B. Insulin, Wachstumshormon, Gerinnungsfaktoren, Lymphokine (Interferone), Enzyme und Impfstoffe (Hepatitis B). Zur Zeit beträgt der Anteil solcher Stoffe am Pharmamarkt weniger als 1%. Die Prognosen liegen jedoch für 1990 bei 3–5% und für das Jahr 2000 bei 20–30%.

Es bestehen Chancen, dass die Pharmazie durch die Gentechnik in ähnlicher Weise revolutioniert wird wie seinerzeit

durch die Herstellung von synthetischen Wirkstoffen. Diese Entwicklung ist auch für die Galenik eine Herausforderung, da die Verwendung körpereigener und ähnlicher Stoffe völlig neue Darreichungsformen bedingt.

8. Lernen, die körper- und zelleigenen Mechanismen zu benutzen

Immer mehr wird erkannt, dass eine effiziente Therapie nicht nur vom Wirkstoff abhängig ist, sondern auch davon, auf welche Weise dieser an den Wirkort gelangt, d. h. von den Transportwegen und -mitteln.

Wie gelangen Aufbaustoffe und andere Moleküle sowie Komplexe natürlicherweise in die Zellen?

Eine Materialaufnahme kann direkt durch Diffusion durch die Zellmembran erfolgen. Eine andere Möglichkeit ist die Aufnahme von Stoffen durch Transportproteine. Eine weitere Variante kommt dadurch zustande, dass die Zellmembran ein dynamisches Gebilde ist. Laufend werden Vesikel von der Membran abgeschnürt und ins Zellinnere disloziert; andere Vesikel gelangen wieder an die Zellwand, wo sie mit der Membran fusionieren. Dieser Membran-«Shuttle» wird für den Transport von Material von aussen ins Zellinnere sowie aus der Zelle an die Oberfläche benutzt. Es gibt auch Möglichkeiten für eine gezielte Aufnahme von Stoffen: Durch Bindung eines Moleküls oder Komplexes an einen spezifischen Rezeptor wird eine selektive Aufnahme eingeleitet; ein solcher Molekül-Rezeptor-Komplex wird ebenfalls über Vesikelbildung ins Zellinnere befördert. Beispiele für diese hochspezialisierte Art der Materialaufnahme sind der Cholesterin- und Eisentransport in die Zelle.

Fazit: Es gibt viele Möglichkeiten, einen Stoff zu transportieren. Die optimale Methode hängt sowohl vom Stoff selber (Grösse, Ladung) als auch von seinem Zielort ab. Mit anderen Worten: Wenn solche zell- und körpereigenen Systeme für Arzneistoff-Transport mitbenutzt werden sollen, müssen die Entwicklungen des Wirkstoffs und die seiner Applikationsform parallel verlaufen.

Dass zelleigene Transport- und Aufnahmesysteme erfolgreich «mitbenutzt» werden können, demonstrieren Viren und auch bakterielle Toxine wie das Cholera-toxin. In beiden Fällen wird nach Bindung an einen zelleigenen Rezeptor der Membran-«Shuttle» benutzt. Die eigentliche Einschleusung der aktiven Komponente –

beim Virus der Nucleinsäure – erfolgt mittels eines Fusionsproteins. Spezifische Rezeptorinteraktionen und Fusionsproteine, z. B. aus natürlichen Quellen, werden künftig für die Entwicklung von Arzneistoffträgern eine wichtige Rolle spielen. Das Influenzavirus mit dem Hämagglutinin-Fusionsprotein stellt dabei ein ideales Modellsystem dar.

9. Die «programmierte» Therapie

Ein weiterer wichtiger Aspekt im Hinblick auf eine gezielte Therapie ist die Regulation. Der Körper selbst verfügt über hochentwickelte Regulationsmechanismen. Spezifische Rezeptorinteraktionen erlauben eine Feinregulation von Zellvorgängen. Signalmoleküle, welche meist labile Stoffe sind und nur kurze Zeit wirken, binden sich an Rezeptoren und lösen so z. B. die Synthese oder die Freisetzung eines Stoffs in der Zelle aus. Mit der Entwicklung von programmierbaren Arzneistoffpumpen besteht erstmals die Möglichkeit, eine regulierte Wirkstoff-Freisetzung, eine «Therapie nach Bedarf» durchzuführen. Dieses Arzneistoffsystem wird gegenwärtig bei Diabetikern getestet. Über einen Sensor wird kontinuierlich die Glucosekonzentration im Blut gemessen und beim Erreichen eines kritischen Werts für den Zuckergehalt automatisch die Freigabe einer bestimmten Menge Insulin vom Reservoir ausgelöst. Die Vorteile einer dosierten Insulinbehandlung sind offensichtlich. Probleme rühren noch daher, dass die Pumpe leicht verstopft und der Sensor durch Anlagerung von Proteinen bald nicht mehr anspricht. Die programmierbare Minipumpe funktioniert dank der hochentwickelten Herzschrittmacher-Technik praktisch problemlos – ein klassisches Beispiel interdisziplinärer Entwicklung!

10. Quod erat demonstrandum

Die willkürlich herausgegriffenen Beispiele für Entwicklungstendenzen in der Pharmazie illustrieren, dass dieses Gebiet *nicht auskommt ohne sehr viel Wissenschaft*.

Somit nimmt die Diskrepanz zwischen dem Anforderungsprofil für einen Offizinapotheker und demjenigen für einen Pharmazeuten in der Industrie oder im Spital ständig zu.

Können wir es uns leisten, immer noch eine einheitliche Ausbildung anzubieten, die den veränderten Bedürfnissen in keiner Weise Rechnung trägt?

Sollten wir uns nur auf die Ausbildung von Offizinapothekern ausrichten? Die Forderung wäre dann: Weniger Forschung an der Hochschule, mehr Praxisbezug! Diese Schwerpunktsetzung hätte schwerwiegende Konsequenzen:

- Wie schon im Falle der Chemie würde auch für die vorhin erwähnten, neueren Gebiete die Initiative durch Nicht-Pharmazeuten ergriffen. Die Forschung und Entwicklung würde an anderen Fakultäten und vor allem durch die Pharmazeutische Industrie erfolgen.

- Die Hochschule hätte die Hand nicht mehr am Puls der Entwicklung. Da die Halbwertszeit des Wissens immer kürzer wird (man schätzt, dass der aktuelle Wissensstand nach ca. 5 Jahren überholt ist!) besteht die Gefahr, dass die Ausbildung sich auf ein «Training», d. h. eine Anhäufung von angelerntem Wissen, reduzieren würde. Im Computer-Zeitalter eine paradoxe Situation! Dies wäre auch nicht die Aufgabe einer Hochschule.

Was ist die Alternative? Welche Art von Pharmazeuten brauchen wir in Zukunft?

Gebraucht werden wieder «echte Fachleute des Medikamentes», die auf dem aktuellen Stand des Wissens sind, und die fähig sind, multidisziplinär zu denken und neue Entwicklungen aufzunehmen. Zu den künftigen Aufgaben solcher Fachleute gehört unter anderem die unabhängige Bewertung von Generika, d. h. Nachahmerprodukten, und von neuen Präparaten und Wirkstoffen aufgrund ihrer pharmakokinetischen Parameter. Ob solche Fachleute in der Apotheke wirken sollen, oder ob eher einige Zentren für unabhängige Evaluationen sowie für die Beratung der Offizinapotheker und Ärzte geschaffen werden müssen, ist offen.

Daneben brauchen wir hochqualifizierte Wissenschaftler für Forschung und Entwicklung, welche eine gute pharmazeutische Grundausbildung aufweisen und sich durch die Befähigung auszeichnen, in Zusammenhängen zu denken.

Eine Spezialisierung entsprechend den individuellen Interessen und Berufsplänen könnte im Rahmen der Fachsemester und/oder in Nachdiplomkursen erfolgen.

Schaffen wir – auf Grund der Wissenschaft – die Voraussetzung für die Ausbildung von kompetenten Fachleuten, die imstande sind, ihre Verantwortung für die Arzneimittelsicherheit und die Verminderung des Risikos wahrzunehmen!

Stereochemistry of the Diels-Alder Addition of Halogenated Cyclopropenes**

Paul Müller*, Gérald Bernardinelli, Domingo Rodriguez, Jean Pfyffer, and Jean-Pierre Schaller

Abstract: The structures of two cycloadducts (**1** and **2**) of cyclopropenes to 1,3-diphenylisobenzofuran and *trans*-1-phenylbutadiene are established by X-ray crystallography. Both are *exo* adducts. In **2** the phenyl substituent occupies a *pseudo*-axial position; the ring-flipped conformation (**2a**) with the phenyl ring *pseudo*-equatorial is not observed.

Diels-Alder additions of dienes to cyclopropenes are well known^[1], but the stereochemistry of these reactions does not necessarily follow the normal course. For example, with cyclopentadiene, cyclopropenes usually afford *endo* adducts exclusively^[2], but additions to furans are often specifically *exo*^[3]. In some cases mixtures of *exo* and *endo* compounds are produced^[4]. Tetrahalogenated cyclopropenes add *endo* to cyclopentadiene^[5] and the same mode is assumed for addition to furans, although in the latter case the structures of the adducts are not definitely established. Addition to acyclic dienes is believed to be *endo*^[5,6].

We have now obtained X-ray crystallographic evidence for two Diels-Alder adducts (**1** and **2**) prepared by addition of 1-bromo-2-chlorocyclopropene (**3**) to 1,3-diphenylisobenzofuran (**4**)^[7] and, respectively, tetrachlorocyclopropene (**5**) to *trans*-1-phenylbutadiene (**6**)^[8]. Both adducts have *exo* configuration.

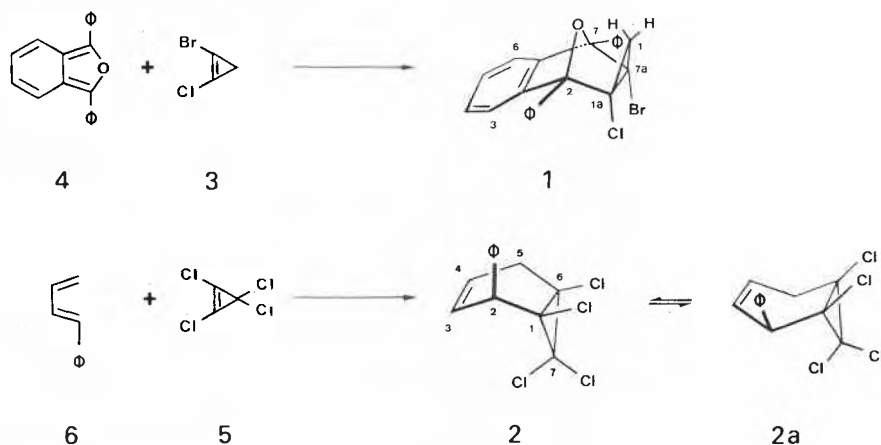


Fig. 1. Stereoscopic view of **1** (*r*-1a-bromo-*c*-7a-chloro-1a,2,7,7a-tetrahydro-*c*-2,7-diphenyl-2,7-epoxy-1*H*-cyclopropa[*b*]naphthalene).

Adduct **1** was obtained as racemic mixture in 85% yield upon reaction of equimolar amounts of **3** and **4** at -25°C (30 min) followed by work-up at room temperature^[7]. **1** crystallizes from EtOH (*m.p.* 149–150 $^{\circ}\text{C}$) as hexagonal prisms in the space group $P2_1/c$; $a = 10.232(3)$, $b = 8.907(2)$, $c = 20.638(9)$ Å, $\beta = 101.78^{\circ}$; $Z = 4$; $\rho_c = 1.529$ g·cm $^{-3}$ ($\rho_{\text{exp}} = 1.528$)^[9]. The final *R* factor, based on 1269 observed reflec-

$\mu = 8.78$ cm $^{-1}$ ^[9]. The final *R* factor, based on 1042 observed reflections ($|F_o| > 4\sigma(F_o)$ and $|F_o| > 8$), was 0.052. The structure is shown in Fig. 2.

The cyclohexene ring of **2** adopts an almost planar boat configuration with an angle of 166.9 $^{\circ}$ between the planes containing C(2)-C(3)-C(4)-C(5) and C(2)-C(1)-C(6)-C(5), respectively. The latter plane forms an angle of 109.9 $^{\circ}$ with that of the cyclopropane ring. The phenyl ring is *cis* to the chloro substituents at C(1) and C(6).

The stereochemistry of Diels-Alder reactions with cyclic dienes is described with respect to the bridges in the bicyclic adduct. By analogy, *endo* addition in acyclic dienes implies that the bulkier substituents of the dienophile (CCl $_2$ in **5**) are oriented towards the central bond of the cisoid diene, and this orientation leads to a product where the 1-*trans* phenyl substituent of the diene ends up *cis* to the dichlorocyclopropane. This is the mode of addition we and others^[6] have assumed for addition of tetrahalogenocyclopropenes to *trans,trans*-1,4-diphenylbutadiene. The structure of **2** suggests that our hypothesis may well be wrong. Unfortunately, we were unable so far to obtain a crystal structure of an adduct with 1,4-diphenylbutadiene owing to possibly twinned crystals.

Cycloadducts of butadiene to **5** can adopt two conformations analogous to **2** and **2a**. It has been suggested^[5] that the

tions ($|F_o| > 4\sigma(F_o)$ and $|F_o| > 8$), was 0.062. Since the enantiomers of **1** are equitably distributed over the same crystallographic site a disorder occurs with respect to the position of the chloro and bromo substituents at C(1a) and C(7a), respectively. These disordered halogen atoms

* Correspondence: Prof. Dr. P. Müller
Département de Chimie Organique
Université de Genève
30, quai Ernest Ansermet, CH-1211 Genève 4

** Acknowledgement: This work was supported by the Swiss National Science Foundation (grant No 2.805-0.85).

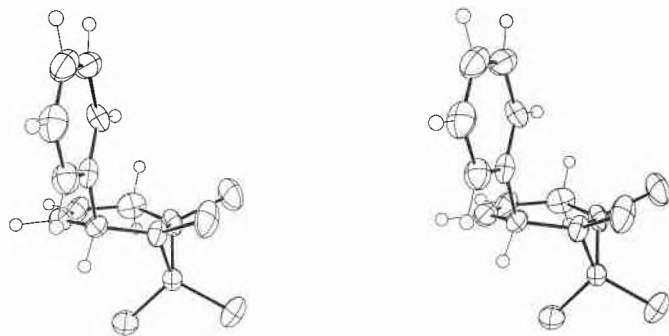


Fig. 2. Stereoscopic view of **2** (r-1,c-6,7,7-tetrachloro-c-2-phenylbicyclo[4.1.0]hept-3-ene).

ring-flipped conformation **2a** should be preferred, **2** being destabilized by dipole interactions between the double bond and the *syn*-C(7) chloro substituent. The crystal structure of **2** contradicts this argument. The preference for the phenyl substituent in the *pseudo*-axial position is surprising and might indicate an unfavorable steric interaction between the *pseudo*-axial hydrogens at C(2,5) and the *syn* chloro substituent at C(7) in **2a**. It is expected, however, that these conformational preferences will be different for adducts with 1,4-disubstituted butadienes (provided that

they are also *exo*) where transannular interactions between the *pseudo*-axial substituents destabilize conformations corresponding to **2**.

Received: May 21, 1987 [FC 109]

- [1] M. L. Deem, *Synthesis* (1972) 675.
 [2] M. A. Battiste, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 3795; G. L. Closs, L. E. Closs, W. A. Bäll, *J. Am. Chem. Soc.* 85 (1963) 3796; M. A. Battiste, C. L. Deyrup, R. E. Pincock, J. Haywood-Farmer, *ibid.* 89 (1967) 1954.

- [3] T. H. Chan, D. Massuda, *Tetrahedron Lett.* 16 (1975) 3383; C. Dietrich-Buchecker, D. Martina, M. Franck-Neumann, *J. Chem. Res.* (1978) 78; M. A. Battiste, C. T. Sprouse, *Tetrahedron Lett.* 11 (1970) 4661; R. Breslow, G. Ryan, J. T. Groves, *J. Am. Chem. Soc.* 92 (1970) 988.
 [4] B. A. Dent, B. Halton, A. M. F. Smith, *Aust. J. Chem.* 39 (1986) 1621; P. B. Sargent, *J. Am. Chem. Soc.* 91 (1969) 3061.
 [5] D. C. F. Law, S. W. Tobey, *J. Am. Chem. Soc.* 90 (1968) 2376.
 [6] B. Halton, P. J. Milsom, A. D. Woolhouse, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* (1977) 731; A. R. Browne, B. Halton, *ibid.* (1977) 1177; P. Müller, R. Etienne, J. Pfyffer, N. Pineda, M. Schipoff, *Helv. Chem. Acta* 61 (1978) 2482.
 [7] P. Müller, J. P. Schaller, *Chimia* 40 (1986) 430; D. Rodriguez, Ph.D. Thesis, Université de Genève, No 2209 (1986).
 [8] O. Grummit, E. I. Becher, *Org. Synth. Coll. Vol. IV* (1963) 771; I. E. Muskat, M. Herrman, *J. Am. Chem. Soc.* 53 (1931) 252.
 [9] Data were collected on a Philips PW-110 diffractometer ($\text{MoK}\alpha$). The structure was solved by direct methods (Mulan 80)^[10] and refined by full-matrix least-squares analysis (XRAY 76)^[11]. Crystallographic data have been deposited with the Cambridge Data Centre, University Chemical Laboratory, Lensfield Road, Cambridge CB2 1EW, England.
 [10] P. Main, S. J. Fiske, S. E. Hull, L. Lessinger, G. Germain, J. P. Declercq, M. M. Woolfson: *MULTAN-80*, a system for computer programs for the automatic solution of crystal structure from X-ray diffraction data, University of York (1980).
 [11] J. M. Stewart, P. A. Machin, C. W. Dickinson, H. L. Ammon, H. Heck, H. D. Flack: *The XRAY76 system, Tech. Rep. TR-446*, Computer Science Center, University of Maryland, College Park MD (1976).

Mn[⊕]-Induced Loss of Ethylene from Gaseous 4-Octyne**

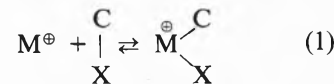
Christian Schulze and Helmut Schwarz*

Abstract: The mechanism established for the unimolecular loss of C₂H₄ from [Fe(4-octyne)][⊕], is somehow altered in the analogous Mn[⊕]-induced reaction in that some intramolecular hydrogen exchange (involving unprecedented manganese-carbene complexes) precedes the dissociation. Mechanistic variants are discussed, and brief mentioning is also made on the propene loss which is unique to the [Mn(4-octyne)][⊕] complex.

Gas-phase experiments with bare transition metal ions offer an unique opportunity to probe, in the absence of any solvation and ion-pairing effects, the inherent properties of reactive organometallic species and to evaluate the potential role of these remarkable molecules in the initial stages of the activation of CH and CC bonds^[1]. While many transition metal ions

M[⊕] readily undergo oxidative insertion (Eq. (1)) in C–X bonds (X = hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, halogen, etc.)^[1], Mn[⊕] shows a distinctly lower reactivity towards these substrates^[2]. The decreased reactivity of Mn[⊕] in comparison with, for example, Fe[⊕] has been explained by using several qualitative concepts of MO theory. Allison and Ridge^[1d,2d] ascribe the low reactivity of Mn[⊕] due to the quite high promotion energies to generate from the 3d⁵4s¹ ground state configuration of Mn[⊕] either a 3d⁴4s² or a 3d⁴4s¹4p¹ excited state, which may then be used to form two covalent bonds. Armentrout^[1c,2a] and Weisshaar^[2b] explain the low reactivity of Mn[⊕] in terms of a frontier orbital MO concept, developed earlier by Saillard and Hoffmann^[3]. According to this, the metal insertion of a 3dⁿ4s⁰ configuration is favoured over that

with a 3dⁿ⁻¹4s¹ due to two favourable donor-acceptor interactions in the former. These are the interactions of (i) the doubly-occupied σ_{CX} orbital (donor) with the empty 4s_{M[⊕]} (acceptor) and (ii) of a doubly-occupied d_{z²}, say (donor) with the empty σ_{CX}^* (acceptor). Moreover, spin conservation also requires double occupancy of the d_{z²} orbital which can only occur for 3dⁿ metal ions with n ≥ 6, i.e. for Fe[⊕], Co[⊕], and Ni[⊕], but not for the ground state Mn[⊕] ion.



We recently reported^[4] that, in spite of these constraints, Mn[⊕] (presumably in excited electronic states) may well react with organic substrates like alkynes. Among the many reactions observed, a spectacular one corresponds to the Mn[⊕]-induced demethanation via an unprecedented 1,6-elimination mode across the triple bond, to generate metallacycloalkynes with Mn[⊕] in a high oxidation state. A mechanism which is in keeping with the labeling data and the chain-length effects is depicted in Scheme 1. Addition of either a CC (1→2) or a CH bond (1→3) to the π -complexed Mn[⊕] ion **1** generates intermediates which may further rearrange to the manganacycloheptyne cation **4**; the latter may serve as direct precursor in the reductive elimination of methane to generate species **5**.

* Correspondence: Prof. Dr. H. Schwarz
 Institut für Organische Chemie
 Technische Universität Berlin
 Strasse des 17. Juni 135, D-1000 Berlin 12

** Financial support of our work by the Deutsche Forschungsgemeinschaft, the Fonds der Chemischen Industrie, the Stiftung Volkswagenwerk, and the Gesellschaft von Freunden der Technischen Universität Berlin is gratefully acknowledged.

While metallacycles are often invoked or experimentally indicated to act as intermediates in gas-phase reactions of transition metal ions^[1b,d,f-1,5], in none of the previously reported cases CC multiple-bond containing metallacycles were involved. Apparently, the gas-phase chemistry of organometallic species containing Mn[⊕] is quite distinct.

The unusual behaviour of Mn[⊕] is also reflected in its overall reactivity^[6] as evidenced by a comparison of the metastable ion (MI) mass spectrum of [Fe(4-octyne)][⊕]

with that of [Mn(4-octyne)][⊕] (Fig. 1). While the [Fe(C₈H₁₄)][⊕] complex decomposes virtually via *one* reaction channel, i.e. loss of C₂H₄, the analogous [Mn(C₈H₁₄)][⊕] species gives rise to a multitude of processes. Moreover, the mechanism by which the major neutral fragment (i.e. C₂H₄) is eliminated, differs to some extent as shown by the study of ²H-labeled 4-octynes.

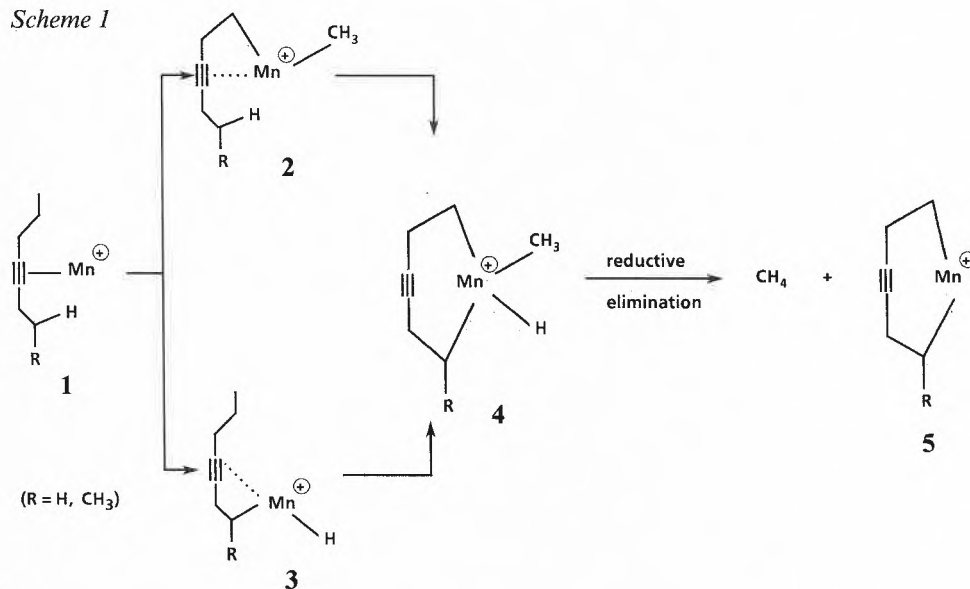
Detailed investigations of the [Fe(C₈H₁₄)][⊕] system^[11,7,9] support the mechanism depicted in Scheme 2 for C₂H₄ loss

from [Fe(4-octyne)][⊕]. The ethylene-hydrido complex **9** is, presumably, in competition generated via oxidative addition of the CC (6→7) or the CH bond (6→8) to the π-complexed Fe[⊕], followed by irreversible hydrogen migration (7→9) or cleavage of the propargylic CC bond (8→9). By probing the structure of the ethylene decomposition products, *Peake* and *Gross*^[9] were able to demonstrate that **12** and **13** are formed in an approximate ratio of 1.5:1. Another key feature of the overall reaction sequence 6→9 is that the β-hydrogen transfer (which involves specifically the methyl group) is neither reversible nor associated with a primary kinetic isotope effect; dissociation of **9** to generate C₂H₄ and [Fe(C₆H₁₀)][⊕] has, however, an isotope effect of *k_H/k_D* = 1.1 per deuterium atom in the ethylene eliminated^[7]. Hydrogen exchange processes do not precede the loss of C₂H₄.

The analysis of the labeling results (Table 1) suggests that a major part of the ethylene loss, induced by both Fe[⊕] and Mn[⊕], follows the same mechanism (Scheme 2). However, there is no doubt that the Mn[⊕]-induced process is to some extent distinct. This is clearly evidenced by the data of the isotopomers **14a**, **14b**, and **14d**, which demonstrate that prior to Mn[⊕]-induced ethylene loss partial exchange of the hydrogen atoms at C(2) and C(3) – but *not* C(1) – occur, which are not operative in the Fe[⊕] complex. A mechanistic variant which is in keeping with the hydrogen exchange processes is depicted in Scheme 3. Here, the central intermediate corresponds to the carbene complex **18** which via the reaction **18**→**19** brings about hydrogen exchange of C(2)/C(3). For the generation of **18** itself several routes are conceivable; those proceeding via **16** and **17** have precedences in the gas-phase chemistry involving other transition metal ions^[11]. Note, that **17** is also suggested^[4] to be involved in the Mn[⊕]-induced demethanation of alkynes (see species **3** in Scheme 1); ion **16** serves as branching point for both the hydrogen exchange reaction (via **18**⇌**19**) and the actual ethylene loss pathway analogous to 7→9 with Mn[⊕] substituted for Fe[⊕].

A further distinction between the Fe[⊕]- and Mn[⊕]-induced processes concerns the loss of C₃H₆ (presumably propene); this reaction is of minor importance for the [Fe(C₈H₁₄)][⊕] complex (< 3% rel. inten-

Scheme 1



Scheme 2

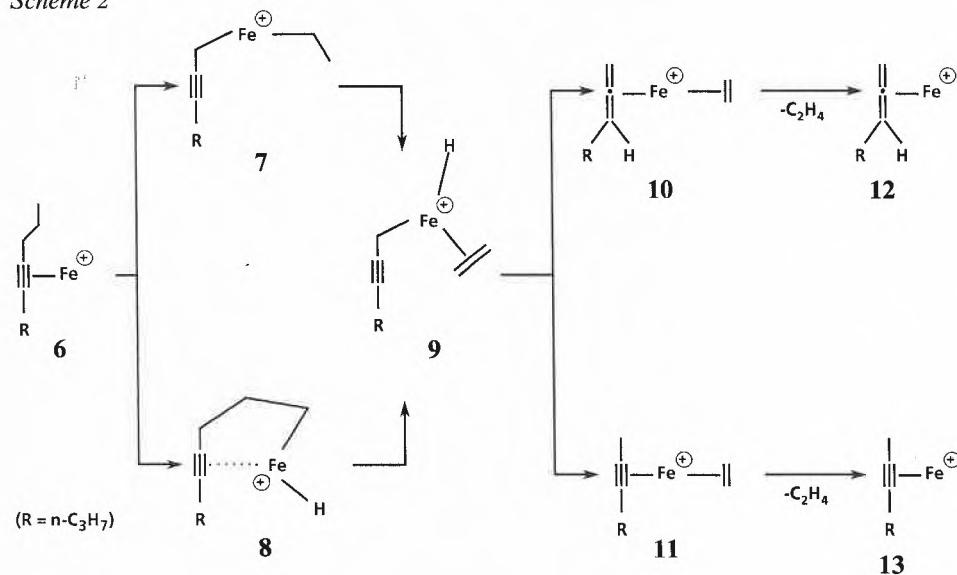


Table 1. Unimolecular ethylene loss from labeled [Mn(4-octyne)][⊕] complexes^{a)}.

Neutral Lost	4-Octyne Precursors				
C ₂ H _{4-x} D _x	CH ₃ (CH ₂) ₂ C≡CC ₃ H ₇ 14	CH ₃ CH ₂ CD ₂ C≡CC ₃ H ₇ 14a	CH ₃ CD ₂ CH ₂ C≡CC ₃ H ₇ 14b	CD ₃ (CH ₂) ₂ C≡CC ₃ H ₇ 14c	CD ₃ CD ₂ CH ₂ C≡CC ₃ H ₇ 14d
C ₂ H ₄	100 (100)	81.6 (100)	44.7 (54.5)	55.2 (54.8)	45.1 (59.1)
C ₂ H ₃ D		12.8	10.6		2.1
C ₂ H ₂ D ₂		5.6	44.7 (45.5)	44.8 (45.2)	1.8
C ₂ H ₁ D ₃					8.5
C ₂ D ₄					42.5 (40.9)

^{a)}Data are given in %, ΣC₂H_{4-x}D_x = 100%. Errors are ± 3% of reported data. For comparison the data of the analogous [Fe(4-octyne)][⊕] complexes are given in parentheses.

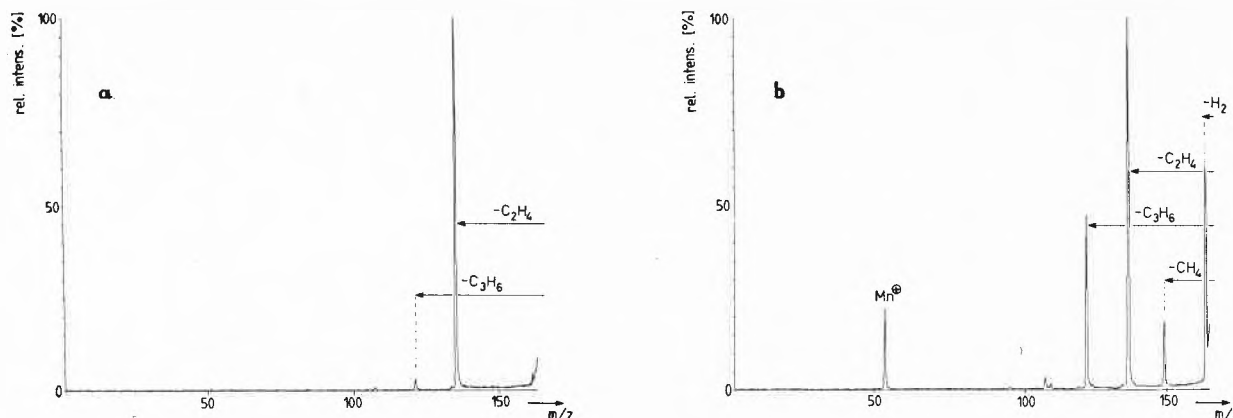


Fig. 1. Metastable ion (MI) mass spectra of (a) $[Fe(4\text{-octyne})]^{\oplus}$, generated from $Fe(CO)_5$ and 4-octyne according to Ref. ^[11,7], and (b) $[Mn(4\text{-octyne})]^{\oplus}$, generated from $Mn_2(CO)_{10}$ and 4-octyne. Briefly, in a typical experiment the metal carbonyl and the hydrocarbon (in a ratio 1:5–10) were introduced simultaneously via the gas inlet system in the chemical ionization source of a Vacuum Generator ZAB-HF-3F triple sector mass spectrometer of BEB configuration (B denotes magnetic and E electric sector) ^[8]. Experimental conditions were as follows: ionization energy 100 eV; emission current 0.5 mA; repeller voltage 0 V; acceleration voltage 8 kV; mass resolution 2000–5000 (10% valley definition); ion source pressure ca. 10^{-5} mbar; ion source block temperature 200°C. The metal-hydrocarbon complexes were formed by reaction of $M(CO)_x^{\oplus}$ ions and the appropriate hydrocarbon via displacement of the CO ligands. The so-formed organometallic complexes, having 8 keV kinetic energy, were mass-selected and focussed with B(1)E, and the unimolecular dissociations occurring in the field-free region between E and B(2) were monitored by scanning B(2). The spectra shown in Fig. 1 and the data reported in Table 1 correspond to the average of 10–100 spectra which were accumulated using the VG 11/250 data system.

sity) but amounts to 45% in the MI spectrum of $[Mn(C_8H_{14})]^{\oplus}$ (see Fig. 1). Although the interesting labeling results reported in Table 2 for the $[Mn(4\text{-octyne})]^{\oplus}$ isotopomers are very tempting to speculate on the mechanism(s) of this reaction, we refrain from doing so. Apparently, substantial rearrangements, presumably involving migration of the CC triple bond, must precede the loss of propene. This is, for example, indicated by the Mn⁺-induced loss of C₃H₅D from

CD₃CD₂CH₂≡CC₃H₇ (**14d**). In analogy to the ethylene elimination, the positions C(2)/C(3) seem to be involved in the hydrogen exchange reaction, while the methyl groups of 4-octyne are quantitatively transferred to the neutral propene formed. We note the inverse kinetic isotope effect ($k_H/k_D = 0.83$) favouring the loss of C₃H₅D₃ over C₃H₆. Again, a straightforward, unambiguous explanation is not at hand yet.

Received: June 18, 1987 [FC 111]

Scheme 3

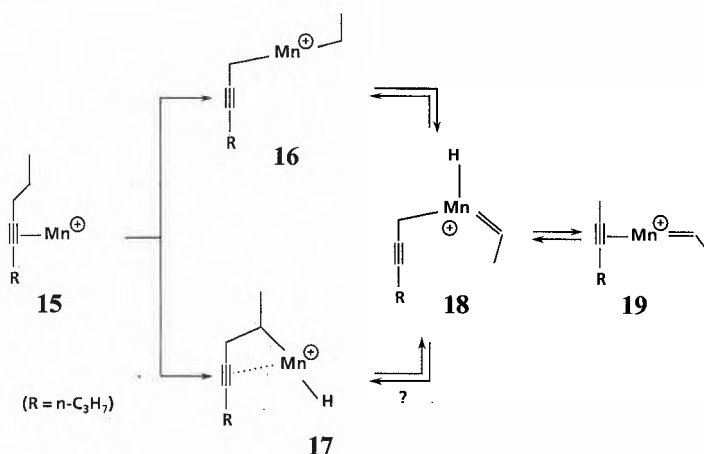


Table 2. Unimolecular propene loss from labeled $[Mn(4\text{-octyne})]^{\oplus}$ complexes^{a)}.

Neutral Lost	4-Octyne Precursors				
	14	14a	14b	14c	14d
C ₃ H _{6-x} D _x					
C ₃ H ₆	100	33.9	30.2	45.3	25.0
C ₃ H ₅ D		24.0	66.8		14.5
C ₃ H ₄ D ₂		42.1	3.0		2.9
C ₃ H ₃ D ₃				54.7	4.7
C ₃ H ₂ D ₄					52.9
C ₃ H ₁ D ₅					

^{a)}Data are given in %, $\Sigma C_3H_{6-x}D_x = 100\%$. Errors are $\pm 3\%$ of reported data.

- Selected references: a) J. Müller, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 11 (1972) 653; b) J. L. Beauchamp, A. E. Stevens, R. R. Corderman, *Pure Appl. Chem.* 51 (1979) 967; c) I. K. Gregor, M. Guilhaus, *Mass Spectrom. Rev.* 3 (1986) 39; d) J. Allison, *Prog. Inorg. Chem.* 34 (1984) 627; e) P. B. Armentrout, in P. Ausloos, S. G. Lias (Ed.): *Structure/Reactivity and Thermochemistry of Ions*, NATO ASI Series, Reidel, Dordrecht 193 (1987) 97; f) D. P. Ridge, *ibid.* 193 (1987) 165; g) J. A. Simoes, J. L. Beauchamp, *Chem. Rev.*, in press; h) J. L. Beauchamp, «High Energy Processes in Organometallic Chemistry», *ACS Symp. Ser.*, in press; i) more than 100 references concerning the reactions of bare transition metal ions with organic substrates, together with a detailed analysis of the reactions of gaseous octyne isomers with Fe⁺, may be found in: C. Schulze, H. Schwarz, D. A. Peake, M. L. Gross, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 2368.
- a) R. B. Freas, D. P. Ridge, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 7129; b) P. B. Armentrout, L. F. Halle, J. L. Beauchamp, *ibid.* 103 (1981) 6501; c) L. F. Halle, P. B. Armentrout, J. L. Beauchamp, *Organometallics* 1 (1982) 963; d) S. J. Babinec, J. Allison, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 7718; e) H. Mestdagh, N. Morin, C. Rolando, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 33; f) L. Tonkyn, J. C. Weisshaar, *J. Phys. Chem.* 90 (1986) 2305; g) J. L. Elkind, P. B. Armentrout, *J. Chem. Phys.* 84 (1986) 4862; h) J. L. Elkind, P. B. Armentrout, *Inorg. Chem.* 25 (1986) 1080; i) D. A. Peake, M. L. Gross, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 600.
- J.-Y. Saillard, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 2006.
- C. Schulze, H. Schwarz, *J. Am. Chem. Soc.*, in press.
- a) R. Houriet, L. F. Halle, J. L. Beauchamp, *Organometallics* 2 (1983) 1818; b) D. B. Jacobson, B. S. Freiser, *ibid.* 3 (1984) 513; c) C. B. Lebrilla, C. Schulze, H. Schwarz, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 98; d) C. B. Lebrilla, T. Drewello, H. Schwarz, *ibid.* 109 (1987), in press.
- The term «reactivity» is used throughout in the sense suggested by Allison ^[2d], i. e. «the number of different products formed».
- C. Schulze, T. Weiske, H. Schwarz, *Chimia* 40 (1986) 362.
- For a description of the machine see: a) T. Weiske, Ph. D. Thesis, TU Berlin (1985); b) J. K. Terlouw, T. Weiske, H. Schwarz, J. L. Holmes, *Org. Mass Spectrom.* 21 (1986) 665.
- a) D. A. Peake, M. L. Gross, *Anal. Chem.* 57 (1985) 115; b) D. A. Peake, M. L. Gross, *Organometallics* 5 (1986) 1236.

Particle in a One-Dimensional Box as a Model for the Description of Conjugated Systems**

Gion Calzaferri*

Abstract: The usual «particle in a one-dimensional box» model for the description of the first absorption band of conjugated polyenes is criticized because it leads to the wrong prediction that the energy of the highest occupied molecular orbital (HOMO) is independent of the chain length, which means that the redox potential change for the oxidation of these dyes with increasing chain length cannot be described. It is shown how this serious deficiency of the otherwise still very useful model can be eliminated without loss of simplicity.

The simplest way to generate spatial dependence for a wave function to produce a varying probability of finding a particle at different points in space, is to leave the particle as free as possible but within the confines of a box from which it cannot escape. Physically, this means that within the box, the particle's potential energy is independent of its position, but that no matter how much kinetic energy it has, it cannot get beyond the walls^[1]. This simple model is very useful to explain important consequences of quantization. Asymptotic behaviour of the energy levels can be introduced by lowering the potential energy at the walls from infinity to some finite value. 1948 *Kuhn*^[2] has shown that the behaviour of a particle in a one-dimensional box can be used to describe the color of many conjugated systems by introducing only one parameter, the length of the box. One year later *Platt*^[3] has worked out an elegant description of the electronic absorption spectra of aromatic systems by using a particle on a closed bond path as model. This description was extended by *Ruedenberg* and *Scherr*^[4] to a free-electron network theory. A little later^[5] it was shown how electron-electron interaction can be treated within this simple approach. Other extensions of the now called free-electron molecular-orbital theory (FEMO) have been discussed by several authors. The most important features of this model are very well explained in a textbook written by *Mc Glynn* et al.^[6]. In 1966 *Baumann* and *Heilbronner* have reported that the analogy be-

tween the «electron-in-a-box» and the «LCAO-MO» model does not go as far as had been assumed before^[7]. The wavelength for a linear system (e.g. a one-dimensional «electron-in-a-box» model) is directly connected with the momentum of the electron and therefore with its kinetic energy according to the de Broglie relation. There exists no such simple relationship in the LCAO-MO description, however.

Since the treatment of *Kuhn*^[2], the FEMO model has been used in many elementary and specialized publications. Unfortunately, only the agreement of calculated and observed electronic transition energies has been considered. It has therefore escaped attention that the asymptotic behaviour of the highest occupied molecular orbital (HOMO) is wrong. This makes it difficult to teach the model to critical students. Regarding the success of the frontier-orbital approach to describe chemical reactions, developed by *Hoffmann*, *Fukui*^[8] and others, one has to analyze not only the HOMO-LUMO energy difference as for the description of electronic spectra, but also the behaviour of the HOMO and LUMO themselves. I will show how this serious deficiency of the otherwise still very useful model can easily be eliminated.

The energy of a particle in a one-dimensional box is described by

$$E_n = \frac{h^2}{8mL^2} \cdot n^2 \quad n = 1, 2, 3, \dots \quad (1)$$

h is Planck's constant, m is the mass of the particle, and L is the length of the box. The number of π electrons, Z_π , in a linear conjugated molecule



is equal to $2 \cdot (k + 1)$ and in cyanine molecules



it is equal to $2 \cdot (k + 2)$. Each orbital is occupied by two electrons. Therefore we get for the quantum numbers n_{HOMO} of the highest occupied molecular orbital and n_{LUMO} of the lowest unoccupied molecular orbital the following relations:

$$\begin{aligned} n_{\text{HOMO}} &= Z_\pi/2 \\ n_{\text{LUMO}} &= Z_\pi/2 + 1 = (Z_\pi + 2)/2 \end{aligned} \quad (2)$$

The resulting orbital energies $\varepsilon_{\text{HOMO}}$, $\varepsilon_{\text{LUMO}}$ are:

$$\begin{aligned} \varepsilon_{\text{LUMO}} &= \frac{h^2}{8m} \cdot \frac{(Z_\pi + 2)^2}{4L^2} \\ \varepsilon_{\text{HOMO}} &= \frac{h^2}{8m} \cdot \frac{Z_\pi^2}{4L^2} \end{aligned} \quad (3a)$$

The transition energy $S_1 \leftarrow S_0$ is equal to the difference:

$$\begin{aligned} h\nu = \Delta E &= \varepsilon_{\text{LUMO}} - \varepsilon_{\text{HOMO}} \\ &= \frac{h^2}{8m \cdot 4L^2} [(Z_\pi + 2)^2 - Z_\pi^2] \\ \Delta E &= \frac{h^2}{8m \cdot L^2} \cdot (Z_\pi + 1) \end{aligned} \quad (3b)$$

In order to calculate $\varepsilon_{\text{LUMO}}$, $\varepsilon_{\text{HOMO}}$ and ΔE , an assumption about the length of the box, L , has to be made. *Kuhn* has introduced the following:

$$L = Z_\pi \cdot d_0 = 2(j + 1)d_0 \quad (4)$$

where d_0 is equal to the C-C bond length and j is equal to k for the linear conjugated molecules and equal to $k + 1$ for the cyanine dyes^[2,10]. Introducing this assumption we get:

$$\begin{aligned} \varepsilon_{\text{LUMO}} &= \frac{h^2}{8m} \cdot \frac{1}{4d_0^2} \left(\frac{Z_\pi + 2}{Z_\pi} \right)^2 \\ &= \frac{h^2}{8m} \cdot \frac{1}{4d_0^2} \left(1 + \frac{2}{Z_\pi} \right)^2 \end{aligned} \quad (5a)$$

$$\varepsilon_{\text{HOMO}} = \frac{h^2}{8m} \cdot \frac{1}{4d_0^2} = \text{constant} \quad (5b)$$

$$\begin{aligned} \Delta E &= \frac{h^2}{8m} \cdot \frac{1}{d_0^2} \cdot \frac{Z_\pi + 1}{Z_\pi} \\ &= \frac{h^2}{8m} \cdot \frac{1}{d_0^2} \left(\frac{Z_\pi + 1}{Z_\pi} \right)^2 \cdot \frac{1}{Z_\pi + 1} \end{aligned} \quad (5c)$$

The behaviour of equations (5a) and (5c) as a function of Z_π is reasonable but the prediction of (5b) is wrong. We know very well that the redox potential for the oxidation of polyenes as a function of their chain length is not a constant, but becomes smaller as $Z_\pi/2$ increases.

It is astonishingly simple to correct this deficiency. We only have to replace equation (4) by the following expression:

$$L = (Z_\pi + 1)d_0 \quad (6)$$

* Correspondence: Privatdozent Dr. G. Calzaferri
Institut für Anorganische, Analytische und
Physikalische Chemie
Universität Bern
Freiestrasse 3, CH-3012 Bern

** Acknowledgement: Financial support of this work was provided by the Swiss National Science Foundation (grant No 2.025-0.86).

This leads to the new equations:

$$\begin{aligned} \varepsilon'_{\text{LUMO}} &= \frac{h^2}{8m} \cdot \frac{1}{4d_0^2} \left(\frac{Z_\pi + 2}{Z_\pi + 1} \right)^2 \\ &= \frac{h^2}{8m} \cdot \frac{1}{4d_0^2} \left(1 + \frac{1}{Z_\pi + 1} \right)^2 \end{aligned} \quad (7a)$$

$$\begin{aligned} \varepsilon'_{\text{HOMO}} &= \frac{h^2}{8m} \cdot \frac{1}{4d_0^2} \left(\frac{Z_\pi}{Z_\pi + 1} \right)^2 \\ &= \frac{h^2}{8m} \cdot \frac{1}{4d_0^2} \left(1 - \frac{1}{Z_\pi + 1} \right)^2 \end{aligned} \quad (7b)$$

$$\begin{aligned} \Delta E' &= \frac{h^2}{8m} \cdot \frac{1}{d_0^2} \cdot \frac{Z_\pi + 1}{(Z_\pi + 1)^2} \\ &= \frac{h^2}{8m} \cdot \frac{1}{d_0^2} \cdot \frac{1}{Z_\pi + 1} \end{aligned} \quad (7c)$$

Since we know, that ΔE calculated by equation (5c) can be well used for the interpretation of absorption spectra of e.g. cyanine and azacyanine dyes, it is important to check whether in this respect (7c) is inferior or not. The two equations differ from one another by the factor:

$$\left(\frac{Z_\pi + 1}{Z_\pi} \right)^2 \quad (8)$$

This means that the asymptotic behaviour of both equations is the same with respect to large conjugated chains. It is shown in Fig. 1, where equations (5a), (5b) – dotted lines – are compared with the new equations (7a), (7b) – solid lines. Fortunately, the behaviour of $\varepsilon'_{\text{HOMO}}$ and $\varepsilon'_{\text{LUMO}}$ as a function of number of double bonds, Z_π , is now correct and can be used to describe the redox potential change of cyanine dyes with increasing chain-length^[9].

We have not yet discussed d_0 , a parameter which should be in the order of 1 to 1.5 Å to be physically reasonable. This parameter can be determined by setting ΔE or $\Delta E'$ equal to the observed transition energy, ΔE_{obs} . From equations (5c) and (7c) we get:

$$d_0 = \left[\frac{1}{\Delta E_{\text{obs}}} \cdot \frac{h^2}{8m} \left(\frac{Z_\pi + 1}{Z_\pi} \right)^2 \cdot \frac{1}{Z_\pi + 1} \right]^{1/2} \quad (9a)$$

$$d'_0 = \left(\frac{1}{\Delta E_{\text{obs}}} \cdot \frac{h^2}{8m} \cdot \frac{1}{Z_\pi + 1} \right)^{1/2} \quad (9b)$$

The obvious way to compare d_0 and d'_0 is the ratio:

$$\frac{d_0}{d'_0} = \frac{Z_\pi + 1}{Z_\pi} \quad (9c)$$

This means that the difference between d_0 and d'_0 is only significant for small conjugated systems. Correct asymptotic behaviour is far more important for a simple model than very good numerical agreement. Nevertheless, it is interesting that equation (7c) does not seem to be inferior

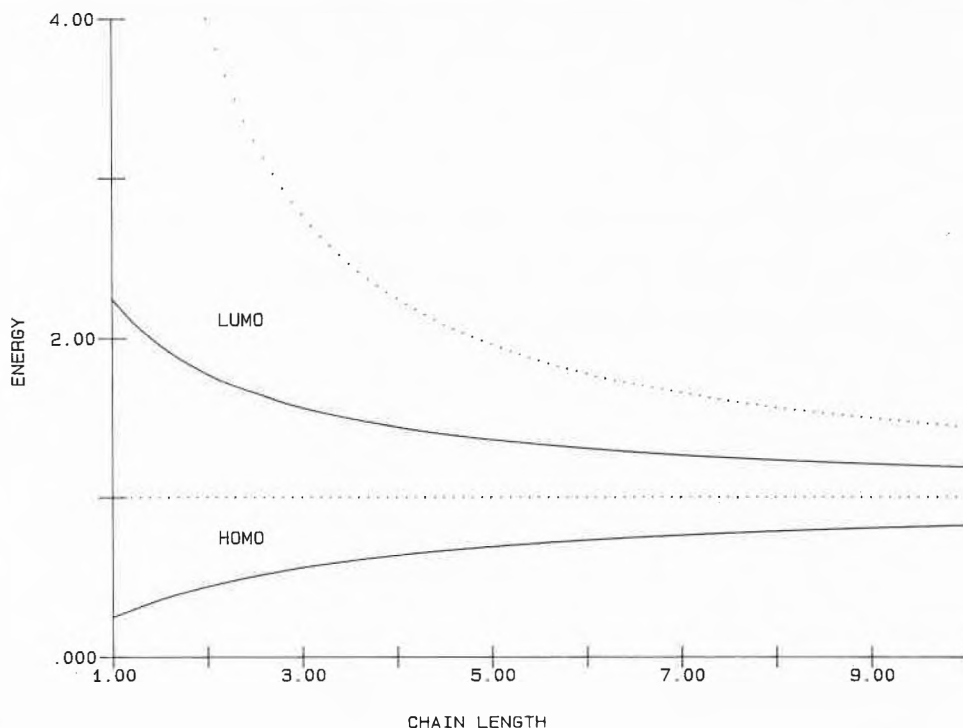
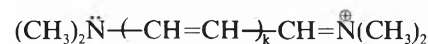


Fig. 1. Comparison of the correct HOMO, LUMO behaviour (solid lines) with the one used up to now (dotted line) in units of $h^2/(8md_0^2)$.

Table 1. Comparison of experimental electronic transition energies with energies calculated by formula (10a) and (10b) in units of $[\text{cm}^{-1}]$.

k	Z_π	ΔE_{exp}	ΔE (equation (10a))	$\Delta E/\Delta E_{\text{exp}}$	$\Delta E'$ (equation (10b))	$\Delta E'/\Delta E_{\text{exp}}$
0	4	44643	44643	1.0	44643	1.0
1	6	31949	27778	0.869	31888	0.998
2	8	24038	20089	0.836	24802	1.032
3	10	19268	15714	0.815	20292	1.053
4	12	16000	12897	0.806	17170	1.073
5	14	13605	10933	0.804	14881	1.094
6	16	11792	9487	0.804	13130	1.11

to (5c) for the prediction of electronic transition energies, even from a numerical point of view. This is demonstrated by the comparison given in Table 1. The experimental data for the cyanine dyes



have been taken from Table 7.7 of Ref.^[10] (note, however, that the comparison is made in units of energy and not in wavelength).

The equations (5c) and (7c) can be written as follows:

$$\Delta E = \text{const} \cdot \frac{Z_\pi + 1}{Z_\pi^2} \quad (10a)$$

$$\Delta E' = \text{const}' \cdot \frac{1}{Z_\pi + 1} \quad (10b)$$

The simplest way to determine a set of (const, const') in order to compare equations (10a) and (10b) is the following:

$$\text{const} = 44643 \cdot \frac{4^2}{4 + 1} = 142857$$

From (9c) we get:

$$\text{const}' = \text{const} \cdot \left(\frac{5}{4} \right)^2 = 223215$$

Finally I would like to draw the attention to a problem which cannot be solved by simple parametrization. Setting $\varepsilon'_{\text{HOMO}}$ approximately equal to the first ionization energy we get a qualitatively correct asymptotic behaviour. However, it is easy to show that the magnitude of the predicted ionization energy IP_1 is wrong. Comparing $\varepsilon'_{\text{HOMO}}$ with $\Delta E'$ we get:

$$\frac{IP_1}{\Delta E_{\text{S}_1 \leftarrow \text{S}_0}} \rightarrow \frac{\varepsilon'_{\text{HOMO}}}{\Delta E'} = \frac{1}{4} \cdot \frac{Z_\pi^2}{Z_\pi + 1} \quad (11)$$

A comparison of this prediction with experimental values for ethylene and butadiene (Table 2) shows that it is basically wrong.

Table 2. Comparison of equation (11) with experimental values [cm⁻¹].

	$\Delta E(S_1 \leftarrow S_0)$	IP_1	$IP_1/\Delta E(S_1 \leftarrow S_0)$	$0.25 \cdot \frac{Z_{\pi}^2}{Z_{\pi} + 1}$
Ethylene	61250	84763	1.384	1/3
Butadiene	46080	73149	1.587	4/5

It is not astonishing that equation (11) fails and it is obvious that parametrization does not really help. The way to improve the model is to lower the potential energy at the walls to, let us say, E_{μ} and to approximate the ionization energy by the difference $E_{\mu} - \epsilon_{\text{HOMO}}^{(1)}$, but at this point a simple MO picture as provided by the HMO (Hückel Molecular Orbitals) or the

EHMO (Extended Hückel Molecular Orbitals) theory becomes more useful.

Received: April 24, 1987 [FC 108]

- [1] R. S. Berry, S. A. Rice, J. Ross: *Physical Chemistry, Part One*, Wiley, New York (1980).
 [2] H. Kuhn, *Helv. Chim. Acta* 31 (1948) 1441.

- [3] J. R. Platt, *J. Chem. Phys.* 17 (1949) 484.
 [4] K. Ruedenberg, C. W. Scherr, *J. Chem. Phys.* 21 (1953) 1565.
 [5] N. S. Ham, K. Ruedenberg, *J. Chem. Phys.* 25 (1956) 1.
 [6] S. P. Mc Glynn, L. G. Vanquickenborne, M. Kinoshita, D. G. Carroll: *Introduction to Applied Quantum Chemistry*, Rinehart and Winston, New York (1972).
 [7] H. Baumann, E. Heilbronner, *Theor. Chim. Acta* 6 (1966) 95.
 [8] R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem.* 81 (1969) 797; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 8 (1969) 781; K. Fukui, H. Fujimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 41 (1968) 1989; 42 (1969) 3399.
 [9] T. H. James: *The Theory of the Photographic Process*, Macmillan, New York (1977), p. 203.
 [10] H. D. Försterling, H. Kuhn: *Moleküle und Molekülanhäufungen*, Springer, Berlin (1983).
 [11] S. Flügge: *Practical Quantum Mechanics*, Springer, Berlin (1974), p. 48.

COLUMNNA ANALYTICA

In dieser Kolumne schreibt
 Prof. Dr. H. M. Widmer
 Analytische Forschung und Koordination
 Ciba-Geigy AG, FO 3.2
 CH-4002 Basel

regelmässig eigene Meinungsartikel oder lädt Gäste ein, allgemein interessierende Angelegenheiten der modernen Analytik zu kommentieren. Einwendungen aus dem Leserpublikum sind nicht unerwünscht (Adresse: siehe oben) und werden in angemessener Weise berücksichtigt.

Am 2. März 1987 starb Prof. Dr. Kurt Grob infolge Herzversagens im Alter von 67 Jahren. Er galt als Nestor der hochauflösenden Gaschromatographie, dieser so bedeutend gewordenen analytisch-chemischen Technik, die er während mehr als 25 Jahren massgeblich gefördert und geprägt hat.

Die erste Etappe seiner Forscherkarriere führte Kurt Grob in die Tabakindustrie. Aus Interesse, die toxischen Komponenten zu identifizieren, begann er 1959, die Zusammensetzung des Tabakrauchs zu untersuchen. Diese Arbeiten, für deren Gelingen die Verfügbarkeit von leistungsfähigen Trennmethode ausschlaggebend war, leiteten ihn zu einem Forschungsbereich, der zu seiner Passion wurde: die Glaskapillar-Gaschromatographie und ihre Anwendung zur Spurenanalyse komplexer Gemische.

Im Frühjahr 1961 benutzte Grob erstmals die Gaschromatographie an gepackten Säulen als Trennmethode, um einzelne organische Stoffe im Zigarettenrauch zu bestimmen. Bereits nach wenigen Monaten hatte er 22 Komponenten abgetrennt und identifiziert. Bald waren dann aber die apparativen Leistungsgrenzen erreicht: So-

Kurt Grob und die hochauflösende Gaschromatographie

wohl der Wärmeleitfähigkeitsdetektor als auch die gepackten Säulen stellten limitierende Elemente dar. Mittlerweile war jedoch der von Lovelock eingeführte Flammen-Ionisationsdetektor besser ausgereift, womit die Nachweisgrenzen erheblich gesenkt wurden. Somit lag die Priorität bei der Entwicklung neuer, leistungsfähigerer Trennsäulen – eine Herausforderung, die Kurt Grob während vieler Jahre intensiv beschäftigte.

Der erste Schritt hin zur Kapillar-Gaschromatographie führte über rostfreie Stahlkapillaren von 0.25 mm innerem Durchmesser und Längen von 25, 50 oder gar 100 m. Neben ermutigenden Ergebnissen, vor allem der Erkenntnis des Potentials der Trennkapillaren, stellten sich zahlreiche Frustrationen im Umgang mit dem Rohmaterial Stahl ein. Die Schwierigkeit der homogenen Belegung mit polaren Phasen, die hohe Oberflächenaktivität sowie nicht zuletzt die Materialkosten schränkten die Verwendung von Stahlkapillaren drastisch ein. Immerhin ergab eine 1962 auf einer Tagung in Salisbury vorgetragene und danach publizierte Analyse der Gasphase des Zigarettenrauchs mit einer Stahlkapillarsäule die Identifikation von 38 organischen Verbindungen in 25 Minuten. Diese Arbeit wurde damals von der Fachwelt als epochemachend bezeichnet.

Als Alternative zu Stahl bot sich Glas als relativ inertes und kostengünstiges Material an. Allerdings waren weder leere Glaskapillaren noch Apparate zum Ziehen von



Kurt Grob
 geboren am 11. Juli 1920 in Winterthur
 Primarschule und Gymnasium in Winterthur
 ab 1940 Chemie-Studium an der ETH Zürich
 1948 Dissertation bei Prof. A. Frey-Wyssling, ETHZ, über «Die Biochemie der Tabakfermentation», mit Promotion summa cum laude
 1949-1982 Hauptlehrer für Chemie an der Kantonschule Zürich
 1957 einjähriger Studienaufenthalt in den USA
 1958 Lehrauftrag an der Universität Zürich für Didaktik des Chemieunterrichts
 1968 Habilitation an der Universität Zürich
 1974 Habilitation an der ETH Zürich, Aufnahme der Tätigkeit an der EAWAG in Dübendorf

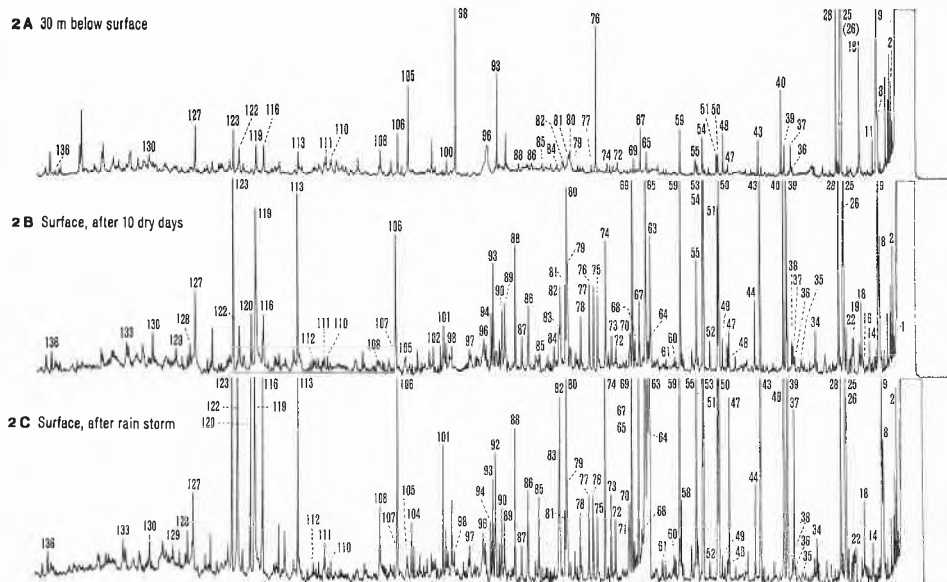
Ehrungen

1972 Jahrespreis des Schweizerischen Chemiker-Verbandes, Ehrendoktorat der Philosophischen Fakultät der Universität Bern
 1973 Ehrendoktorat der ETH Zürich
 1978 Verleihung der Tswett-Medaille

Veröffentlichungen

Mehr als 100 wissenschaftliche Publikationen über die Glaskapillare und ihre Anwendung in der hochauflösenden Gaschromatographie
 Buch «Making and Manipulating Capillary Columns for Gas Chromatography»

Fig. 1. Organic Substances in Potable Water and its Precursor
[K. Grob, G. Grob. J. Chromatogr. 90 (1974) 303].



Gas chromatograms from water samples taken in July 1973 at the same location, but at different depths, or under different weather conditions, from Lake Zürich. Chromatographic conditions: glass capillary column, 120 m × 0.32 mm, coated with Ucon HB 5100; hydrogen carrier gas at a flow-rate of 4.5 ml/min. A 4.0-μl amount of carbon disulphide solution was injected into the column at room temperature and the split valve closed for 30 sec. The temperature was programmed at 1.5 °/min from 25° to 175°. The Model GI flame ionization detector, × 8 was from Carlo Erba, Milan, Italy.

SUBSTANCES IDENTIFIED

No.	Substance	No.	Substance
2	Heptane	75	C ₄ -Benzene
8	Octane	76	Dichlorobenzene
9	Benzene	77	Terpene C ₁₀ H ₁₆ O
11	Isononane	78	Dimethylethylbenzene
14	Carbon tetrachloride	79	C ₅ -Benzene
18	Trichloroethylene	80	1,2,4,5-Tetramethylbenzene
19	Nonane	81	C ₆ -Benzene
22	Isododecane	82	1,2,3,5-Tetramethylbenzene
25	Tetrachloroethylene	83	Terpene C ₁₀ H ₁₄ O
26	Toluene	84	Tridecane
28	Dimethyl disulphide	85	Terpene C ₁₀ H ₁₆ O
34	Isododecane	86	C ₄ -Benzene
35	Aminomethylpyridine	87	Terpene C ₁₀ H ₁₆ O
36	Decane	88	Camphor
37	Ethylbenzene	89	C ₅ -Benzene
38	2-Methylpentanol-2	90	C ₅ -Benzene
39	1,4-Dimethylbenzene	93	Internal standard (1-chlorodecane)
40	1,3-Dimethylbenzene	94	C ₅ -Benzene
43	1,2-Dimethylbenzene	97	Tetradecane
44	Isoundecane	98	Trichlorobenzene
47	n-Propylbenzene	101	Cyclocitral
48	Chlorobenzene	102	Caran-4-ol
49	Undecane	105	Naphthalene
50	4-Ethyltoluene	106	Pentadecane
51	3-Ethyltoluene	107	1-Phenyl-2-thiopropane
52	Limonene	108	1-Pentadecane
53	Cincol	110	2-Methylnaphthalene
54	1,3,5-Trimethylbenzene	111	Hexadecane
55	2-Ethyltoluene	112	1-Methylnaphthalene
59	1,2,4-Ethylbenzene	113	Molecular weight 182
60	Isopropyltoluene	116	Dimethylnaphthalene
61	Isododecane	119	Heptadecane
63	Dimethyl trisulphide	120	Diphenyl
64	Propyltoluene	122	1-Heptadecane
65	1,2,3-Trimethylbenzene	123	Diphenyl ether
67	Isobutylbenzene	127	Tri-n-butyl phosphate
68	Dodecane	128	Octadecane
69	Dimethylethylbenzene	129	Acenaphthene
70	Methylpropylbenzene	130	tert.-Butyl acetophenone
72	Dimethylethylbenzene	133	Nonadecane
73	Methylisopropylbenzene	136	Eicosane
74	Methylisopropylbenzene		

CONCENTRATIONS OF SELECTED ORGANIC COMPOUNDS IN VARIOUS WATER SAMPLES, AS DETERMINED IN OCTOBER 1973

Compound	Concentration in ppt (ng/l)				
	Lake surface	Lake 30 m	Spring	Ground	Tap
Benzene	28	22	18	45	36
Trichloroethylene	38	65	5	80	105
Tetrachloroethylene	140	420	12	1850	2100
Chlorobenzene	3	12	—	14	6
Dichlorobenzene	16	26	—	—	4
Trichlorobenzene	6	42	—	—	4
Camphor	12	2	2	—	2
Naphthalene	8	52	—	—	8
Pentadecane	16	4	2	2	4
Heptadecane	20	4	1	—	3
Diphenyl ether	48	8	—	3	3
Tributyl phosphate	82	54	—	10	14
Gasoline (mixture)	~2000	~100	~50	~800	~800
Diesel oil (mixture)	~100	<50	<10	<50	<50

Glaskapillaren noch brauchbare Glas-Metall-Dichtungen erhältlich. Zu diesem Zeitpunkt waren aber *Desty* und Mitarbeiter bei British Petroleum auf unüberwindlich scheinende Schwierigkeiten beim Belegen der Glaswand mit stationären Phasen gestossen. Die Art wie *Kurt Grob* *Desty*s erste Forschungsansätze aufnahm, um dann in minutiöser, geduldiger Arbeit seine Glaskapillar-Gaschromatographie zu entwickeln, blieb bezeichnend für seinen Arbeitsstil.

Mit einer in Anlehnung an *Desty*s Apparat entwickelten Glasziehmaschine

wurden ab 1962 unzählige Meter Glaskapillaren aus den verschiedensten Rohglasarten produziert, und zielstrebig wurde das Aufziehen von stationären Phasen studiert und getestet. Der eigentliche Durchbruch erfolgte 1964, als *Grob* erstmals gelang, thermisch genügend stabile Glaskapillar-Trennsäulen herzustellen, indem er die innere Oberfläche der Glaskapillaren durch pyrolytische Zersetzung von Methylchlorid vorbehandelte (Berussung) und so eine homogene Belegung auch mit polaren Phasen möglich machte. 1965 wurde die erste Kopplung einer Glastrennkapi-

lare mit einem Massenspektrometer vorgenommen; Ergebnis: 168 identifizierte organische Stoffe aus der Gasphase des Zigarettenrauchs. Im Jahre 1968 waren es bei Verwendung eines neueren Massenspektrometers in Kombination mit einem modifizierten Gaschromatographen und durch eine verbesserte Kopplung der beiden Geräte bereits 310 identifizierte Stoffe (Gasphase und Kondensat) und im Jahre 1971 gar 650 aus rund 6000 detektierten Komponenten. Viele dieser Substanzen (Säuren, Basen, Aldehyde, Alkohole) sind adsorptiv und/oder labil und selbst mit modernen Kapillarsäulen schwierig zu chromatographieren. Es folgte eine Serie von beispielgebenden Arbeiten, zum Teil in Zusammenarbeit mit der ETH Zürich. Im Vordergrund stand die Spurenanalytik des Zigarettenrauchs, aber auch Aromastoffe, Autoabgase, Insektenpheromone und Steroide wurden analysiert, vorangetrieben durch immer weiter verbesserte Methoden, vor allem dank Fortschritten in der Herstellungstechnologie der Glaskapillarsäulen und der Probenaufgabe. Dazu gehörte insbesondere auch die Entwicklung der splitlosen Konzentration sowie der dafür nötigen Rekonzentrationstechniken (Lösungsmittelleffekte, «cold trapping»).

In der Zeit von 1970 bis 1972 begann *Grob* einen wesentlichen Teil seiner Forschungen auf die Entwicklung von Methoden für die Bestimmung von Spurenanteilen organischer Fremdstoffe in der Umwelt auszurichten. Die 1972 veröffentlichten Arbeiten über Luftanalysen unter Ver-

wendung der Grobschen Mikroaktivkohlefilter haben heute wieder grosse Bedeutung erlangt – so im Zusammenhang mit der Rauchgasanalytik bei der Dioxinverbrennung ex Seveso. Sie sind darüber hinaus für eine «Ereignisfallanalytik» höchst aktuell.

Nachdem er zeigen konnte, dass die Gaschromatographie mit Glaskapillaren sich vorzüglich für die Einzelstoff-Untersuchung von organischen Spurenverunreinigungen in der Luft, in Gewässern, im Abwasser sowie im Trinkwasser eignet, verlegte Kurt Grob seinen Arbeitsort 1974 an die Eidgenössische Anstalt für Wasserversorgung, Abwasserreinigung und Gewässerschutz (EAWAG) in Dübendorf. Auch auf diesem Arbeitsfeld übte er einen grossen Einfluss aus, und seine Methoden erschlossen ganz neue Dimensionen. In der Wasseranalytik ermöglicht zum Beispiel das «Ausblasverfahren nach Grob» (Closed Loop Stripping Analyses – CLSA) die quantitative Bestimmung der Spurenanteile einzelner organischer Umweltchemikalien bis in den Konzentrationsbereich von 10^{-9} g/L Wasser. Die weltweit in vielen Laboratorien verwendeten Grobschen Wasseranalytik-Methoden tragen die typischen Merkmale aller von ihm entwickelten Verfahren: bis ins letzte Detail ausgefeilte und optimierte Mikro-Experimentierkunst, die alle Eigenschaften der zu bestimmenden Substanzen und der jeweiligen Probenmatrix berücksichtigt. So werden beispielsweise die unpolaren, relativ leicht flüchtigen Substanzen aus einem Liter Wasserprobe ausgeblasen, auf 1.5 mg Aktivkohle angereicht und in 8–20 Mikroliter organisches Lösemittel überführt. Ein aliquoter Teil dieses Mikroextrakts wird dann direkt mittels hochauflösender Gaschromatographie analysiert (vgl. Fig. 1), so dass Artefakte vermieden werden, die beim Eindampfen des Lösemittels sehr leicht auftreten können. Neben solchen relativ anspruchsvollen, umweltanalytischen Methoden entwickelte Grob aber auch schnelle, routinemässig anwendbare Verfahren, so zum Beispiel eine Bestimmungsmethode für chlorierte Kohlenwasserstoffe in Wasser, die auf der direkten Injektion der wässrigen Proben beruht.

Kurt Grob erkannte sehr früh die Vorzüge von Wasserstoff als Trägergas, und er löste die dessen Verwendung entgegenstehenden Sicherheitsprobleme auf einfache Weise durch Limitierung des Wasserstoffvorrats auf eine unkritische Menge. Für den allgemeinen Einsatz von Wasserstoff, speziell in der Industrie, mussten allerdings zusätzliche Sicherheitsvorrichtungen in Form eines Wasserstoffsensors entwickelt werden, der das Unfallrisiko auf ein Minimum reduziert.

1974 beschrieb Kurt Grob mit der Bariumcarbonat-Methode ein Säulenherstellungsverfahren, das in der Folge von vielen Laboratorien und auch kommerziellen Säulenherstellern übernommen wurde. Aus der gleichen Zeit stammen Arbeiten zur Optimierung der Verdampfungsinjektion für split- und splitlose Einspritzung, heute allgemein als Grob-Injektor bekannt.

1977–1981 folgte eine Reihe von Innovationen Grobs, die die Kapillargaschromatographie bis heute nachhaltig prägen. So wurde 1977 die «on-column injection», d. h. die direkte Probenaufgabe auf die Kapillarsäule, entwickelt. Die erstmals von Schomburg und Mitarbeitern vorgestellte Direkteinspritzung unter Verwendung eines Schleusensystems schien Kurt Grob zu aufwendig. Erst der von ihm entwickelte Injektortyp, der die einfache Handhabung mit den üblichen Mikroliterspritzen gestattete, brachte auch hier den Durchbruch, der auf einen Schlag die vielen, praktisch unlösbaren Probleme der verdampfenden Injektion eliminierte. Die «On-Column»-Einspritzung ist, was Konzept und Arbeitsregeln betrifft, die einfachste aller Injektionstechniken und wird überall als Vergleichsstandard herangezogen. Die Mechanismen der Probenausbreitung in der Säule und der Verdampfung (Lösungsmittelleffekte) sind bis in viele Details bekannt und ermöglichen es heute, sehr grosse Volumina von Probenflüssigkeit (bis über 100 Mikroliter) einzuspritzen oder sogar ganze HPLC-Fractionen direkt zu übertragen. Heute bieten praktisch alle Gerätehersteller einen «On-Column»-Injektor als Standardausrüstung ihrer Gaschromatographen an, was die Bedeutung dieser Einspritztechnik unterstreicht.

Danach folgten 1979 die Hochtemperatursilylierung (Persilylierung) deionisierter Glasoberflächen als Grundlage temperaturstabiler, inerter Kapillarsäulen, die Einführung der gummiartigen Polysiloxanphasen und 1981 die radikalisch immobilisierten, auswaschbaren Trennkapillaren.

1979 kam aus den USA eine allgemein als sensationell bezeichnete Neuerung in der Kapillarsäulenteknologie auf den Markt: die «Fused-Silica»-Kapillare. Nicht wenige prophezeiten damals der Glaskapillare das Ende ihrer Tage. Inzwischen sind aber auch die Einsatzgrenzen der «Fused-Silica»-Kapillare deutlich geworden, so dass heute das friedliche Nebeneinander beider Kapillartypen eine optimale Verwendung fördert. Entscheidend für die schnelle Entwicklung und Ausbreitung der «Fused-Silica»-Kapillare war, dass auf im Laboratorium Grob für die Glaskapillarsäulenherstellung entwickelte Technologien, wie die Öffnung der Silicaoberflächen mit Mineralsäuren, zurückgegriffen werden konnte. Damit wurde die Grundlage für eine ab 1980 von den USA ausgehende kommerzielle Nutzung der Kapillarsäulenteknologie auf breiter Basis geschaffen.

Nach einigen tastenden Versuchen auf dem Gebiet der Kapillar-«Supercritical Fluid»-Chromatographie begann Grob, dem Drängen seiner Freunde folgend und von diesen unterstützt, die Arbeit an seinem einzigen Buch. Aus dieser Arbeit, die eigentlich retrospektiv gedacht war, entwickelte sich in der Endphase doch noch ein neuer Anstoss der Glaskapillarsäulenteknologie, die Wiederentdeckung der OH-terminalen Polysiloxanphasen als Voraussetzung für die Hochtemperaturgaschromatographie. Hier blieb es jedoch bei einer Arbeit, die er kurz vor seiner Pensionierung veröffentlichte.

Die Impulse, die Kurt Grob den Trennwissenschaften der organisch-analytischen Chemie gegeben hat, werden durch Kollegen, Schüler und Freunde in aller Welt weitergetragen.

Bruno Brechbühler
Walter Giger

Geht es ohne Kernenergie? **

Günter Lipphardt*

Forderungen nach dem Ausstieg aus der Kernenergie werden mit erheblichen Sicherheitsmängeln der Kernkraftwerke begründet. Regenerierbare Energiequellen, Strom-Sparen und Wärme-Kraft-Kopplung sollen einen Ersatz der Kernkraftwerke ermöglichen. – Aber sind Sonne und Wind echte Alternativen, durch die elektrischer Strom preiswert und ausreichend zur Verfügung gestellt werden kann? Oder lässt sich durch Sparmassnahmen das Akzeptanzproblem Kernenergie lösen, ohne unseren Lebensstandard und die Entwicklung unserer Industrie einzuengen? Müssen wir nicht vielmehr Ummengen teurer und rarer fossiler Rohstoffe schlechthin verheizen, mit vielen negativen Begleiterscheinungen? Für die Chemische Industrie in der Bundesrepublik Deutschland und in der Schweiz als sehr grosser Stromverbraucher sind das essentielle Fragen, von denen die Wettbewerbsfähigkeit einer breiten Palette von Produkten abhängt. – Auch erhebt sich natürlich die Frage, ob unsere Kernkraftwerke wirklich so unsicher sind, dass wir auf so schwierige Ersatzlösungen ausweichen müssen. Der folgende Aufsatz versucht, in technischer und wirtschaftlicher Hinsicht darauf eine Antwort zu geben.



Günter Lipphardt: Geboren 1927 in Düsseldorf. 1949–1954 Studium der Verfahrenstechnik an der Technischen Hochschule Karlsruhe; 1957 Promotion bei Professor Emil Kirschbaum. Im selben Jahr Eintritt in die Hoechst AG. Tätigkeit als Betriebs- und Planungsingenieur für chemische Anlagen auf diversen Arbeitsgebieten. 1966 bei Hoechster Tochtergesellschaft Messer-Griesheim zuständig für Schweisstechnik und Tieftemperaturtechnik. 1970 verantwortlich in Hoechst für Planung von Auslandsinvestitionen. 1974 Leiter des Ingenieurbereichs III, ingenieurtechnische Planung und Bau von Produktionsanlagen der Hoechst AG weltweit; 1981 Direktor. 1975 bis 1986 Mitglied des Technischen Beirats der DWK (Deutsche Gesellschaft für die Wiederaufarbeitung von Kernbrennstoffen). Seit 1983 Lehrbeauftragter der Fakultät Verfahrenstechnik der Universität Stuttgart für das Gebiet «Verfahrenstechnik im Kernbrennstoffkreislauf»; 1986 Honorarprofessor.

1. Einleitung

Die Chemische Industrie gehört in Deutschland ebenso wie in der Schweiz zu den tragenden Säulen der Wirtschaft. In Deutschland hat sie etwa 12% Anteil am gesamten Stromverbrauch und ist mit nahezu einem Viertel der grösste industrielle Stromverbraucher^[1]. Dabei nimmt der Strom in hohem Masse die Rolle eines Rohstoffs ein. Die Chemie ist deshalb besonders auf ausreichende Versorgung mit preisgünstigem Strom angewiesen. Denn davon hängt für viele Produkte ihre Wettbewerbsfähigkeit ab. Das gilt nicht in gleichem Umfang auch für die Schweiz, wo stromintensive chemische Prozesse keinen so hohen Anteil haben. Hier ist die Chemische Industrie mit 4,9% am gesamten und mit 15,2% am industriellen Stromverbrauch beteiligt^[2].

In jedem Fall hätte ein Ausstieg aus der Kernenergie gravierende Folgen, wenn nicht durch andere, wirtschaftlich einsetzbare Energien die Lücke geschlossen werden kann.

Und diese Problematik betrifft nicht nur die Chemische Industrie oder die Industrie im allgemeinen, sie hat Auswirkungen auf jeden einzelnen.

2. Drei Thesen zum Ausstieg

Es ist deshalb zu bedauern, dass die Auseinandersetzung um die Kernenergie vielfach den wissenschaftlich/sachlichen Boden verlassen hat. Statt dessen wird die Diskussion emotionell in die Öffentlichkeit getragen, und die Menschen werden mit Szenarien über die Risiken und die katastrophalen Auswirkungen von Nuklearunfällen verunsichert.

Lässt man die Beiträge in den Medien der letzten Monate Revue passieren, die sich mit der Kernenergie und den Alternativen dazu befassen, so sind sie auf drei gemeinsame Nenner zu bringen:

1. Die Kernkraftwerke – auch im Westen – sind ausserordentlich gefährlich und sollten sobald wie möglich – am besten sofort – abgestellt werden.
2. Das Abschalten der westlichen Kernkraftwerke ist – auch sofort – möglich, ohne einschneidende Konsequenzen für Bevölkerung und Industrie.
3. Durch Nutzung regenerativer Energien, weitgehende Anwendung der Wärme-Kraft-Kopplung und durch konsequen-

tes Energiesparen kann man nicht nur die Kernenergie ersetzen, sondern auch auf einen Grossteil der mit fossilen Brennstoffen gespeisten Kraftwerke verzichten.

Nun kann ja niemand behaupten, Kernkraftwerke hätten kein Gefährdungspotential, und wenn die genannten Thesen im grossen und ganzen zuträfen, wäre nichts naheliegender, als die Kernkraftwerke abzustellen. Warum sollte man sich mit einer Technik herumschlagen, welche durch die Atombomben auf Japan und die Reaktorunfälle von Harrisburg und Tschernobyl hinlänglich belastet ist?

Solche katastrophalen Ereignisse erzeugen intuitiv Ablehnung, nicht zuletzt deshalb, weil nur wenige in der Bevölkerung wissen, was in den Kernreaktoren vor sich geht und mit welchem tatsächlichen Gefahrenpotential wir es zu tun haben und ob ein Kernreaktor beim grössten anzunehmenden Unfall eine atombombenähnliche Wirkung haben kann. Es ist nur zu verständlich, wenn man vor einer so wenig begreifbaren Technik zurückschreckt, aus Angst vor den Folgen für sich selbst und vor möglicherweise grösseren Folgen für die kommenden Generationen.

Eine Ablehnung fällt natürlich um so leichter, wenn man glaubt, dass echte Alternativen vorhanden sind. Alternativen, mit denen wir die Risiken der Kernenergie vermeiden, ohne auf preiswerten und ausreichenden Strom verzichten zu müssen. Dass dies möglich sei, wird von Kernener-

* Korrespondenz: Prof. Dr.-Ing. G. Lipphardt
Ingenieurbereich III (Planung)
Hoechst AG
Postfach 8003 20, D-6230 Frankfurt am Main 80
(Bundesrepublik Deutschland)

** Nach einem Vortrag im Seminar «Chemische Reaktionstechnik» des Technisch-chemischen Laboratoriums der ETH Zürich (Prof. Dr. W. Richarz) am 15. Juni 1987.

giegegnern, unter denen sich auch Naturwissenschaftler und Ingenieure finden, immer wieder behauptet.

Nun gibt es immerhin auch noch Fachleute, die sagen genau das Gegenteilige, aber die kommen meist von den Firmen, die Kernkraftwerke bauen oder betreiben. Ihnen unterstellt man häufig, sie seien Partei; deshalb glaubt man ihnen nicht gerne.

Nur – stimmen die eingangs zitierten Thesen tatsächlich? Und was machen wir eigentlich, wenn sie nicht stimmen?

Bei einer objektiven Beurteilung der Kernenergieproblematik sollte man sich von zwei Grundsätzen leiten lassen:

- Elektrische Energie muss ausreichend und so billig und umweltschonend wie möglich zu erhalten sein.
- Die Vor- und Nachteile der Kernenergie und der übrigen Energiequellen müssen von einer neutralen Grundhaltung aus gegeneinander abgewogen werden.

Im folgenden werden die drei Thesen im Lichte dieser Grundsätze kritisch bewertet. Das soll aber nicht nur nach technischen, sondern auch nach wirtschaftlichen Gesichtspunkten geschehen. Jeder von uns ist wirtschaftlich orientiert. Da kann es für die Energie keine Ausnahme geben.

3. Erste These: Kernkraftwerke sind ausserordentlich gefährlich und sollten – am besten sofort – abgestellt werden

«Tschernobyl ist überall» suggeriert, die westlichen Kernkraftwerke seien genauso unsicher wie die russischen des havarierten Typs.

Tschernobyl liegt nicht im Westen – aber der Protest richtet sich in erster Linie an den Westen und nicht an den Urheber der Katastrophe. Dieser hat schon Stunden nach dem Unglücksfall unkritisiert verkündet, er setze weiter auf die Kernenergie, und mit Ausnahme des zerstörten Reaktors sind alle anderen wieder am Netz. Der Russe weiss, warum er das sagt – er hat wirtschaftlich keine andere Wahl!

Dabei ist der russische Reaktor des Tschernobyl-Typs, der in 24 Einheiten nur in der Sowjetunion Verwendung findet, von seiner physikalischen und technischen Konzeption her unsicher. Die Konstruktion als graphitmoderierter Siedewasser-Reaktor neigt bei bestimmten Betriebszuständen, physikalisch bedingt, zum Durchgehen, und dann ist nichts mehr dagegen zu machen! Wenn man dazu an einem in Betrieb befindlichen Reaktor Versuche unternimmt und dabei fast alle Sicherheits- und Notfalleinrichtungen abschaltet, muss man sich über das Resultat nicht wundern.

Der Ablauf des Unglücks lässt sich durch ein einfaches Beispiel verdeutlichen: Der havarierte Reaktor ist zu vergleichen mit einem fahrenden Auto, dessen Bremsensystem ausser Funktion gesetzt wurde. Wenn sich seine Geschwindigkeit erhöht, wird automatisch Vollgas gegeben. Der Totalschaden ist dann nicht zu verhindern.

Darüber hinaus fehlt bei russischen Reaktoren eine Reihe von Sicherheitseinrichtungen, die im Westen als absolut notwendig angesehen werden. Das in Publikationen in diesem Zusammenhang angeführte «Containment», eine Sicherheitshülle um den Reaktor, die den Austritt von Radioaktivität im Unglücksfall verhindern kann, ist dafür nur ein drastisches Beispiel. Es ist aber nicht das einzige.

Warum hat man aber einen derartigen Reaktortyp mit allen seinen Fehlern überhaupt gebaut? Hierfür gibt es sowohl technische als auch militärische Gründe. Technisch gesehen stellen diese Reaktoren keine so extremen Anforderungen an den Apparatebau, weil sie aus vielen gleichartigen und leicht zu fertigenden Druckröhren aufgebaut sind. Und militärisch ist diese Reaktorlinie deshalb interessant, weil sie die Möglichkeit bietet, zusammen mit der Stromerzeugung Waffen-Plutonium herzustellen.

Die westlichen Leistungs-Reaktoren dienen nicht der Gewinnung von Waffen-Plutonium und sind deshalb nach anderen Prinzipien gebaut, mit einer unvergleichlich höheren Sicherheit. Im Störfall wird hier die Leistung inhärent verringert. Um bei dem Auto Beispiel zu bleiben: Hier wird das Gas weggenommen und gebremst, wenn die Geschwindigkeit sich erhöht. Vielfach redundante, also in Mehrzahl vorhandene Systeme, auch für die Notkühl- und Sicherheitseinrichtungen, garantieren zudem das geringste Mass an Ausfallwahrscheinlichkeit.

Wenn es auch keine absolute technische Sicherheit geben kann, lassen sich aber doch die Auswirkungen eines Störfalls auf die Umwelt ausschliessen. Das ist zu erreichen durch den Einbau von vielen Barrieren zwischen dem möglichen Schadensereignis und der Umwelt, selbst wenn die radioaktiven Brennelemente im Reaktor schmelzen sollten.

Zu diesen Barrieren gehört auch das Containment. Wie in Harrisburg bewiesen wurde, ist trotz Zerstörung des Reaktor-

Kerns deshalb dort so gut wie keine Radioaktivität nach aussen gelangt; sie betrug nur etwa ein Millionstel dessen, was in Tschernobyl freigesetzt wurde.

Die westlichen Kernkraftwerke sind aber auch so gebaut, dass kein denkbares äusseres Ereignis wie Erdbeben, Flugzeugabsturz, Explosion oder Sabotage zur Zerstörung des Reaktorkerns und Austritt von Radioaktivität führen kann.

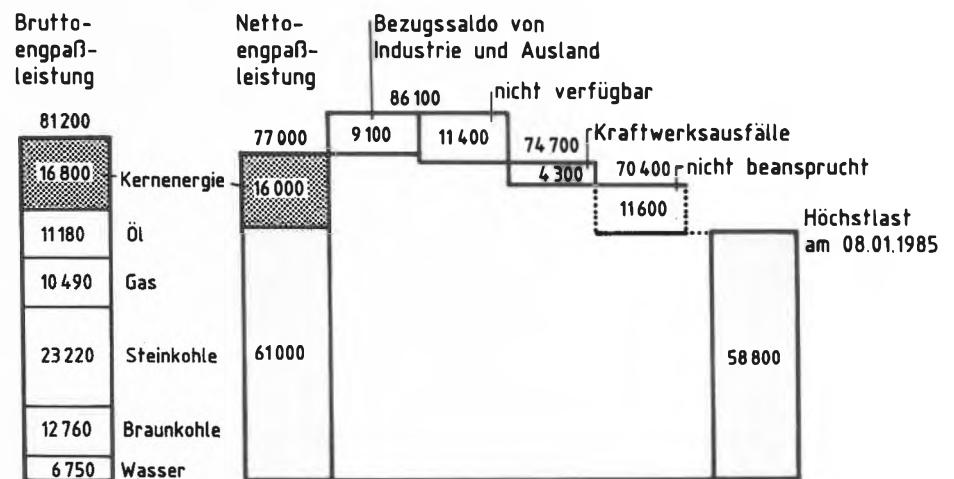
Das gilt ähnlich auch für die übrigen Techniken, die zum Kernbrennstoff-Kreislauf gehören, wie Urananreicherung, Brennelementfertigung, Wiederaufarbeitung und Lagerung. Auch hier bietet das Prinzip tief gestaffelter Barrieren eine zusätzliche Sicherheit gegen das Austreten von Radioaktivität in die Umwelt. Das Mass der notwendigen Barrieren richtet sich dabei nach der Höhe des zu handhabenden Aktivitätsinventars.

Die Störfälle, die bei uns heute tatsächlich auftreten, sind nicht von solcher Natur. Wenn aber, wie derzeit, beherrschbare Ereignisse, auch im nicht-nuklearen Teil eines Kernkraftwerks, als «Reaktorstörfälle» öffentlich gehandelt werden, so wird unverantwortlicherweise eine Angstpsychose geschürt.

4. Zweite These: Auch das sofortige Abstellen der Kernkraftwerke ist ohne einschneidende Konsequenzen

Diese Behauptung wird immer wieder in der Bundesrepublik Deutschland, vor allem von den Grünen, aufgestellt. Was ist eigentlich daran? Nun, ganz falsch ist die Aussage nicht – sie ist aber auch nicht richtig!

Zur Erklärung soll eine Darstellung dienen, bei der die Stromerzeugungskapazität der Bundesrepublik Deutschland dem maximalen täglichen Verbrauch im Januar 1985 gegenübergestellt ist^[3]. Fig. 1 zeigt, dass die Energieversorgungsunternehmen auch noch am kältesten Tag über eine er-



Zahlen in MW

Fig. 1. Kraftwerkskapazität und Höchstverbrauch in der Bundesrepublik Deutschland 1985.

hebliche Reservekapazität verfügten. Sie sind dazu verpflichtet, um die Versorgung auf alle Fälle zu sichern. Und eines ist in diesem Zusammenhang ebenso wichtig wie trivial: Die Stromerzeugung ist eine ganz spezielle Produktion. Das Produkt muss nämlich in dem Moment erzeugt werden, in welchem es benötigt wird. Da immer mit dem Ausfall von mehreren Kraftwerken gerechnet werden muss, ist eine Vorhaltung ausreichender Reservekapazität unerlässlich; sie entspricht in Deutschland im Winter ungefähr der Kernkraftwerks-Leistung.

Würden wir die Kernkraftwerke sofort abstellen, müssten wir auf diese Reserve verzichten. Das mag unter günstigen Bedingungen, wenn sämtliche anderen Kraftwerke in Betrieb sind und bei milden Aussentemperaturen tatsächlich funktionieren, sofern die heute als Reserve gehaltenen Kraftwerke auf Vollast gefahren werden. Allerdings wären wir dann bei Ausfall von Kraftwerken auf die internationale Stromschiene angewiesen, die dafür aber nicht gedacht ist.

Es wäre unter diesen Umständen sehr wahrscheinlich, dass wir in dem Notfall der Unterversorgung nach Abstellen unserer Kernkraftwerke von den Franzosen aus deren Kernkraftwerken mit Strom versorgt werden. Aber ist das denn die Lösung des Kernenergieproblems?

Länder wie die Bundesrepublik Deutschland und die Schweiz mit einer höchstentwickelten Industrie können in gar keinem Fall ohne ausreichende Stromreserve sein. Wie kritisch das werden kann, haben uns gerade im letzten kalten Winter einige sozialistisch regierte Länder im Osten Europas gezeigt.

4.1. Alternativen zur Kernenergie

Man könnte sich also günstigstenfalls nur mittel- und langfristig von der Kernenergie lösen, und dazu brauchte man echte Alternativen, und das sind zunächst einmal Kohle, Erdöl und Erdgas sowie in besonderer Lage die Wasserkraft. Wir haben noch für einige Hundert Jahre Kohle, sicherlich für mehr als ein halbes Jahrhundert Öl und Gas.

Allerdings wäre der Rückgriff auf diese fossilen Energieträger mit spürbaren Konsequenzen verbunden, und zwar in bezug auf die Umwelt, die Ersatzmengen und die Wirtschaftlichkeit.

4.1.1. Auswirkungen auf die Umwelt

Im Gegensatz zum Kernkraftwerk, dessen Betrieb die Umwelt nur wenig belastet, haben wir es bei der Verbrennung fossiler Brennstoffe mit erheblichen Emissionen zu tun. Das Rauchgasproblem kann man heute zwar als annähernd gelöst ansehen, soweit es Schwefel- und Stickstoffoxide betrifft. Ganz sauber bekommt man die

Rauchgase dennoch nicht; Restmengen dieser und anderer Schadstoff-Komponenten bleiben immer noch übrig.

Gegen die steigende Menge von Kohlendioxid ist ohnehin nichts zu machen. Dabei ist noch nicht sicher, was letztlich als gravierender anzusehen ist: die Belastung durch SO₂ und NO_x oder die ständige Erhöhung des CO₂-Gehalts in der Atmosphäre^[4], die den Wärmehaushalt durcheinanderbringen kann (Fig. 2).

Und wegen dieser Gefahren werden auch so sehr die regenerativen Energien beschworen, da sie keine Schadstoffe produzieren und nur so die Argumenta-

tion gegen die Kernenergie stimmend machen könnten. Diese Energieformen werden in Abschnitt 5 erörtert.

4.1.2. Ersatzmengen

In der Bundesrepublik Deutschland wurden im vergangenen Jahr mehr als 35% des gesamten Strombedarfs durch Kernenergie gedeckt^[5] (Fig. 3). Wir diskutieren also über grosse Summen – immerhin 120 Milliarden kWh. In der Schweiz beträgt der Anteil des Kernenergiestroms sogar ca. 39% (Fig. 4), bei einer Erzeugung von 22 Milliarden kWh^[2, 6].

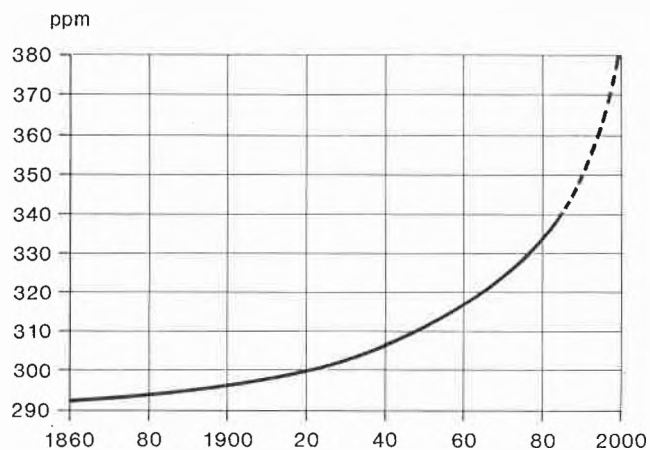


Fig. 2. Zunahme des CO₂-Gehalts in der Atmosphäre seit dem Jahre 1860.

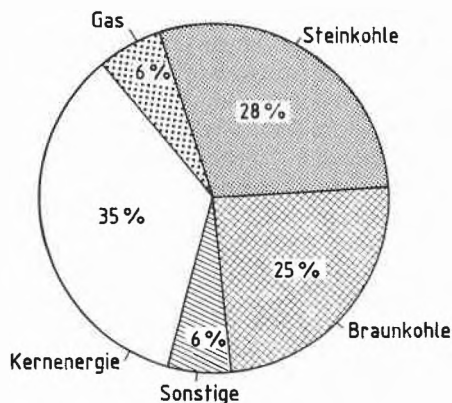


Fig. 3. Anteile der Energiequellen an der Stromerzeugung in der Bundesrepublik Deutschland 1986.

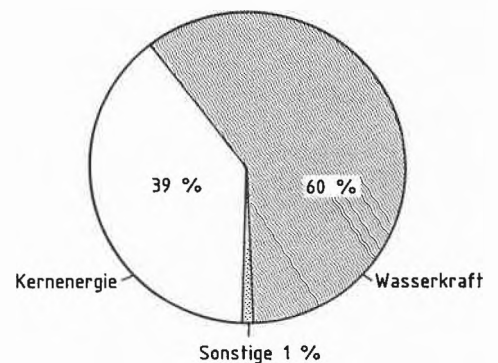


Fig. 4. Anteile der Energiequellen an der Stromerzeugung in der Schweiz 1985.

120 Mrd kWh aus Kernenergie

können ersetzt werden durch

	Ersatzmenge	Gesamtverbrauch Bundesrepublik (1985)
Steinkohle	38 Mio t/a	76.6 Mio t/a
Heizöl	28 Mio t/a	47.3 Mio t/a
Erdgas	36 Mrd Nm ³ /a	53.2 Mrd Nm ³ /a

Fig. 5. Substitution von Energieträgern.

Wollte man diesen Strom durch andere Energieträger ersetzen (Fig. 5), benötigte man in Deutschland zusätzlich mehr als die Hälfte der gegenwärtig verbrauchten Steinkohle oder entsprechende Mengen Erdöl oder Erdgas. Die Verwendung der billigen Braunkohle ist, vornehmlich aus ökologischen Gründen, nicht weiter auszubauen.

Die Schweiz hat einen ausserordentlich hohen Anteil an Strom aus Wasserkraft^[2]. Da diese Energiequelle nicht viel weiter ausgeschöpft werden kann, müsste man zum Ersatz der Kernenergie auch dort auf fossile Energieträger, in erster Linie Kohle, ausweichen.

Wenn in der ganzen Welt im Jahre 1986 mit über 1500 Mia kWh etwa 15% des gesamten Stromverbrauchs aus der Kernkraft stammte^[7], dann zeigt diese Zahl unmissverständlich die internationale Bedeutung dieser Technik.

Ein weltweiter Verzicht auf derartige Beiträge zur Deckung des Energiebedarfs hätte unabsehbare Folgen. Die Bereitstellung solcher Energiemengen aus fossilen Quellen würde den Welt-Energiemarkt stark durcheinanderbringen. Eine neue Welle der Preissteigerung bliebe nicht aus, mit allen Folgen für die Weltwirtschaft, die wir gerade nach den zwei Energiepreisschüben mühsam überwunden haben.

Der Hinweis auf die Situation in der Welt lehrt uns aber auch, dass wir in Deutschland oder in der Schweiz keine isolierte Kernenergieproblematik haben, die sich löst, wenn wir allein auf die Kernenergie verzichten.

Und dürfen die Industrienationen, die in der Lage sind, Kernkraftwerke sicher zu betreiben, mit dem Verzicht auf diese Kernkraftwerke als zusätzliche Nachfrager auf dem Energiemarkt auftreten? Sie würden denen, die gar keine andere Wahl als fossile Energien haben, von den doch eng begrenzten Reserven viel wegnehmen und die Preise dazu noch in die Höhe treiben.

4.1.3. Wirtschaftlichkeit

Bei der Diskussion über den Ausstieg aus der Kernenergie wird von Gegnern und Befürwortern gleichermassen mit den Kosten für die kWh argumentiert, natürlich mit sehr unterschiedlichen Zahlen. Von der deutschen Stromwirtschaft wird bei den derzeit laufenden Kraftwerken eine Kostendifferenz gegenüber deutscher Steinkohle von etwa 0.03 DM/kWh zugunsten des Kernenergiestroms nachgewiesen, das sind in der Bundesrepublik pro Jahr etwa 4 Milliarden DM. Zu ähnlichen Zahlen führte auch eine Expertenanhörung^[8].

Dagegen wurde im Januar 1987 von der saarländischen Landes-Regierung ein Stromkostenvergleich^[9] veröffentlicht, nach dem – auf der Basis von Kraftwerken, die 1990 ihren Betrieb aufnehmen – Strom aus deutscher Steinkohle wesentlich billiger sei als Kernenergiestrom. Damit sollte die Behauptung von der angeblich billigen

Kernenergie widerlegt werden. Die darin aufgeführten Kosten für Kernenergiestrom liegen in dieser Berechnung mit 16.6 bis 22 Pf/kWh weit über denen für subventionierte Kohle (13.4 Pf/kWh). Die Kosten bei Einsatz von unsubventionierter Kohle sind mit 17 Pf/kWh angegeben.

Wie teuer oder wie billig ist denn nun tatsächlich die Kernenergie im Vergleich mit Kohle? Und dabei ist wegen der grossen Preisunterschiede deutlich zwischen deutscher Steinkohle und Importkohle zu unterscheiden. Der folgenden Darstellung wurden eigene Berechnungen zugrundegelegt, die für das Inbetriebnahmejahr 1990 die Kosten für die kWh ausweisen. Sie enthalten *alle* Kosten, die mit der Stromerzeugung im Zusammenhang stehen, beim Kohlekraftwerk die Entschwefelung und Entstickung der Rauchgase, beim Kernkraftwerk auch die Wiederaufarbeitung der abgebrannten Brennelemente, die Endlagerung der radioaktiven Abfälle und den Abriss des Kernkraftwerks nach einer Betriebsdauer von etwa 20 Jahren.

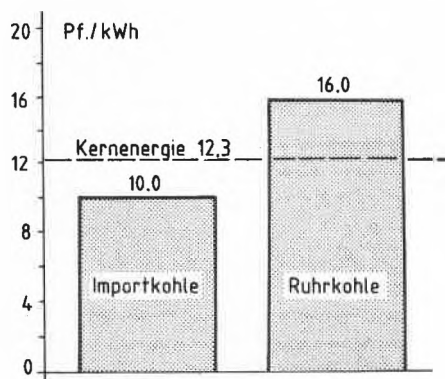


Fig. 6. Stromerzeugungskosten von Steinkohlekraftwerken bei Einsatz verschiedener Kohlesorten (1. Betriebsjahr).

Daraus resultiert, dass die Aussage, Strom aus Kernenergie sei teurer als der aus Kohle, dann richtig ist, wenn man von der gegenwärtig billigen *Importkohle* ausgeht (Fig. 6). Das ist auch der Grund dafür, dass neue Wirtschaftlichkeitsüberlegungen in den USA, die über billige Steinkohle verfügen, häufig zuungunsten der Kernenergie ausfallen.

Man muss bei der Bewertung der aus Übersee importierten Kohle jedoch berücksichtigen, dass die niedrigen Preise nur für den derzeitigen weltweiten Bedarf gelten. Eine grössere Nachfrage aufgrund weitgehenden Verzichts auf die Kernenergie würde die Notierungen für diese Kohle dagegen sofort steigen lassen, wie es nach 1979 schon einmal als Folge der zweiten Erdölkrise in bemerkenswerter Weise zu verzeichnen war (Fig. 7)^[10,11]. Dann kann dieses Resultat unserer Berechnungen natürlich nicht mehr stimmen.

Vergleicht man den Kernenergiestrom mit dem aus Ruhrkohle, ist der Kostenunterschied zugunsten der Kernenergie bereits von Anfang an beträchtlich. Nach 10 und 20 Betriebsjahren wird der Vorteil der Kernenergie gegenüber *heimischer* Kohle immer deutlicher (Fig. 8). Selbst durch Preissteigerungen von nur 3% p.a. gehen die Kosten für die Kohle mit den Jahren stark in die Höhe. Da der Brennstoffanteil bei Kohlekraftwerken aber relativ hoch ist, wirken sich die steigenden Kosten dafür auch in deutlich steigenden Strompreisen aus. Die Preise für den Kernenergiestrom erhöhen sich dagegen wegen der insgesamt niedrigen Kosten für den Brennstoffkreislauf unter gleichen Bedingungen nur wenig.

Somit ist die Kernenergie – gerade über einen längeren Zeitraum betrachtet – ein ernstzunehmender wirtschaftlicher Faktor, der im Auge behalten werden sollte.

Man erkennt aus diesen Ausführungen, dass es bei der zweiten These wie bei so vielen anderen ist: Die Behauptungen sind

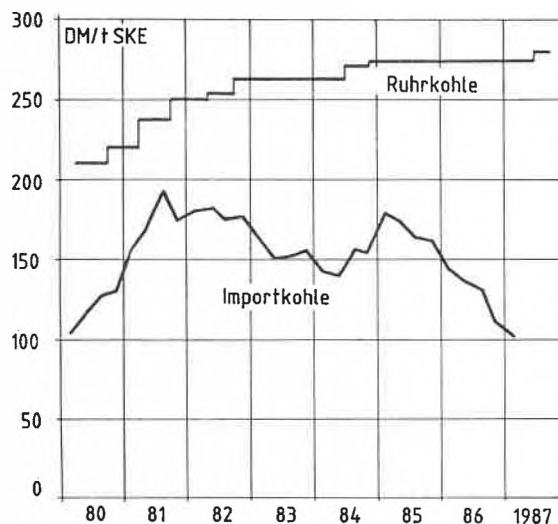


Fig. 7. Entwicklung der Preise für Import- und Ruhrkohle seit dem Jahre 1980.

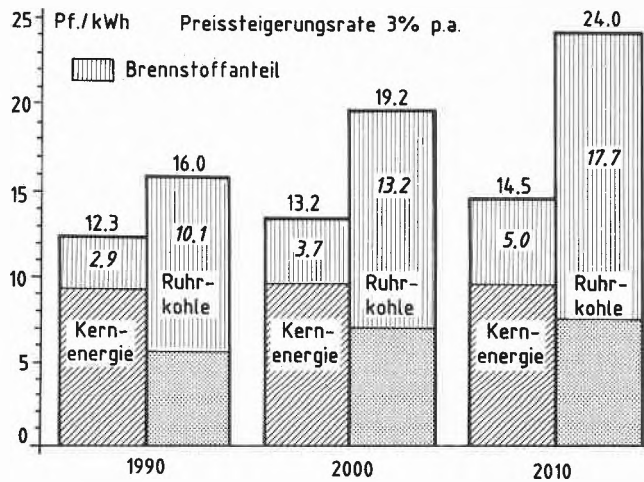


Fig. 8. Stromerzeugungskosten von Kraftwerken während einer Betriebszeit von 20 Jahren.

nicht völlig aus der Luft gegriffen, doch sie stimmen nicht im Detail. Sie klingen aber wissenschaftlich und neutral und verfehlen deshalb auch nicht ihre Wirkung.

Objektiv gesehen müssten wir alle mit erheblichen ökonomischen und ökologischen Konsequenzen rechnen, wenn die Kernkraftwerke abgestellt würden.

5. Dritte These: Durch regenerative Energien, Wärme-Kraft-Kopplung und Energie-Sparen kann die Stromnachfrage zu einem grossen Teil befriedigt werden

Haben wir tatsächlich ausser Kohle, Erdöl und Erdgas andere *echte* Alternativen, um die Kernenergie zu ersetzen? Echte Alternativen sind notabene solche, die einen *wesentlichen* Beitrag zur Stromproduktion leisten können und die auch wirtschaftlich tragbar sind. Damit kommen wir zum Dreh- und Angelpunkt der ganzen Angelegenheit.

5.1. Sonne

Technisch ist es durchaus möglich, mit solarthermischen oder direkt mit photovoltaischen Kraftwerken aus Sonne Strom zu erzeugen. Einer Nutzung in grossem Umfang stehen jedoch grundsätzliche Hindernisse entgegen: vor allem der grosse Flächenbedarf, der hohe Preis und die ungleichmässige Stromerzeugung als Folge von Tag/Nacht-Zyklus sowie Schwankungen der Sonneneinstrahlung.

Zur Erzeugung derselben Elektrizitätsmenge, die ein Kernkraftwerk liefert, benötigt ein Solarkraftwerk in Mitteleuropa eine sicherlich nicht zur Verfügung stehende Landfläche von 400–500 km². In günstigen Regionen sind es immerhin noch mehr als 200 km².

Die Stromkosten werden beim heutigen Stand der Technik – unsubventioniert – in Mitteleuropa auf 2.20^[12]–3.50^[13] DM/kWh

geschätzt, für kleinere Anlagen sogar auf 6–8 DM/kWh^[14]. Für Grossanlagen in Wüstenregionen verringern sich die Kosten auf 1^[12]–2^[14] DM/kWh. Technische Verbesserungen könnten in absehbarer Zeit den Preis auf die Hälfte reduzieren^[15]. Der kürzlich ins Gespräch gebrachte Wert von 0.40 DM/kWh^[16] für unsere Breitengrade wird von anderen Fachleuten^[12,14] für wenig realistisch gehalten.

Die geringe Verfügbarkeit von Solarkraftwerken führt dazu, dass aus 1 MW Spitzenleistung in Mitteleuropa nur 1 Mio kWh/a zu gewinnen sind. Das ist um den Faktor 6–7 weniger als bei einem normalen Kraftwerk. In sonnenreichen Zonen lässt sich die Ausbeute etwa verdoppeln. Energielängtspeicher, die die unterschiedliche Stromerzeugung ausgleichen könnten, sind bisher nicht vorhanden und im erforderlichen Umfang auch nicht realisierbar. Deshalb wäre die zusätzliche Installation entsprechender Kraftwerkskapazitäten mit anderen Energieträgern unerlässlich. Das ist aber in den Kosten nicht berücksichtigt.

Aus diesen Gründen kann die Sonne keinesfalls als billige Stromquelle hingestellt werden. Dennoch erhofft man sich von der Solarzelle noch viel mehr. Sie soll nicht nur unseren Strombedarf decken, sondern über Elektrolyse-Wasserstoff einen wesentlichen Beitrag zur gesamten Weltenergieversorgung leisten^[17].

Typisch für die Information der breiten Bevölkerung zu diesem Thema erscheint ein Artikel in einem deutschen Magazin^[18]. Danach sei der Energieträger der Zukunft flüssiger Wasserstoff, der mittels Solarzellen billig hergestellt werden könnte. Die zur Deckung des gegenwärtigen Weltenergiebedarfs mit Wasserstoff erforderlichen Solarzellenanlagen würden 6–7 Millionen km² Wüstenfläche brauchen, eine Fläche so gross wie Nordafrika. So einfach ist das. Leider klärt uns der Artikel nicht darüber auf, wieso der Strom so billig sein kann,

und auf die Schwierigkeiten des Betriebes so grosser Solarzellen-Flächen – denken wir nur an Sandstürme – geht er gar nicht ein, auch nicht auf die politischen Konsequenzen einer solchen Abhängigkeit. Es wird allerdings eingeräumt, dass bis zur Realisierung noch 30 bis 60 Jahre vergehen könnten.

So sehr eine Nutzung der Sonne über die Wasserstoff-Erzeugung zu begrüssen wäre, es dürfen chemisch-physikalische Grundsätze nicht ausser acht gelassen werden. Pro 1 m³ Wasserstoff müssen in Elektrolyseanlagen 4–5 kWh^[19] aufgewendet werden. Selbst wenn man in weiterer Zukunft für Solarstrom tatsächlich mit Kosten von 40 Pf/kWh (nach heutigem Geldwert) rechnen könnte, würde das zu einem spezifischen Energiepreis von 125–155 DM/GJ führen. Zum Vergleich: Die teure deutsche Steinkohle kostet weniger als 10 DM/GJ, die Importkohle davon nur ein Drittel.

Da Haushalte und Industrie Strom brauchen, müsste dieser durch Verbrennen des Wasserstoffs gewonnen werden, wobei 1 m³ Wasserstoff etwa 1.3 kWh ergibt. Selbst bei Verwendung von Brennstoffzellen, die für einen grosstechnischen Einsatz noch zu entwickeln wären, liessen sich kaum mehr als 1.7 kWh/m³ H₂ erreichen. Bei allen derartigen Überlegungen sind die Kosten für die Elektrolyse, den Transport und die Rückverwandlung des Wasserstoffs in elektrischen Strom noch gar nicht berücksichtigt.

5.2. Wind

So ähnlich ist es auch um den Wind bestellt, mit dem man natürlich Strom erzeugen kann, wenn er mit der richtigen Geschwindigkeit weht. Und was geschieht, wenn er nicht oder zu stark weht? Dies ist der Punkt: Man muss für die nicht nutzbaren Zeiten ebenfalls Reservekraftwerke bereithalten.

Von den Windkraftwerken brauchte man viele Tausende, um einen wesentlichen Beitrag zum Stromangebot zu leisten. Denn eine Einheit kann im Jahres-Durchschnitt 1000–1200 kW leisten und ist dafür 150 m hoch, bei einem Flügeldurchmesser von 100 m. 800–1000 dieser grosstechnisch schwer realisierbaren Mammutanlagen wären nötig, um ein Kernkraftwerk vom Typ Biblis zu ersetzen. Der Platzbedarf dafür beträgt 250 km². Man wird die Anlagen viel kleiner machen müssen und brauchte dann davon entsprechend mehr. Neue Entwicklungen versprechen bessere Nutzungszeiten und Wirkungsgrade; es kann sich aber nichts Grundsätzliches ändern.

Nicht zu unterschätzen ist die enorme Umweltbelastung aus dem Betrieb solcher Windmühlen durch rhythmische Geräusche und Lichtveränderungen. Daher wird ihr Einsatz auf die wenig bewohnten, windreichen Küstengebiete beschränkt bleiben müssen. Aber selbst im windreichen Dänemark spielt die Stromerzeugung über Windgeneratoren, obwohl durch Subventionen unterstützt, bisher keine Rolle^[15].

Die Stromgestehungskosten bei bisher erstellten kleineren Anlagen betragen 27–30 Pf/kWh^[13], ohne den Aufwand für die Reservevorhaltung.

5.3. Biomassen

Die dritte Alternative betrifft die «Biomassen» wie Holz, Stroh, Hausmüll, Klärschlamm und rasch wachsende Pflanzen. In den Kraftwerken wird bereits ein zunehmender Teil der bei uns anfallenden Biomassen genutzt: Etwa ein Drittel des Hausmülls wird in Müllkraftwerken verbrannt; Klärgas und Klärschlamm werden ebenfalls zur Stromerzeugung herangezogen. Zur Zeit stammen weniger als 1% der Primärenergie aus diesen Quellen^[20]. Eine Zunahme ist zu erwarten, sie wird aber gewiss zu keinem Durchbruch führen. Die Herstellung von Bioalkohol mag eine teure Alternative zum Benzin sein; sie trägt jedoch nicht zum Stromangebot bei.

Immer wieder taucht in den Publikationen der Bauernhof auf, der durch selbsterzeugtes Biogas seinen Wärmebedarf deckt. Das ist gut und mag im Einzelfall eine beispielgebende Lösung sein. Aber wie kann man das auf Grosskraftwerke übertragen?

5.4. Beitrag der alternativen Problemlösungen

Fasst man die Möglichkeiten der Stromerzeugung durch Sonne, Wind und Biomassen zusammen, so sind sie für begrenzte Sonderanwendungen durchaus nutzbar und interessant. Für «Insellösungen» können sie sogar unersetzlich sein. Aber ist es nicht unredlich, die Hoffnung zu nähren, das drängende Problem Kernenergie sei mit diesen «weichen» Alternativen zu lösen? Es gibt bis heute weltweit keine Technik, um aus diesen Quellen Strom zu erzeugen, der mittelbar oder unmittelbar in grossen Mengen und zu wirtschaftlichen Bedingungen ein Abstellen der Kernkraftwerke ermöglichen könnte. Und wenn es schon als Ersatz für die Kernkraftwerke nicht reicht, dann kann von einem Verzicht auf einen grossen Teil der mit fossilen Brennstoffen gespeisten Kraftwerke schon gar keine Rede sein.

Dennoch sollte man nicht nachlassen, an diesen Techniken weiterzuarbeiten, um ihren Einsatz zu verbessern und zu verbilligen. Wir brauchen letztlich jede nutzbare Energiequelle. Aber man darf sie nicht so kritiklos als «deus ex machina» ansehen, mit dessen Hilfe Lebensstandard und Umweltschutz auf einfachste Weise gesichert seien.

5.5. Wärme-Kraft-Kopplung

Betrachten wir nun die oft gepriesene Kopplung von Wärme und Kraft. Diese Technik ist in hohem Masse umwelt- und rohstoffschonend, wird doch ein wesentlich grösserer Teil der Primärenergie ausgenutzt, als das bei den lediglich der Stromerzeugung dienenden Kraftwerken aus physikalischen Gründen der Fall sein

kann. Davon wird zur Erzeugung von Gegendruckstrom in der Chemischen Industrie soweit wie möglich bereits Gebrauch gemacht. Jede Massnahme zur Dampfeinsparung wird aber die Möglichkeit ihrer Anwendung reduzieren.

Man kann auch in grösserem Umfang Wärme aus einem Kraftwerk zur anderweitigen Nutzung, z. B. als Fernwärme, abgeben. Zur Zeit werden in Deutschland etwa 8%^[20] aller Wohnungen mit Fernwärme beheizt. Aber die Fernwärme ersetzt hauptsächlich fossile Energien zur Gebäudeheizung. Was wir suchen, ist der Ersatz für die Stromerzeugung aus Kernkraftwerken, und dabei kann die Fernwärme nur helfen, wenn durch sie Stromwärme abgelöst wird. Das ist jedoch nur in sehr geringem Umfang der Fall.

5.6. Stromsparen

Oft wird behauptet, dass in Haushalt und Industrie ein grosses Potential zur Stromersparung vorhanden sei. Bei seiner Nutzung würden viele Kernkraftwerke überflüssig. Es werden sogar Zahlen genannt: So könnten nach Meinung der hessischen Grünen, allerdings ohne weitere Spezifizierung, in den Haushalten bis zu 58% und im Gewerbebereich 20 bis 37% Strom eingespart werden^[21]. Dies sind aus vielen Gründen völlig unrealistische Werte.

Im Haushaltbereich sind so grosse Einsparungen nicht realisierbar:

- Die Mechanisierung der Hausarbeit erreicht zwar den Sättigungswert, die Zahl der Haushalte steigt aber noch immer an.

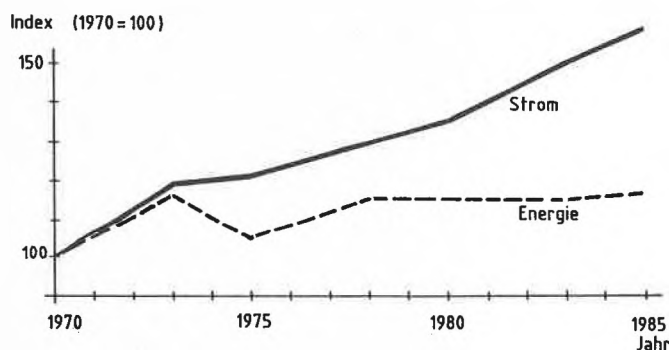


Fig. 9. Entwicklung von Stromverbrauch und Primärenergieverbrauch in der Schweiz.

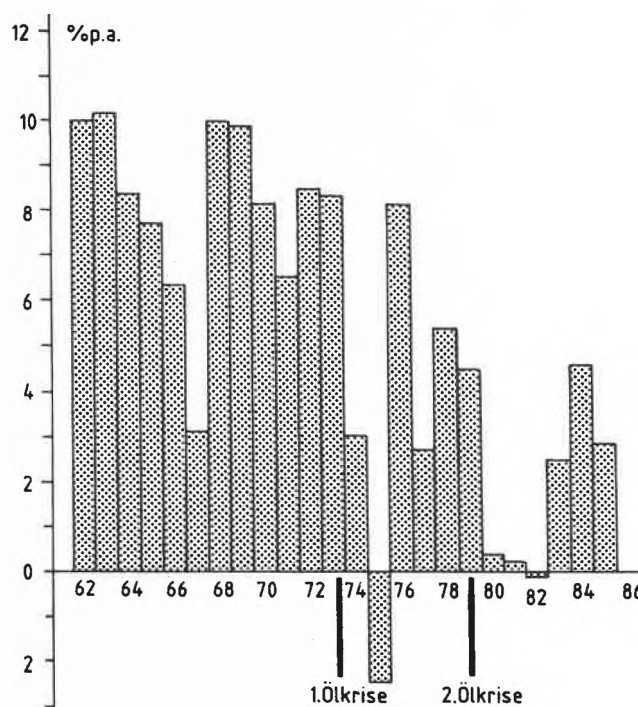


Fig. 10. Steigerungsraten des Stromverbrauchs in der Bundesrepublik Deutschland seit dem Jahre 1962.

- Schon seit einigen Jahren werden Haushaltsgeräte verkauft, die 30 bis 50% weniger Strom verbrauchen; ein Teil dieses Einsparungspotentials ist daher bereits realisiert. Bei der Langlebigkeit dieser Geräte ist ein vollständiges Auswechseln nicht sofort zu erreichen. Und es sind ja nicht nur die Haushaltsgeräte, die Strom verbrauchen.
 - Der Ersatz von Elektroheizungen bedeutet unverhältnismässig hohe Anschaffungskosten und ist häufig technisch gar nicht machbar.
- Ähnliches gilt für den Gewerbebereich:
- Die Automatisierung der Fertigung nimmt weiter zu und damit auch die Stromintensität.
 - Die fortschreitende Installation von Anlagen und Apparaten für den Umweltschutz erhöht den Stromverbrauch.
 - Anlagen zur Einsparung von Wärmeenergie wie z.B. Wärmepumpen benötigen elektrischen Strom.

Aus heutiger Sicht kann aus diesen Gründen allenfalls eine weitere Abschwächung des Verbrauchszuwachses beim Strom erreicht werden. Aber auch dem sind Grenzen gesetzt; denn die einmal erzielten Stromsparefolge lassen sich nicht wiederholen.

Oft spricht man von Stromsparen und meint Energiesparen. Wie irreführend dies sein kann, wird deutlich, wenn man die Entwicklung des Primärenergieverbrauchs mit der des Stromverbrauchs vergleicht. Während der Energieverbrauch seit Jahren nahezu stagniert, nimmt der Stromverbrauch stetig zu. Das gilt für die Schweiz (Fig. 9) ebenso wie für die Bundesrepublik Deutschland^[2,5]. Nicht selten lässt sich der Verbrauch von fossiler Energie nur reduzieren, wenn gleichzeitig – allerdings in deutlich geringerem Umfang – mehr elektrische Energie eingesetzt wird.

Trotz dieser Einschränkungen sind die Auswirkungen der Sparmassnahmen in Haushalt und Industrie gut wahrnehmbar. Der Stromverbrauch hat sich zwar weiter erhöht; es ist aber festzustellen, dass – gegenüber der Zeit vor 1973 – der prozentuale jährliche Anstieg mehr als halbiert worden ist (Fig. 10)^[9].

Wenn man sich objektiv mit der ganzen Angelegenheit auseinandersetzt, so darf man dem Stromsparen schon einen sehr hohen Stellenwert beimessen: Es ist eine effektive Massnahme, um den Bau einiger zusätzlicher Kraftwerke zu erübrigen. Doch auch durch Stromsparen lässt sich der Ausstieg aus der Kernenergie nicht beschleunigen.

6. Kernenergie als Übergangslösung

Das Problem Kernenergie scheint sich zu vereinfachen, wenn man sie nur für eine Übergangszeit von 10 bis 20 Jahren nutzen will und danach auf andere Stromquellen umstellt. Das ist gegenwärtig eine gängige

politische Formel. Was aber kann sich *grundsätzlich* in dieser verhältnismässig kurzen Zeitspanne ereignen? Nichts Wesentliches; denn neue umweltschonende Techniken, die in dieser Frist in grossem Umfang einsetzbar wären, sind nicht in Sicht.

Das gilt auch für die *Kernfusion*, für deren Entwicklung noch Jahrzehnte vergehen werden. Und niemand kann heute sagen, ob diese Technik überhaupt gross-technisch realisiert und wirtschaftlich genutzt werden kann und wie umweltverträglich sie ist.

Aber selbst wenn wir für die Energieversorgung neue Ansätze hätten, wissen wir aus Erfahrung, wie lange es dauert, neue Techniken auch mit *unbegrenzten* Geldmitteln zur Serienreife zu bringen. Von der ersten zündenden Idee bis zum Prototyp dauert es meistens etwa 10 Jahre, und dann brauchen wir weitere 5–8 Jahre, um die grosstechnischen Anlagen zu erstellen.

Bei den als Alternativen genannten regenerierbaren Energiequellen sind wir zwar überall schon im Stadium von Prototypen. Nur haben sich viele der bisher gewählten Wege noch nicht als genügend gangbar erwiesen, um zu ausreichenden Mengen und akzeptabler Wirtschaftlichkeit zu gelangen. Auch in diesen Fällen muss noch auf den zündenden Funken gewartet werden, und wir sind kaum weiter als am Anfang. Leider!

7. Besseres Leben in der Vergangenheit?

Bei der Diskussion über Kernenergie und Umweltschutz wird oftmals eine – unbestimmte – Zeit in der Vergangenheit bemüht, in der der Himmel noch blau war, die Luft noch rein, und die Menschen eine höhere Lebensqualität gehabt haben sollen als heute.

Macht man sich die Mühe, in der Vergangenheit zu forschen, dann erkennt man, dass es diese Zeit nicht gegeben hat. Erst die Technik hat uns in die Lage versetzt, uns von der Schwere der Arbeit zu befreien, bisher unheilbare Krankheiten zu besiegen und die Lebenserwartung merklich zu steigern. Viele dieser Errungenschaften basieren auf der Zurverfügungstellung von preiswerter Energie in beliebigen Mengen, nicht zuletzt von Strom.

Die Zahl der Menschen steigt von Tag zu Tag in beängstigender Weise. Auch diese Menschen wollen ein besseres Leben haben, brauchen ausreichend preiswerte Energie. Wie will man dieses Problem durch regenerierbare Biomassen lösen, wenn heute schon in vielen Teilen der Welt die Ackerflächen für die Versorgung mit Lebensmitteln nicht reichen? Oder durch Sparen, wo Hunderte von Millionen Menschen ohnehin kaum das Nötigste haben? Sind wir uns eigentlich immer bewusst, was für Konsequenzen unsere Entscheidung oder Nichtentscheidung für unendlich viele Erdenbürger haben kann?

8. Problem gelöst?

Wenn wir heute aus Sorge um die Risiken einer so schwer zu begreifenden Technik auf die Kernenergie verzichten würden, so müssen wir uns darüber im klaren sein, dass wir damit das Problem Energieversorgung keineswegs gelöst haben. Wir verschieben es nur auf eine spätere Generation. Denn früher oder später wird sich die Einsicht durchsetzen müssen, dass trotz aller Anstrengungen und politischen Wunschenkens die regenerativen Energien keinen echten Beitrag leisten können. Und die Vorräte an fossilen Energien sind tatsächlich begrenzt.

Es ist notwendig, dass die Diskussion über dieses Thema *rechtzeitig* auf eine sachliche Ebene zurückgeführt wird, wobei man versucht, die Gefahren richtig einzuschätzen und realistische Lösungsmöglichkeiten zu finden.

Dann sollte man darüber nachdenken, ob nicht bei grundsätzlicher Anerkennung der Notwendigkeit der Kernenergie verbindliche internationale Sicherheitsstandards erarbeitet und realisiert werden können. Alle Kernkraftwerke, auch die im Osten, müssten über die gleichen, extrem hohen Sicherheitseinrichtungen verfügen. Andere Reaktorkonzepte als die heute üblichen könnten für die Neubauten zum Tragen kommen. Deshalb müssen wir unsere laufenden Kernkraftwerke nicht abstellen.

Vielleicht ist das ein Weg zum Kompromiss, auf dem sich das Debakel, des «entweder/oder» vermeiden lässt. Denn einen Ausweg aus dem Dilemma müssen wir finden.

9. Schlussfolgerung

Damit kommen wir zum Schluss und zur Beantwortung der Frage, ob es ohne Kernenergie geht. Wenn als Ersatz dafür regenerative, weiche Energien gemeint sind, dürfte kein Zweifel bestehen: es geht nicht! Denn dazu fehlen bestimmt die Mengen, es fehlen aber auch sicherlich alle wirtschaftlichen Voraussetzungen.

Wenn wir die Frage anders stellen würden, nämlich ob es in der Bundesrepublik Deutschland oder in der Schweiz generell ohne Kernenergie gehen würde, müsste die Antwort allerdings lauten: ja, es geht auch ohne Kernenergie.

Wenn wir so reagieren, denken wir allerdings nur an uns selbst in unserem gegenwärtigen egoistischen Problembereich und müssen die letzten Vorräte fossiler Rohstoffe verfeuern, ohne uns um die folgenden Generationen zu kümmern. Es bleibt uns dann nur übrig, so schnell wie möglich herkömmliche Kraftwerke auf Kohle-, Erdöl- und Erdgasbasis zu bauen. Der Strom wird zwar teurer – für uns privat und für die Industrie –, doch damit könnte man noch zurechtkommen, wenn man von den stromintensiven Betrieben absieht.

Auch der *sofortige* Ausstieg aus der Kernenergie wäre bei uns möglich, wenn wir in extremen Wintern von unseren Nachbarn Strom hinzukaufen. Das ist so lange machbar, wie dort Kernkraftwerke mit entsprechender Kapazität laufen. Sollten wir aber in ganz Westeuropa auf die Kernkraftwerke sofort verzichten, wären Stromabschaltungen bei Versorgungsengpässen nicht auszuschliessen.

Aber tatsächlich werden um uns herum auch weiterhin Kernkraftwerke in Betrieb bleiben. Frankreich denkt nicht im Traume daran, seine Unabhängigkeit vom Öl wieder aufzugeben. Der Osten, dessen Kernkraftwerke nicht zu vernachlässigende Sicherheitsmängel aufweisen, baut seine Kernenergieanlagen forciert weiter aus.

Das gilt vor allem für die Sowjetunion, die – wie wir wissen – auch die noch im Bau befindlichen Einheiten des Tschernobyl-Typs fertigstellen und betreiben wird. Erst im April dieses Jahres haben die Russen bekanntgegeben, dass sie die Kernkraftwerkskapazität bis 1995 auf das Dreifache steigern wollen. Und in diesem Land hat wahrhaftig die Reaktorkatastrophe von Tschernobyl stattgefunden.

Dieser Gefahr entgehen wir keinesfalls, auch wenn wir in der Bundesrepublik Deutschland auf Kernkraftwerke verzichten würden. Statt gegenwärtig 191 Kernkraftwerken in Europa liefen dann eben

nur noch 172 solcher Anlagen in teilweise sehr kurzer Distanz. Und wenn die Schweiz noch ihre Kernkraftwerke abstellte, blieben immer noch 167 übrig. Wenn wir allerdings nicht nur an uns selbst und heute denken, sondern auch an die Generationen, die nach uns kommen, dann ist ein Ausstieg aus der Kernenergie nicht zu verantworten. Nur bedeutet das, *jetzt* eine schwierige technische und politische Entscheidung zu fällen und sie auch zu vertreten.

Zu was werden wir uns durchringen? Die Chancen sind gut, dass die Linie der Vernunft doch nicht verlassen wird. Umfragen^[22], ein Jahr nach Tschernobyl, zeigen eine – wenn auch knappe – Mehrheit in der deutschen Bevölkerung, die die Vorteile der Bewahrung des jetzigen Kernenergieanteils höher einschätzt als ihre Risiken. Es sollte aber auch beachtet werden, dass noch mehr als ein Viertel als strikte Gegner die sofortige Stilllegung der Kernkraftwerke verlangt.

Eingegangen am 13. Juli 1987 [TR 19]

- [1] Statistisches Bundesamt: *Statistisches Jahrbuch 1986 für die Bundesrepublik Deutschland*, Kohlhammer, Mainz (1986).
 [2] *Schweizerische Elektrizitätsstatistik 1985*, Bundesamt für Energiewirtschaft, Bern (1986).
 [3] «Stromlinie», Information der Vereinigung deut-

- scher Elektrizitätswerke (VdEW), Frankfurt am Main (22. 1. 1987).
 [4] Information der Deutschen Physikalischen Gesellschaft (Dezember 1985).
 [5] Vereinigung Industrieller Kraftwirtschaft: *Statistik der Energiewirtschaft 1985/86*, Verlag Energieberatung, Essen (1986).
 [6] *Atomwirtschaft* 32 (1987) 111.
 [7] J. Feldmann, *Brennst.-Wärme-Kraft* 39 (1987) 225.
 [8] «Stromerzeugung im Kostenvergleich von Steinkohlen- und Kernkraftwerk», Expertenanhörung des Ministers für Wirtschaft, Mittelstand und Verkehr des Landes Nordrhein-Westfalen, auf Basis eines aktualisierten Gutachtens des Battelle-Instituts (März 1984).
 [9] Information des Ministeriums für Wirtschaft des Saarlandes, Saarbrücken (13.1.1987).
 [10] Preislisten der Ruhrkohle AG und der Ruhrkohle-Verkaufs GmbH, Essen.
 [11] Bundesamt für Wirtschaft, Frankfurt-Eschborn.
 [12] AEG, Neue Technologien/Raumfahrt, Hamburg-Wedel, persönliche Mitteilung.
 [13] H. Schäfer, *Energiewirtschaftl. Tagesfragen* 37 (1987) 200.
 [14] Siemens Solar GmbH, Bergisch-Gladbach, persönliche Mitteilung.
 [15] B. Plettner: *Nutzung der Wind- und Sonnenenergie*, Siemens AG, München (1987).
 [16] W. Freiesleben, Wacker-Chemie-Tronic, Vortrag auf dem 1. Internationalen Energie-Forum in Hamburg (Juli 1987).
 [17] L. Boelkow, *Stahl Eisen* 105 (1985) 545.
 [18] *Stern*, Nr. 2 (Januar 1987).
 [19] G. Kasse, *Chem. Ind. XXXVII* (1985) 314.
 [20] *Jahrbuch 1985/86 Bergbau, Öl und Gas, Elektrizität, Chemie*, Verlag Glückauf, Essen (1986).
 [21] «Energieversorgung ohne Atomkraft», Der Hessische Minister für Umwelt und Energie, Wiesbaden (Juni 1986).
 [22] Institut für Demoskopie Allensbach (März 1987); E. Noelle-Neumann, «Tschernobyl: Ein Schock ohne nachhaltige Wirkung», *Frankfurter Allgemeine Zeitung* (6.7.1987).

Informationen über Energietechnik und Energiepolitik

Meinungsverschiedenheit, Konsens, mehr oder weniger Teilnahme der Öffentlichkeit – wohin treibt die Diskussion zwischen Naturwissenschaftlern, Ingenieuren, Ökologen, Ökonomen sowie Politikern jeglicher Couleur über die zukünftige Energieversorgung?

Einen Überblick über den Status quo wollte das 1. Internationale Energie-Forum in Hamburg vermitteln, das vom 7. bis zum 12. Juli 1987 stattfand.

Die Schweizerische Vereinigung für Atomenergie

SVA-Informationstagung:

Aus der Kernenergie aussteigen?

Zürich-Oerlikon, 21/22 September 1987

Programm

Montag, 21. September

- Die Ausgangslage*
 10.15 Begrüssung der Teilnehmer und Eröffnung durch den Tagungspräsidenten
 Alain Colomb, Präsident der SVA, Direktor der Energie de l'Ouest-Suisse SA (Lausanne)
 10.30 Öffentliche Meinung im Zwiespalt
 Fred Luchsinger, a. Chefredaktor der Neuen Zürcher Zeitung (Forch)

(SVA) will mit einer Informationstagung im September die Ergebnisse neuester Untersuchungen und Berechnungen vorstellen, welche die Wirkungen eines Ausstiegs aus der Kernenergie für die Umwelt, die Wirtschaft und jeden einzelnen Bürger am Modell der Schweiz realistisch beurteilen lassen. Die Veranstaltung richtet sich an «jedermann im In- und Ausland, der dazu beitragen möchte, die Energiediskussion auf den Boden der Tatsachen zurückzuführen».

- 11.10 Ziele, Möglichkeiten und Grenzen von Ausstiegsinitiativen
 Hans Kobler, Direktor der Kraftwerk Sernf-Niedererbach AG (St. Gallen)

Die Entwicklung des Energiebedarfs und die Rolle der Elektrizität

- 13.30 Perspektiven der globalen Energieversorgung
 Pierre Krafft, Präsident des Schweizerischen Nationalkomitees der Weltenergie-Konferenz, Direktor der Elektrowatt AG (Zürich)
 14.20 Perspektiven der schweizerischen Elektrizitätswirtschaft bis zum Jahr 2005
 Jean-Jacques Martin, Präsident des Verbands Schweizerischer Elektrizitätswerke, Direktor der Société Romande d'Electricité (Clarens)

Der Ausstieg und seine Folgen

- 15.30 Beurteilung der alternativen Energiequellen aus technischer, betrieblicher und wirtschaftlicher Sicht

Peter Stürzinger, stv. Direktor der Elektrowatt AG, Mitglied der Eidgenössischen Energieforschungskommission (Zürich)

- 16.20 Realistische Strom-Sparmöglichkeiten
 Martin Gabi, Direktor der Gesellschaft des Aare- und Emmentals (Sulthurn)
 17.00 Würde uns die Umwelt einen Ausstieg aus der Kernenergie verzeihen?
 Hans Fuchs, Bereichsleitungs-Mitglied, Motor-Columbus Ingenieurunternehmung AG (Baden)

Dienstag, 22. September

Kernenergie-Szenarien

- 09.00 Die Rolle der Kernenergie in der Schweiz
 Edwin Somn, Direktor und Leiter des Unternehmensbereichs Kraftwerke, und Alfred Schwarzenbach, BBC Brown Boveri AG (Baden)
 09.40 Ist die Kernenergie ethisch verantwortbar?
 Hans Zünd, Direktor und Leiter des Geschäftsbereichs Nuklear- und Verfahrenstechnik, Motor-Columbus Ingenieurunternehmung AG (Baden)
 11.00 Kernkraftwerke – aktiver Umweltschutz!
 Irene Aegerter, Konzernstab Generalsekretariat und Information, Gebrüder Sulzer AG (Winterthur)

Die Bilanz des Ausstiegs und der Vergleich zum nuklearen Weg

- 13.30 Energie – Lebensnerv der Wirtschaft!
 Fritz Ebner, Sekretär des Vororts des Schweizerischen Handels- und Industrie-Vereins (Zürich)
 14.10 Ökologische und ökonomische Bedeutung der Kernenergie
 Adrian Stäger, Geschäftsführer, und Beat Schmid, Informata AG für Informations Engineering (Zürich)
 15.00 Schlussfolgerungen des Tagungspräsidenten
 Alain Colomb, Präsident der SVA, Direktor der Energie de l'Ouest-Suisse SA (Lausanne)

Auskunft und Anmeldung (bis 10. September) bei:

- Geschäftsstelle der Schweizerischen Vereinigung für Atomenergie
Postfach 2613
CH-3001 Bern
Tel.: (031) 22 58 82

Fragen um die Energie führen oft zu hitzigen emotionalen Auseinandersetzungen, die fruchtlos bleiben. Um solche Debatten in rationale Bahnen zu bringen, veröffentlichte die Energiekommission der Schweizerischen Akademie der Technischen Wissenschaften (SATW) unlängst (vgl. *Ing. Arch. Suiss.* 111 (1985) 354) ihre Überlegungen zum Thema:

«Politique Énergétique»

- Die Schlussfolgerungen dieser Überlegungen sind:
- Die Energie ist ein wichtiges Element der sozialen und wirtschaftlichen Entwicklung.
 - Eine Energiepolitik muss klare Ziele formulieren und alle Energieträger umfassen.
 - Die Energiegesetze müssen die Ziele festlegen, ohne in die Ausführungsdetails einzutreten.
 - Die zum Erreichen der festgelegten Ziele notwendigen Vorschriften sollen in Ausführungsverordnungen erscheinen, die leicht dem Stand der Technik angepasst werden können.
 - Nur solche Vorschriften, die mit den Zielen übereinstimmen, sind in Betracht zu ziehen. Die Übereinstimmung muss durch wissenschaftliche Analysen nachgewiesen werden.
 - Die Akademie ist mit den vom Bundesrat von 1966 an umschriebenen und von der Eidgenössischen Kommission für die Gesamtenergiekonzeption (GEK) 1978 bestätigten Zielen und Postulaten einverstanden. Aus dieser Sicht wäre ein *Verfassungsartikel*, der die Bejahung dieser Ziele und Postulate zu seinem zentralen Anliegen machen würde, geeignet, die Annahme wirksamer und kohärenter Bundes- oder Kantonsgesetze zu erleichtern.

Im Bulletin Nr. 7 von *Infochemie* (15. Juli 1987) ist nun eine Stellungnahme der Schweizerischen Gesellschaft für Chemische Industrie (SGCI) zum *Vorentwurf eines Energieartikels in der Bundesverfassung* erschienen, die sich an drei generellen Leitlinien zur Energiepolitik orientiert:

Leitlinien

1. Energie ist ein knappes Gut, das wirtschaftlich und sparsam einzusetzen ist, also in jenen Bereichen, in denen es den grössten Nutzen stiftet. In diesem Zusammenhang muss besonders darauf hingewiesen werden, dass die Energie für die Industrie ein bedeutender Produktionsfaktor ist, dessen Verwendung seit langem diesem Grundsatz folgt.
2. Energieerzeugung, -verteilung und -verbrauch sind grundsätzlich marktwirtschaftlich zu organisieren, da dadurch die optimale Verwendung der Energie gewährleistet wird. Die Energieerzeugung und -verteilung unterliegen ohnehin der Handels- und Gewerbefreiheit.
3. Einschränkungen dieser wirtschaftlichen Freiheit ergeben sich durch die Bestimmungen zur Sicherung der Landesversorgung in Krisenlagen und zum Schutze der Umwelt, wie sie bereits heute in der Bundesverfassung formuliert sind.

Nach diesen Leitlinien beurteilt die SGCI den Vorentwurf zum Energieartikel aus den nachfolgend angeführten Gründen als *unnötig, ordnungspolitisch verfehlt und wirtschaftlich gefährlich*:

- Warum «unnötig»? Die Zielsetzung einer *ausreichenden und sicheren Energieversorgung* im Energieartikel ist unnötig, da die Energieversorgung in Krisenlagen bereits durch den Landesversorgungsartikel in der Bundesverfassung abgedeckt ist und die Versorgung in «normalen» Zeiten im wirtschaftlichen Interesse der Energieanbieter liegt. – Das Ziel der *umweltschonenden*

Energieversorgung im Energieartikel ist unnötig, da die Bestimmungen zum Schutze der Umwelt bereits durch den Umweltschutzartikel abgedeckt sind. – Ein *Sparziel für die Energieversorgung* ist für das wirtschaftliche Gut «Energie» nicht erforderlich, da die Produzenten und Konsumenten mit der Energie im eigenen wirtschaftlichen Interesse sparsam umgehen. Dies zeigt sich besonders in jenen Bereichen, in denen die Energie als Produktionsfaktor eingesetzt wird. Bei gewissen Energieformen könnte es hingegen angezeigt sein, die administrierten Preise oder Tarife besser an die Marktgegebenheiten anzupassen, um Fehlallokationen von Energie zu vermeiden. Dazu braucht es aber keinen Energieartikel. – Die Kompetenz des Bundes zur *Förderung der Entwicklung von Energietechniken* braucht nicht im Energieartikel verankert zu werden, da der Forschungsartikel dazu bereits ausreicht.

- Warum «ordnungspolitisch verfehlt»? Der Vorentwurf zum Energieartikel verleiht dem Bund *sehr weitgehende Eingriffsmöglichkeiten* in die Marktwirtschaft und öffnet der Willkür damit Tür und Tor. Was in den Augen der politischen Instanzen heute als richtig erscheint, kann sich morgen als falsch erweisen. – Die Eingriffsmöglichkeiten beschränken sich nicht nur auf das Aufstellen von Grundsätzen, sondern gehen bis hin zur Formulierung konkreter Vorschriften über den Energieverbrauch von Anlagen, Fahrzeugen und Geräten. Darüber hinaus wird der Bund auch ermächtigt, die Produktentwicklung im Bereich der Energieverwendung (inklusive Pilot- und Demonstrationsanlagen) zu fördern sowie eine Energieabgabe zu erheben. – Über die Art der *Energieabgabe* und über ihre Zweckbestimmung sagt der Energieartikel nichts aus. Da bekanntlich die Energienachfrage in vielen Bereichen nur eine sehr geringe Preiselastizität aufweist, ist es fraglich, ob der gewünschte Spareffekt durch die Erhebung einer Abgabe erreicht wird. Vielmehr dürfte diese Abgabe eine reine Fiskalabgabe darstellen, die unter dem Deckmantel des Energie-sparens eingeführt werden soll. – Die *Aufgabenteilung zwischen Bund und Kantonen* ist aus dem vorge-

schlagenen Energieartikel nicht klar ersichtlich und dürfte zu Konfliktsituationen führen.

- Warum «wirtschaftlich gefährlich»? Die Kompetenz des Bundes ermöglicht dirigistische Eingriffe in die Verwendung von Energie und somit auch Eingriffe in die industrielle Produktion, die nicht ohne Wirkung auf unsere internationale Konkurrenzsituation bleiben. Überdies können derartige Eingriffe zu Handelshemmnissen für unsere Partnerländer werden. – Die einseitige Förderung von Forschungsprojekten (auch Pilot- und Demonstrationsanlagen) im Bereich der Energie bis auf die Ebene der Produktentwicklung kann zu Wettbewerbsverzerrungen zwischen den Energieträgern und einzelnen Konkurrenten führen. – Die Energieabgabe erhöht zudem die Kosten des Produktionsfaktors «Energie» und beeinträchtigt damit die internationale Wettbewerbsposition der Schweizer Industrie.

FS-Jahrestagung:

Entsorgung

Basel, 6–9 Oktober 1987

Der Fachverband für Strahlenschutz (FS) will an seiner Jahrestagung 1987 Fachleuten aus Forschung, Industrie und Verwaltung die Möglichkeit geben, ihre Ideen und Forschungsergebnisse aus dem Gebiet Entsorgung einem grösseren Interessentenkreis zu präsentieren. Das Veranstaltungsthema umfasst ausdrücklich auch die nicht-nukleare Entsorgung.

Information:

- Kurt J. Traub
Ciba-Geigy AG, K-127.604
CH-4002 Basel
Tel.: (061) 36 31 85

Reports from Conferences:

Stereochemistry

Bürgenstock 1987 (EUCHEM)

The 23rd Bürgenstock Conference on Stereochemistry (May 3–9, 1987) was unique in the history of these conferences. The tradition of excellence in the selection of speakers and the elegance of the accommodations were, of course, impressively maintained; what was extraordinary on this occasion was the theme. The program was designed to open new doors for the organic chemist to apply his skills and insight in contributing to the resolution of problems that may have formerly been perceived as on the fringe or even beyond the boundaries of our science. *Dieter Seebach* (ETH Zürich), the president of the 1987 conference, succeeded admirably in attaining this goal. The conference certainly addressed new approaches towards the resolution of classical problems in reaction mechanism, but placed considerable emphasis upon innovation in the interpretation of intermolecular relationships, the design, form and function of macromolecules, and physical phenomena at organic/inorganic interfaces.

Kendall N. Houk (University of California, Los Angeles) addressed the question of steric and electronic control of nucleophilic attack on substituted cyclohexanones. Experimental evidence was provided to demonstrate that hydride attack is controlled in a predictable manner. Professor *Houk* also provided us with an elegant analysis of the electrocyclic conrotatory opening of cyclobutenes and the factors that determine bis-clockwise or bis-counterclockwise reorganization. A crystallographic analysis of adamantyl and norbornyl cations was provided by *Thomas Laube* (ETH Zürich). The evidence presented in the adamantyl case indicates a flattening at the cationic center that is compensated by bond extension; the concept of hyperconjugation was supported. The significance of the counter-ion in interpreting the data was raised in discussion but this matter was not resolved. Speculation and experimentation will certainly continue to address the carbo-cation question; however these data will contribute significantly to the resolution of this classical problem in organic chemistry.

Manfred Mutter (Universität Basel) described an elegant approach to the design and synthesis of proteins wherein defined segments of tertiary structure are presented at discrete junctions on a β -sheet



The president with well-deserved flowers.



The president elect with former presidents.



Cave canem.

terminants) into such structures and their application as synthetic vaccines; however, a long-term impact will surely reside in applying these concepts and technologies in interpreting the tertiary structural features of biologically active proteins at receptor sites and in the design and synthesis of rational mimics.

Specificity in macromolecular design was also addressed by *Stephen A. Benner* (ETH Zürich) in a discussion of the evolutionary development of enzymes with special attention to the dehydrogenases and their distinction on the basis of stereoelectronic control in the utilization of NADH. The evidence that was presented, provided further support for functional selection rather than the random processes suggested by historical models.

Intermolecular recognition was explored from the perspective of the synthetic organic chemist by *Julius Rebek, Jr.* (University of Pittsburgh) who described approaches to the design and synthesis of polycyclic dicarboxylic acids that permit the definition and control of intramolecular space through steric and electronic interaction. This approach addresses concerns in selective chelation and transport in biological systems, and may provide a basis for the design of enzyme active sites and receptor components.

Meinhart Zenk (Universität München) discussed the application of plant cell culture in the definition of pathways in alkaloid biosynthesis with special attention to the localization of enzyme function in the benzyloquinoline/berberine group. Professor *Zenk* emphasized the challenges and opportunities that exist in defining the optimum techniques and control factors in the application of cell suspension cultures in a predictable and reproducible manner in the laboratory and ultimately in commercial processes. The selection of such techniques and factors is still an "art" with little scientific basis or guidance. There is much to be done and the organic chemist must rise to this challenge.

Important insight into the nature of metal surfaces in defining the course of catalytic processes was provided by *Wilhelm F. Maier* (University of California, Berkeley). Of special significance was the report that modifications induced under Rosenmund conditions in palladium crystal surfaces (quinoline/xylene reflux) provide a rational analysis of the selectivity induced on the basis of the transformation of stepped and kinked surface structures to low-energy terrace forms.

Toyoki Kunitake (Kyushu University, Fukuoka) reviewed the principles governing molecular association in synthetic monlayer and bilayer membranes. The remarkable ability of chiral bilayer membranes to form stable helical superstructures was discussed and supported by spectral and electron micrographic data.

Exciting insight into the controlled synthesis of defined macromolecules was provided by *Donald A. Tomalia* (Dow Chemi-

cal Co., Midland). The substances described begin with a functional core group (e. g. NH_3) that through a series of multiple additions creates a dendritic macromolecule. The size, shape, and functionality of these "dendrimers" are predetermined by the nature of the branching points and their linkages. Such molecules, as homogeneous constructs, have the appearance of porous spheres with functionally defined surfaces. The influence of chirality and the means whereby function and surface charge may be localized are areas of inquiry for the organic chemist that will reap multiple benefits in our understanding of 3-dimensional interactions in reaction mechanism and biological processes.

Olga Kennard (University of Cambridge, UK) lead us through a fascinating reevaluation of the role of fine structural features of the DNA double helix. Evidence was presented that provided firm support for the *in vivo* significance of the A-form of DNA and the importance of base composition in defining local and global conformations. The mechanisms associated with base-pair mismatching were discussed; the critical features of incidence, detection, and repair were emphasized in relation to the evolutionary significance of such processes. Innovative applications of synthetic organic chemistry in exploring the specificity of nucleotide recognition was provided by *Peter B. Dervan* (Caltech, Pasadena) who described the synthesis and structure/activity relationships of oligo-*N*-methylpyrrolecarboxamides that align themselves specifically in the minor groove of A-T rich regions of the B-DNA helix; their utility as carriers for site specific cleavage of the nucleotide chain was discussed. He extended this fascinating approach to the incorporation of cleavage character into complimentary nucleotide sequences and into polypeptide fragments that possess the "footprint" sequence associated with repressor proteins.

Molecular mechanisms that exist within organisms for the regulation of biomineralization were described by *Lia Addadi* (Weizmann Institute of Science, Rehovot). These processes are remarkable examples of the organic/inorganic interface wherein the order within glycoproteins and other macromolecules can direct nucleation and crystal growth to produce the remarkable forms found in molluscs and echinoderms. Of special interest in these elegant researches was the insight that they have provided in defining a mechanistic basis for the deposition of sodium urate crystals in gout. These observations suggest novel and rational targets for the organic chemist in controlling this fundamental biological event.

Klaus Bechgaard (H. O. Ørsted Institute, Copenhagen) introduced us to the fascinating world of solid organics and the significance of molecular alignment in the determination of conducting or insulating character. Heterocyclic charge-transfer ad-

template. Notable was the ability to preserve unstable short chain α -helix and β -sheet conformations in this template environment. The potential in this area is immense! One immediately considers the inclusion of multiple epitopes (antigenic de-



Fig. 1. «sin»-Communication.



Fig. 2. «auntie»-Communication.

ducts were highlighted in a fascinating discussion of the properties, problems, and potentials of superconducting organics. Molecular alignment was also the theme of David M. Walba's (University of Colorado, Boulder) presentation on the design and phase behaviour of ferroelectric liquid crystals and their potential in novel commercial applications as light valves. During the discussion period Professor Walba extended his observations in a colorful and choreographic manner to provide a unified theory of Bürgenstock science; this event is

reported separately in this journal (see the following presentation).

The eminent chemists who served as moderators at this conference – W. Nico Speckamp (University of Amsterdam), Helmut Ringsdorf (Universität Mainz), Guy Ourisson (Université Louis Pasteur and C.N.R.S., Strasbourg and Gif-sur-Yvette), Ekkehard Winterfeldt (Universität Hannover), and Jack D. Dunitz (ETH Zürich) – ensured with commendable efficiency that the diversity in the program was presented in a truly concerted fashion.

Special note should be made of the contributions of Professor Ringsdorf. He emphasized the importance of open communication not only between the sciences, as the conference theme dictated, but also between individual researchers and groups if we are to effectively meet interdisciplinary challenges such as those raised at this remarkable conference. His illustration of these concerns (Fig. 1) certainly emphasized the communication problem, but also stimulated much discussion in relation to the “stereochemical” character of the cartoon; an appropriate “enantiomeric” response (Fig. 2) followed.

This conference report would be incomplete without special acknowledgement of the courtesy and impeccable service extended to the participants by the staff at the Bürgenstock estate. The delightful Wednesday evening of chamber music, very well performed by Professor Camille Ganter (ETH Zürich) and his family, will be warmly remembered.

This Bürgenstock conference was the first that this reporter has attended. I can state without reservation that my research interests and scope have been dramatically enriched. I look forward with enthusiasm to the opportunity to return.

The 24th Bürgenstock Stereochemistry Conference will be held May 1–7, 1988 (see p. 265).

John P. Devlin

(Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., Ridgefield, CT)

More Stereochemistry

Bürgenstock 1987 (JOKES)

Most current generation FLC materials fit the standard structural mold of thermotropic liquid crystals – a rigid core connected to two floppy tails, as illustrated in Fig. 1. To be ferroelectric, the material must be in a tilted, layered phase, and be non-racemic (e.g., the chiral C phase, or C* phase).

In Surface Stabilized Ferroelectric Liquid Crystal (SSFLC) light valves and spatial light modulators, large molecular dipole moments oriented correctly relative to the tilt plane in the C* phase gives a high spontaneous polarization, which can result in very fast electrooptic response, according to the equation $\tau_r = \eta/PE$, where τ_r is the electrooptic risetime, P is polarization density, E is electric field strength, and η is orientational viscosity.

Klaus Müller (Hoffmann-La Roche, Basel) points out that biomolecular structures such as polypeptide α -helices reportedly possess very high dipole moments, and asks whether any FLC materials have

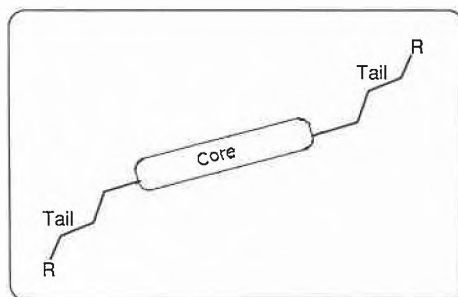


Fig. 1. The generic thermotropic liquid crystal structure.

been prepared using bio-oligomers as structural units. In fact, we have done considerable work with bio-FLC materials, as described below.

It must first be stated that there is really no sharp dividing line between the lyotropic liquid crystal materials of the type discussed by Professor Kunitake (generally charged amphiphilic materials or non-ionic surfactant-like structures which require water to form ordered super-

molecular structures) and typical thermotropic LCs. Thus, it has been recently demonstrated in non-ionic surfactant-type LCs that there exists a continuum of ordered phases ranging from dilute aqueous dispersions to liquid crystal materials with very little water present. This important discovery has paved the way for the invention of the bio-FLC, since it is possible to create a ferroelectric C* phase with charged biomolecules.

Specifically, as shown in Fig. 2, we have created a self-complementary DNA 21mer, and tethered a hexapeptide known to form a β -sheet structure to the 3' position via an ester bond. The amino acid sequence was carefully chosen to afford an amphiphilic β -sheet with a very large dipole moment oriented normal to the best plane of the sheet. Upon deprotection of the peptide units, and dehydration of a solution of the resulting DNA-peptide hybrid to the most economically hydrated form, a dimeric double-helix structure self-assembles, as indicated. This structure conforms to the typical FLC architecture, with the A-type helix acting as the LC core, and the sheets acting as the tails.

Our results indicate that this structure forms a C* phase showing a very large

polarization. However, in the SSFLC cell, the response time is quite slow, presumably due to high viscosity. This problem was solved by doping the sample with norbornane molecules, which act as tiny ball bearings to lower the orientational viscosity, and dramatically increase the switching speed. When souped up in this way, the bio-FLC material shows incredible 100 ns electrooptic response times.

But, there is a major problem! When the molecules switch between the two surface-stabilized states, they always rotate in the same direction – an excellent example of the famous *torquoselectivity* phenomenon. This in itself would not be a problem. However, we have discovered that the large major groove of the A-type DNA double helix interacts in a very specific way with the indium-tin oxide surface of the cell, as shown in Fig. 3. Thus, normally the smectic layers are “pinned” at the surfaces. In the case of the bio-FLC, however, the helix interacts strongly with the surface in such a way, that upon switching torquoselectively at high rates (> 100 kHz), the molecules at the surface move up the cell in a kind of screw motion, dragging the entire layer along, and causing the cell to spontaneously unfill! Indeed, at switching bandwidths over 1 MHz, the molecules actually fly out of the cell, creating the interesting starburst effect as shown.

Several approaches to solving this problem were explored. First, a silica overlayer was introduced to mask the indium-tin oxide surface. Unfortunately, the SiO₂ surface proved even worse, and starbursting occurred at 150 kHz bandwidths. Next, the surface was covered with covalently bound Rebek lobster-claws to grab the FLC molecules, but the claws held the molecules so tightly that switching stopped completely. In a final desperate attempt to anchor the molecules, an iron-ETDA unit was covalently tethered to the free 5' ends of the DNA core in the hopes that the iron would strongly bind the surface. In this case, however, the molecules at the surface switch only until they are completely wrapped up in the tether – a clear case of molecular S&M.

Finally, the problem was solved using the Möbius FLC cell shown in Fig. 4. Thus, the FLC layer is held in a Möbius strip, and the molecules may move around the strip indefinitely, creating a matrix array with excellent lifetime, and circumventing the starburst problem. This approach is particularly efficient, since only one electrode is required to cover the surface. Incredibly, if the electrode material is created using the well known Bechgaard salts, when run at very high frequencies the cell spontaneously becomes superconducting!! This is expected to have great implications for opto-electronic computing, the Swiss railroad system, and the manufacture of sausage at Ballenberg.

David M. Walba
(University of Colorado, Boulder)

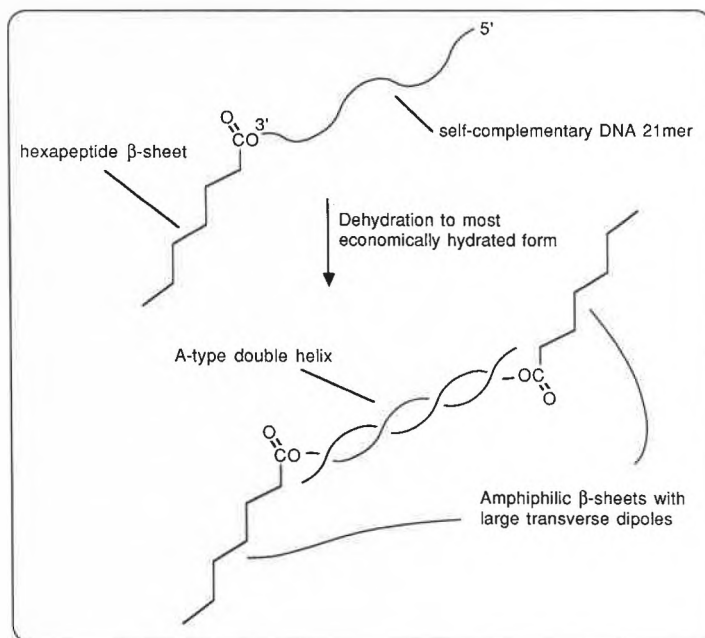


Fig. 2. The bio-FLC, composed of an A-helix core and β -sheet tails, forming the classic $\beta\beta$ structure.

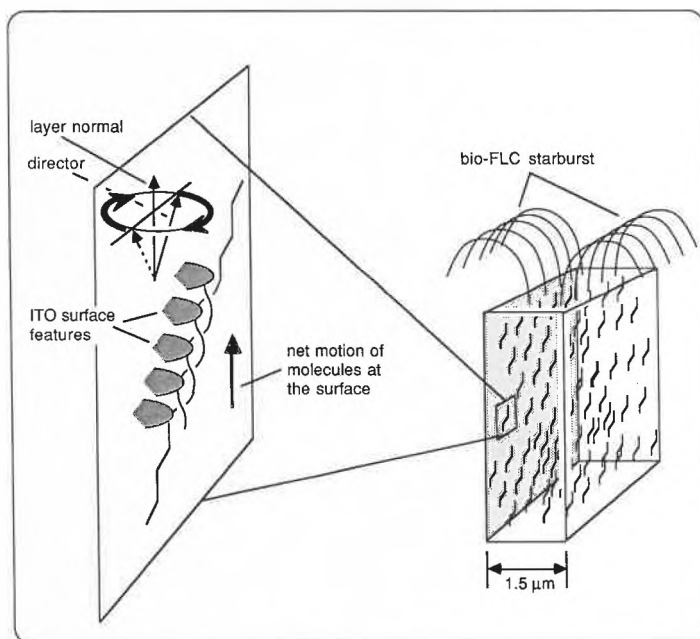


Fig. 3. Illustration of the interactions leading to the unfortunate starbursting phenomenon. As indicated in the enlarged view, surface features of the indium-tin oxide electrode interact with the particularly large major groove of the A-type double helix of the core. When the molecules switch between the two surface-stabilized states, a novel torquoselectivity causes the director to always rotate in the same direction, leading to a screw motion that unpins the smectic layers, and causes the molecules to move up in the cell. At high frequencies (> 1 MHz), the molecules actually fly out of the cell, producing the characteristic starburst pattern, as shown.

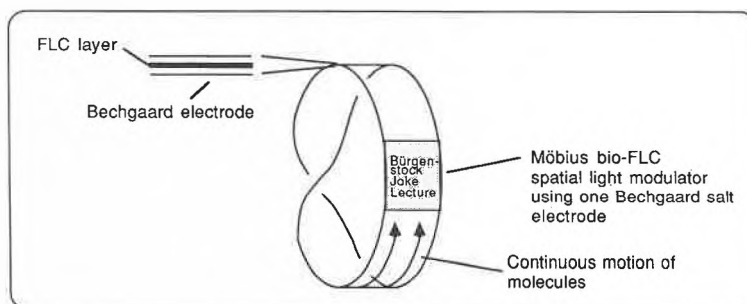


Fig. 4. The Möbius bio-FLC spatial light modulator. The molecules move around the strip indefinitely. Since there is only one side, only a single electrode is needed. When the electrode is composed of Bechgaard salt, the cell becomes superconducting!

24th EUCHEM Conference on Stereochemistry Bürgenstock 1988

The next EUCHEM Conference on Stereochemistry, covering a wide range of topics in chemistry with emphasis on its interdisciplinary character in natural sciences, will be held on the Bürgenstock near Lucerne, Switzerland, from May 1-7, 1988.

The number of participants will be limited.

Enquiries and applications (no special forms are required) should be addressed before January 10, 1988, to the President:

- Professor W. N. Speckamp
Laboratory of Organic Chemistry
University of Amsterdam
Nieuwe Achtergracht 129
NL-1018 WS Amsterdam
(The Netherlands)

IUPAC-Nomenklatur chiroptischer Phänomene

Unter dem Titel «Chiroptical techniques: Nomenclature, symbols, units» hat die International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) Empfehlungen erarbeitet, die sie jetzt Fachleuten des Gebietes zur Begutachtung anbietet. Kopien der Empfehlungstexte sind zu erhalten von:

- Prof. Dr. H. Grünwald
VCH Verlagsgesellschaft
Postfach 1260/1280
D-6940 Weinheim
(Bundesrepublik Deutschland)

news from STN International

American Chemical Society and National Materials Property Data Network to Cooperate

The American Chemical Society and the National Materials Property Data Network, Inc. (MPD Network) have reached an agreement to provide access to databases about the mechanical and physical properties of materials. MPD Network databases offered as a result of the affiliation will be available exclusively through the STN International scientific and technical information network.

The aim of the agreement to coordinate the resources of the MPD Network and the American Chemical Society's Chemical Abstracts Service (CAS) is to meet the MPD Network's goal - to offer easy online access to worldwide databases of materials properties - and to further the efforts of CAS and Fachinformationszentrum Energie, Physik, Mathematik GmbH (FIZ Karlsruhe) to develop STN's numeric data capabilities.

«Our affiliation will enhance our ability to provide engineers and scientists with reliable, well-documented materials property data and much easier access to vital numeric performance measurements», says *Gil Kaufman*, MPD Network president, «so industry can take advantage of advances in materials science more quickly, and make more efficient and effective material selection and design decisions.»

The MPD Network is a nonprofit organization established in 1984 by the Materials Properties Council. MPD has the support of more than 45 corporate sponsors who seek to create a network of online material property databases. CAS will work with the MPD Network sponsors and the Technical Associates Advisory Board to set priorities and direction for development

work. The MPD Network continues to seek program sponsors and collaborators to help develop and build materials properties databases that can be added to the network.

STN International is the online network offered cooperatively by the American Chemical Society, the Fachinformationszentrum Energie, Physik, Mathematik GmbH (Federal Republic of Germany), and the Japan Information Center of Science and Technology, with assistance from the Japan Association for International Chemical Information. STN operates on Messenger software, developed especially for STN by the American Chemical Society's CAS. Messenger provides access to all the network's databases worldwide through a single command language.

For more information call CAS Customer Services, 800-848-6538, or write STN-Columbus, c/o Chemical Abstracts Service, 2540 Olentangy River Road, P.O. Box 02228, Columbus, OH 43202 (USA); STN-Karlsruhe: Postfach 2465, D-7500 Karlsruhe (FRG), Phone (0049) 7247/8245 66.

Journées franco-suissees sur les

Polymères

Lausanne, 27 et 28 Octobre 1987

L'objectif de ces journées est de renforcer les liens étroits qui existent entre les communautés polymères françaises et suisses. Elles permettront d'aborder des domaines de recherche parmi les plus importants dans les deux pays. En outre, elles seront une excellente occasion d'organiser un forum de discussion entre chercheurs et industriels de France et de Suisse.

Les réunions auront lieu à l'Aula de l'Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne: 33, av. de Cour.

Programme

Mardi, 27 Octobre

09 h 00 Ouverture

J. Minoux, président du GFP; *H. Merz*, président du PGS

09 h 15 «Etude de la structure des polymères par diffusion des neutrons»

H. Benoit, Institut Ch. Sadron, Strasbourg

10 h 00 Pause café

10 h 30 «Charges d'espace: transport et mécanismes de claquage dans les polymères diélectriques»

P. Pfluger, BBC-Forschungszentrum, Baden

11 h 15 «Les polymères cristaux liquides et l'optique non-linéaire»

J.-C. Dubois, Thomson-CSF, Orsay

12 h 00 Pause déjeuner

14 h 00-16 h 00 Assemblée générale du GFP

17 h 00 Départ en bateau de Lausanne-Ouchy, croisière sur le lac avec apéritif et banquet à bord. Retour à Ouchy à 22 h 00.

Mercredi, 28 Octobre

08 h 30 «Polymères pour l'électronique»

R. Darms, Ciba-Geigy SA, Fribourg

09 h 15 «Fibres pour matériaux composites»

A. R. Bunsell, Ecole des Mines, Paris

10 h 00 Pause café

10 h 30 «Mécanismes de rupture des résines chargées»

A. C. Roulin-Moloney, Ecole Polytechnique Fédérale, Lausanne

11 h 15 Présentation orale des affiches

12 h 00-14 h 30 Séance consacrée aux affiches (buffet payant dans la salle)

14 h 30-17 h 00 Visite du laboratoire de polymères, et d'autres unités du département des matériaux de l'EPFL

Pour tout renseignements et correspondance:

- H. H. Kausch/Ch. Oudet
Laboratoire de Polymères
32, Chemin de Bellerive
CH-1007 Lausanne
Tél.: (021) 47 28 47/47 29 41 (appel de Suisse)
19-41 21 47 28 47 (appel de France)

Second séminaire d'automne de 3^e cycle en Sciences Pharmaceutiques:

Conception des Médicaments

Villars-sur-Ollon (VD), 28 Septembre-2 Octobre 1987

1er thème: Drug design et informatique

2ème thème: Interactions entre médicaments et sites biologiques

3ème thème: Métabolisme des médicaments

4ème thème: Antimétabolites

Enseignants: *F. Barbalat-Rey*, *R. Benhamza* (Genève), *M. Bickel* (Bern), *P. A. Carrupt* (Lausanne), *E. Charollais* (Genève et Lausanne), *E. de Clercq* (Louvain), *J. L. Fauchere* (Zürich), *J. Gal* (Denver), *M. Joly* (Genève), *A. Kupfer* (Bern), *J. Mayer* (Lausanne), *B. Testa* (Lausanne), *J. Tronchet* (Genève), *J. Tronchet-Dreyfuss* (Genève), *H. van de Waterbeemd* (Lausanne).

Les exposés auront lieu en Français ou en Anglais. Aucune taxe d'inscription n'est demandée aux personnes rattachées aux Universités ou Hautes Ecoles.

Renseignements/Informations:

- Prof. E. Charollais
Université de Genève, Pavillon des Isotopes
20, bd d'Yvoy, CH-1211 Genève 4
Tél.: (022) 21 93 55, Télex: 421 159 SIAD

Personalia

Ehrungen

Walter J. Gehring, Dr., Prof. für Entwicklungsphysiologie und Genetik am Biozentrum der Universität Basel, wurde für seine Forschungsbeiträge zur Genanalyse mit dem Preis der Gardner-Stiftung in Toronto ausgezeichnet.

Ulrich Meyer, Dr., Sektionschef am Technisch-chemischen Laboratorium der ETH Zürich, erhielt für die Aufklärung der Ursachen von sogenannten Katalyschäden in der Peroxidbleiche von Baumwollgeweben den Conrad-Preis des Schweizerischen Vereins der Chemiker-Coloristen (SVCC).

K. Alex Müller, Dr., Titularprofessor für Festkörperphysik an der Universität Zürich, tätig am IBM-Forschungslaboratorium Zürich, wurde in Anerkennung seiner Arbeiten über Hochtemperatur-Supraleitung von der Universität de Genève der Ehrentitel «docteur ès sciences honoris causa» verliehen.

Walter Schaffner, Dr., ausserordentlicher Prof. für Molekularbiologie an der Universität Zürich, wurde zum Dr. h.c. der Medizinischen Fakultät der Universität Uppsala ernannt.

Werner Stumm, Dr., Prof. für Gewässerschutz an der ETH Zürich, Direktor der EAWAG, wurde in Würdigung seiner wissenschaftlichen Arbeiten über das Gleichgewicht zwischen den natürlichen Gewässern und ihrer Umgebung von der Universität de Genève der Ehrentitel «docteur ès sciences honoris causa» verliehen.

Heinrich Ursprung, Prof. Dr., Präsident des Schweizerischen Schulrates, ist vom Stiftungsrat des Wissenschaftskollegs zu Berlin (Institute for Advanced Study) zum Ehrenmitglied gewählt worden.

Heinrich Zollinger, Dr., em. Prof. am Technisch-chemischen Laboratorium der ETH Zürich, wurde für seine weltweit anerkannten Forschungs- und Entwicklungsarbeiten in der Farbstoff- und Textilchemie zum Ehrenmitglied des Schweizerischen Vereins der Chemiker-Coloristen (SVCC) ernannt.

Habilitationen

Walter P. Aue, Dr., habilitierte sich an der Universität Bern für das Lehrgebiet «Kernmagnetische Resonanz in Medizin und Biologie».

Geburtstage

Roland Delley, Chemiker HTL, Vizedirektor Ciba-Geigy AG, Basel, Mitglied des SchV, feiert am 25.09.87 den 65. Geburtstag.

Werner Haerdi, Dr., Prof. für Analytische Chemie an der Universität de Genève, Mitglied des SchV, feiert am 05.10.87 den 60. Geburtstag.

Pierre Jollès, Dr., Prof. extraord. für Biochemie an der Universität de Lausanne, feiert am 09.10.87 den 60. Geburtstag.

Ervin sz. Kovats, Dr., Prof. für Technische Chemie an der ETH Lausanne, Mitglied des SchV, feiert am 29.09.87 den 60. Geburtstag.

Professor Tadeus Reichstein zum 90. Geburtstag

Am 20. Juli 1987 vollendete Prof. Dr. ing., Dr. pharm. h.c., Dr. med. h.c. Tadeus Reichstein sein

neuntes Jahrzehnt in ausgezeichneter geistiger Verfassung und bei guter körperlicher Gesundheit. Dieser runde Geburtstag gibt uns Gelegenheit, ihm erneut für alles, was er für die Wissenschaft geleistet und für seine Mitmenschen getan hat, zu danken.

Ein Blick zurück ist in diesem Moment nicht nur angebracht, sondern auch lehrreich und spannend. Er zeigt einmal mehr, dass für ausserordentliche wissenschaftliche Leistungen einerseits äussere Umstände, aber vor allem harte, konsequente Arbeit und Beharrlichkeit die Grundlagen des Erfolgs sind.

Begonnen hatte es in Zürich, wohin die Familie Reichstein von Polen her im Jahre 1906 – Tadeus war 9jährig – gezogen war. Damals war, wie Reichstein kürzlich selber bemerkte, manches viel einfacher: Freizügigkeit in Europa, keine Restriktionen bezüglich Devisen oder Arbeitsbewilligungen etc. Ausländer fanden in der Schweiz sofort Aufnahme, und die Tüchtigen konnten ohne grosse Formalitäten eine berufliche Laufbahn einschlagen. Natürlich war damals die Welt viel kleiner und alles überschaubarer. – So besuchte Reichstein in Zürich die Schulen und begann 1916 an der ETH Chemie zu studieren. Die Promotion erfolgte bereits 1922 mit einer unter der Leitung von Prof. Hermann Staudinger durchgeführten Dissertation über «Das offenkettige Tropin und einige seiner Homologen». Anschliessend suchte Reichstein eine Stelle in der chemischen Industrie, doch keine Firma wollte ihn anstellen! Im nachhinein erwies sich dieser Misserfolg als Glücksfall für ihn und die Wissenschaft. Auf Anregung seines Lehrers Staudinger begann er sich deshalb im Auftrag eines Kaffeekonzerns mit den Aromastoffen des gerösteten Kaffees zu beschäftigen. Zu diesem Zweck richtete er in Albisrieden ein eigenes Laboratorium ein. Es war bald klar, dass das Kaffearoma durch das Zusammenwirken von sehr vielen, oft äusserst empfindlichen, nur in kleinen Mengen vorkommenden Substanzen zustandekommt. Etwa 50 Duftstoffe wurden damals isoliert. Heute weiss man, dass dies nur ein Bruchteil aller vorhandenen Verbindungen ist. Die Trennung und Identifizierung der Substanzen erforderte die Entwicklung neuer geeigneter Methoden. Die

Untersuchungen über das Kaffearoma sind ein analytisches Meisterwerk, das nur dank dem experimentellen Geschick Reichsteins und seines 1923 eingestellten «Gehilfen» und ihm bis heute treu gebliebenen Mitarbeiters Josef von Euw gelang. Damals standen keine der heute gebräuchlichen Methoden der Chromatographie und Spektralanalyse zur Verfügung. Die Philosophisch-Naturwissenschaftliche Fakultät der Universität Basel würdigte 1966 die wissenschaftlichen Verdienste von Euws mit der Verleihung des Dr. h.c. Inzwischen ist Dr. von Euw 88 Jahre alt geworden, was ihn nicht hindert, noch häufig das Velo zu benützen.

Unter den Kaffearomastoffen befanden sich zahlreiche schwefelhaltige Verbindungen sowie Pyrrol- und Furanderivate. Letztere gaben unter anderem den Anstoss zu den späteren Synthesen von Vitamin C. Nach Abschluss der Arbeiten in Albisrieden im Jahre 1930 kehrte Reichstein als Assistent von Prof. Leopold Ruzicka an die ETH Zürich zurück, nachdem er sich dort 1929 habilitiert hatte. 1934 erfolgte die Ernennung zum Titularprofessor und 1937 zum Extraordinarius.

Der nächste Markstein in der wissenschaftlichen Tätigkeit des Jubilars war die im Jahre 1933 geglückte erste Totalsynthese der Ascorbinsäure (Vitamin C), von der man geglaubt hatte, sie sei ein Furanderivat. Die im gleichen Jahre, ausgehend von Glucose, entwickelte zweite Synthese erwies sich als technisch brauchbar und für Reichstein sehr einträglich wegen der Lizenzgebühren, welche die Firma Hoffmann-La Roche, Basel, für die Verwertung des Patents zahlte. Die Industrie stellt Vitamin C heute noch im wesentlichen nach dem Reichsteinschen Verfahren her. Es enthält einen mikrobiologischen Reaktionsschritt (selektive Oxidation einer Hydroxygruppe durch *Acetobacter suboxydans*), was für die damalige Zeit ungewohnt, aber im Blick auf die heutige Bedeutung der Biotechnologie zukunftsweisend war.

Im Jahre 1934 nahm Reichstein ein ganz anderes Forschungsprojekt in Angriff, nämlich die Isolierung und die Konstitutionsermittlung der Hormone der Nebennierenrinde. Man war der Ansicht, dass für die biologischen Funktionen dieser Drüse – die regelt den Mineral- und Kohlenhydratstoffwechsel – nur ein einziger Wirkstoff, das «Cortin», verantwortlich sei. Innerhalb kürzester Zeit gelang es Reichstein, dem die holländische Firma Organon konzentrierte Extrakte aus Rinder-Nebennieren zur Verfügung gestellt hatte, 29 Steroide zu isolieren und ihre Struktur aufzuklären. Darunter waren auch 4 der 7 physiologisch aktiven Hormone: Corticosteron, Desoxycorticosteron (Cortexon), 11-Dehydrocorticosteron und die sogenannte Substanz S. Mehrere Teilsynthesen der Wirkstoffe rundeten diese Untersuchungen, die 1943 einen vorläufigen Abschluss fanden, ab. Die Arbeiten mussten in Konkurrenz zu den amerikanischen Forschergruppen von Edward C. Kendall und Oscar Wintersteiner, die beide über mehr Drüsenmaterial und bessere Hilfsmittel verfügten, durchgeführt werden. Als die Amerikaner Hench und Kendall 1949 die entzündungshemmende Wirkung von Cortison bei der rheumatischen Arthritis entdeckten, begann für die Steroidchemie eine Renaissance.

Die wissenschaftlichen Leistungen Reichsteins erfuhren die höchste Auszeichnung, als er zusammen mit Hench und Kendall im Jahre 1950 den Nobel-Preis für Physiologie und Medizin erhielt, nachdem er bereits 1947 mit dem Marcel-Benoist-Preis der Schweizerischen Eidgenossenschaft geehrt worden war. Viele weitere Ehrungen durch Universitäten, Akademien und wissenschaftliche Gesellschaften des In- und Auslands, darunter die Ehrenmitgliedschaft der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft, folgten. Obwohl Professor Reichstein dadurch oft im Rampenlicht der Öffentlichkeit stand, hat er stets seine Zurückhaltung und Bescheidenheit bewahrt. Dieser Wesenszug mag auch mit ein Grund sein, dass er trotz verlockender anderweitiger Angebote der Universität Basel immer treu geblieben ist.

Bei den Untersuchungen der Wirkstoffe der Nebennierenrinde war immer noch eine biologisch aktive, den Wasser- und Salzhushalt beeinflussende, sogenannte amorphe Fraktion übriggeblieben. Im Jahre 1953 gelang es Reichstein in Zusammenarbeit mit der Ciba AG, Basel, und einer englischen Forschergruppe, aus ihr als letztes Hormon Aldosteron in kristallisierter Form zu isolieren. Parallel dazu wurde versucht, eine industriell verwertbare Teilsynthese des Cortisons zu entwickeln. Das hierfür geeignetste Ausgangsmaterial schien damals Sarmentogenin, ein Cardenolid aus den Samen von afrikanischen Strophanthus-Arten, zu sein,



denn es enthielt bereits die erwünschte Sauerstofffunktion in 11-Stellung. Da es unerwartet schwierig war, Strophanthus-Samen, die Sarmetogenin enthielten, zu beschaffen, wurden 1947 und 1950 zwei Mitarbeiter auf eine Expedition nach Westafrika geschickt mit dem Auftrag, die richtige Strophanthus-Art zu finden. Sie waren zwar erfolgreich, doch wurden inzwischen rationellere Verfahren, die von Diosgenin, einem Inhaltsstoff mexikanischer Dioscorea-Arten, ausgingen und die von der Firma Upjohn in USA entwickelte mikrobiologische 11-Hydroxylierung einschlossen, bekannt. Das reichhaltige botanische Sammelgut gab aber Reichstein, der sich schon seit jeher auch für pflanzliche Naturstoffe interessiert hatte, Anlass, viele glykosidhaltige Heil- und Giftpflanzen aus aller Welt systematisch zu untersuchen. Zahlreiche neue Herzglykoside wurden isoliert und aufgeklärt. Wie gewöhnlich wusste Reichstein auch hier, die neuesten analytischen Methoden geschickt einzusetzen. Die Resultate dieser Arbeiten sind nicht nur für den Chemiker, sondern auch für den Botaniker bedeutsam, lassen sich doch botanische Verwandtschaften auch aufgrund chemischer Kriterien und nicht nur nach morphologischen Merkmalen erkennen. Der Beitrag Reichsteins zur chemischen Taxonomie in der Botanik ist wegweisend.

Mit der Entdeckung von pflanzlichen herzaktiven Substanzen in den giftigen Abwehrsekreten von afrikanischen Heuschrecken und im amerikanischen Monarch-Schmetterling eröffnete sich ein weiterer interessanter biologischer Aspekt. Die Insekten saugen die Pflanzengifte auf, speichern sie in einer Drüse und spritzen sie gegen einen Angreifer aus. Die Hauptkomponenten sind Calactin und Calotropin. Diese interessanten Resultate wurden in Zusammenarbeit mit der englischen Zoologin Miriam Rothschild erhalten.

Der grösste Teil der geschilderten Forschungsarbeiten wurde in Basel ausgeführt, denn 1938 berief der Regierungsrat Tadeus Reichstein auf den Lehrstuhl für Pharmazeutische Chemie. In der damaligen «Pharmazeutischen Anstalt» am Totengässlein 3, mitten in der Altstadt, wurden moderne Laboratorien eingerichtet. Eine kleine Familie von Doktoranden und Mitarbeitern lernte dort unter persönlicher Anleitung von Reichstein, mit kleinsten Mengen seltener Stoffe umzugehen. Ausschütteln, Chromatographieren und Umkristallisieren aus dem Kochglas wurden mit grosser Perfektion praktiziert. Die Vorbereitung der Proben für die Elementaranalyse war nahezu eine heilige Handlung.

Der kurz nach der Übersiedlung nach Basel ausgebrochene Zweite Weltkrieg unterbrach die Lehr- und Forschungstätigkeit empfindlich, da Professor Reichstein als Soldat in einer Territorialkompanie Aktivdienst zu leisten hatte. Als Feldweibel fungierte mit kräftiger Stimme Wm. Ernst Lüscher, der Werkstattchef des Instituts für Organische Chemie, dessen Leitung Reichstein im Jahre 1946 nach dem plötzlichen Tod von Prof. Paul Ruggli übernahm. Die alte chemische Anstalt war aber in einem misslichen baulichen Zustand und viel zu klein. Reichstein konnte die Errichtung eines Neubaus erwirken. An der Planung war er massgeblich beteiligt. 1952 wurde das neue Institut eingeweiht. Die damit verbundenen Umtriebe und die bis 1950 gleichzeitige Leitung des Pharmazeutischen Instituts kosteten ihn allerdings viel Kraft, denn die Forschung sollte in der Zwischenzeit nicht stehenbleiben. Mit Hilfe eines Stabs von jüngeren Dozenten modernisierte er den Unterricht. Durch diese Reorganisation eröffneten sich für die steigende Zahl von Doktoranden zusätzliche Forschungsgebiete. Mit dem Auszug aus dem Institut am Totengässlein hatte Reichstein allerdings eine Stätte verlassen, in der er sich sehr wohl gefühlt hatte.

Im Jahre 1960 gab er die Leitung des Instituts für Organische Chemie ab, um sich ganz auf seine Forschungsarbeiten konzentrieren zu können. Diese kamen nach der Emeritierung im Jahre 1967 keineswegs zum Stillstand. Lediglich der Schwerpunkt verlagerte sich von der Chemie auf die Botanik. In weiser Voraussicht auf das «troisième âge» hatte Reichstein schon früh dieses Hobby gepflegt. Im Mittelpunkt des Interesses standen und stehen immer noch die Farne. Auch auf diesem Gebiet ist Reichstein ein weltweit anerkannter Spezialist geworden. Er pflegt die Pflanzen in seinen Gewächshäusern daheim, studiert ihr Verhalten, die Probleme ihrer Bastardisierung und ihre phylogenetische Herkunft. Viele Farne hat er selber gesammelt und dabei manche Neuentdeckung gemacht. Auch in der Gestaltung und Pflege des Gartens seines Hauses auf dem Bruderholz in Basel und im Tessin spiegelt sich der

engagierte Botaniker wider. Die Natur und das Natürliche haben Reichstein immer viel bedeutet. In jüngeren Jahren führten ihn Hochtouren in die Stille und Schönheit der alpinen Gebirgswelt, später waren es eher die botanischen Exkursionen.

Tadeus Reichstein ist und war aber nicht nur Spezialist auf einem engen Fachgebiet. Medizinische Fragen, Psychologie und philosophische Probleme haben ihn seit jeher beschäftigt. Er besuchte bis ins hohe Alter Vorlesungen von Kollegen anderer Fakultäten und Veranstaltungen der Seniorenuniversität. Daneben hatte er immer Verständnis für die Lebensprobleme seiner Mitmenschen und half Notleidenden, wo es ihm möglich war. Professor Reichstein darf dankbar auf ein interessantes und erfülltes Leben zurückblicken, in dessen Verlauf er ausserordentliche Leistungen vollbracht hat. Möge es ihm vergönnt sein, die verbleibende Zeit gesund und ohne allzu grosse Altersbeschwerden zu verbringen.

Christoph Tamm

BASLER CHEMISCHE GESELLSCHAFT

Symposium aus Anlass des 90. Geburtstages von Professor Tadeus Reichstein

Donnerstag, 24. September 1987, 16.00 Uhr
im grossen Hörsaal des Zentrums für Lehre
und Forschung,
Hebelstrasse 20, 4056 Basel

Programm

Begrüssung durch Dr. F. L'Eplattenier,
Präsident der Basler Chemischen Gesellschaft
Würdigung des Jubilars durch Professor Ch. Tamm
Vortrag von Professor V. Prelog, ETH Zürich
«Trennung von Enantiomeren durch Verteilung
zwischen flüssigen Phasen»
Vortrag von Professor Sir Derek Barton,
Texas A&M University
«The invention of chemical reactions»

Ab ca. 18.00 Uhr Aperitif
im Foyer des Zentrums für Lehre und Forschung

Mitteilungen der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft (SCG)

Herbstversammlung 1987 in Bern

Am Freitag, den 16. Oktober dieses Jahres, wird die SCG-Herbstversammlung in den Chemischen Instituten der Universität Bern, Freiestrasse 3, abgehalten.

Programm

- 08.30: Geschäftlicher Teil
09.00: Plenarvortrag von Dr. M. Allan, Université de Fribourg, Werner-Preisträger 1987: «Elektro-nenstoss-Spektroskopie in der Chemie»
09.30: Plenarvortrag von PD Dr. B. Kräutler, ETH Zürich, Werner-Preisträger 1987: «B₁₂-Coenzym: Organometallische Katalysatoren der Natur»
10.00–18.00: Kurzvorträge in den Sektionen für Organische, Radio- und Physikalische Chemie
09.00–12.30: Minisymposium «Synthetic Coordination Chemistry»
14.30–16.30: Postersession der Sektion für Anorganische und Koordinationschemie

Information/Kontakte:

- Dr. E. Sundt, Sekretär der SCG
Firmenich S.A.
Case Postale 239
CH-1211 Genève 8

Mitteilungen des Schweizerischen Chemiker-Verbandes (SchV)

Neue Mitglieder

Schneeberger Hans, Dr. sc. nat. (ETH Zürich), Kra-nichweg 34/221, 3074 Muri b. Bern.

Begründete Einsprachen sind laut Artikel 10 der Statuten innert zwei Wochen an den Präsidenten des SchV zu richten.

Profil: Der Schweizerische Chemiker-Verband (SChV)

Welche Ziele setzt sich der Schweizerische Chemiker-Verband, was ist sein Tätigkeitsbereich? Ist der SChV eine Standesorganisation, eine Gewerkschaft von Chemikern oder ein wissenschaftlich tätiger Verein? Um es vorwegzunehmen: Der SChV hat mehr als 1200 ordentliche Mitglieder (Hochschul- und HTL-Absolventen zu ungefähr gleichen Teilen) und etwa 75 Firmenmitglieder. Sein Programm ist wissenschaftlich/technisch orientiert mit folgenden Tätigkeitsschwerpunkten: Herausgabe der Fachzeitschrift CHIMIA, Veranstaltung der internationalen Fachmesse ILMAC (zusammen mit dem Basler Treffen für Chemische Technik) und von wissenschaftlichen Symposien sowie von technischen Weiterbildungsseminaren, Pflege von Kontakten mit verwandten nationalen und internationalen Organisationen, Nachwuchsförderung, Vergabe von Preisen und Auszeichnungen. Die Hauptziele sind somit Wissensvermittlung und Erfahrungsaustausch im Bereich der Chemie und angrenzender Gebiete. – Absicht dieses «Steckbriefs» ist es, Kolleginnen und Kollegen und auch Firmen, die noch nicht Mitglied sind, zu ermuntern, dem SChV beizutreten.

Der Schweizerische Chemiker-Verband (SChV) wurde am 4. Juli 1920 in Bern gegründet, um die wissenschaftlichen Belange der technischen und industriellen Chemie wahrzunehmen sowie die Vermittlung von Erfahrungen und Fortschritten auf dem Gebiet der wissenschaftlichen Chemie zu pflegen. Der damaligen Zeit entsprechend gehörte die Wahrung von Standesinteressen der Schweizer Chemiker ebenfalls zu den wichtigen Aufgaben im Pflichtenheft des Verbandes.

Diese grundsätzlichen Zielsetzungen gelten auch heute noch. Im Verlaufe der Zeit bildeten sich aber unterschiedliche Schwerpunkte, und die eher allgemein gehaltene Formulierung der Verbandstätigkeit wurde strukturiert und konkretisiert. Während die Wahrung der Standesinteressen heute von untergeordneter Bedeutung ist, konzentrieren sich die Aktivitäten des Verbandes auf Wissensvermittlung und Weiterbildung für Chemiker, die in der Praxis tätig sind, sei es an Hochschulinsti-tuten oder in der Industrie.

Der SChV zählt heute ca. 1200 ordentliche Mitglieder und ca. 75 Firmenmitglieder. Ordentliche Mitglieder können sein: In der Chemie aktive und an der Chemie interessierte Personen.

Mit dem rasanten Fortschritt in Forschung und Technik wird das artreine Fachgebiet «Chemie» immer unbedeutender, und zwar zugunsten von interdisziplinären Ausbildungs- und Tätigkeitsrichtungen. Demgemäss wird sich auch das Mitgliederspektrum des Verbandes ändern,

was auch eine entsprechende Anpassung des Aufgabenkatalogs mit sich bringen wird.

Dies ist um so wichtiger, weil die Chemie nicht mehr wie früher in organische und anorganische Chemie aufgeteilt werden kann. Diese sehr vereinfachende Gliede-

rung ist mittlerweile überholt, und neue Disziplinen, die heute kaum mehr wegzudenken sind, beeinflussen und durchwirken das Tätigkeitsfeld des Chemikers. Man denke etwa an Biotechnologie – ein Gebiet, das noch in den Kinderschuhen steckt, dem aber eine revolutionierende Bedeutung vorausgesagt werden kann. Man denke an den Einfluss der modernen Physik, der Elektronik, der Datenverarbeitung, an die Versuche, chemische Strukturen und deren Wirkung abzuschätzen und nicht zuletzt an die grossen Anstrengungen auf den Gebieten der Sicherheit und Ökologie. Die chemische Industrie hat sich aber auch den allgemeinen Forderungen des Stimmbürgers und des Staates anzupassen, insbesondere was Tierversuche, Arbeitshygiene etc. betrifft.

Der Schweizerische Chemiker-Verband versucht auf all diesen Gebieten, Wissen zu vermitteln und Fortschritte zu fördern. Er arbeitet deshalb intensiv mit anderen Fachverbänden auf nationaler und internationaler Ebene zusammen.

Welches sind nun in diesem Umfeld die Tätigkeitsschwerpunkte des SChV, und wie bewältigt er seine vielfältigen Aufgaben? Vorausgeschickt sei, dass die gesamte Verbandsführung sowie alle technischen und wissenschaftlichen Aktivitäten auf dem Milizsystem basieren. Was der Verband für seine Mitglieder unternimmt, wird durch den Vorstand ehrenamtlich vorbereitet.

Der Vorstand besteht zur Zeit aus 12 Hochschul- und HTL-Chemikern. Er ist organisatorisch in eine Geschäftsleitung sowie mehrere Ressorts aufgeteilt (Tabelle 1).

Die Geschäftsleitung, bestehend aus dem Präsidenten, den Vizepräsidenten, dem

Tabelle 1. Der Vorstand des Schweizerischen Chemiker-Verbandes 1987.

Präsident:	Leo M. Scheck, Ciba-Geigy AG, Basel, gestorben am 13. Mai 1987 zur Zeit vakant
Vizepräsident, wissenschaftliche Weiterbildung, Generalversammlung:	Prof. Dr. H. Pfander, Universität Bern
Vizepräsident, technische Weiterbildung:	Prof. Dr. J. Portmann, HTL und Universität Fribourg
Quästor:	B. Zigerlig, BBC Aktiengesellschaft, Baden
Aktuar:	P. Koller, St. Gallen
Aktuar, Max-Lüthi-Auszeichnungen:	U. Girard, Ciba-Geigy AG, Basel
Mitgliederbetreuung/-verzeichnis:	Frau V. Humbel, EMPA, St. Gallen
CHIMIA:	Dr. W. Graf, Fluka Chemie AG, Buchs/SG
Biotechnologie:	Dr. H. G. Leuenberger, F. Hoffmann-La Roche & Cie. AG, Basel
Wissenschaftliche Weiterbildung:	Prof. Dr. P. Müller, Université de Genève Dr. E. Marti, Ciba-Geigy AG, Basel
ILMAC:	Prof. Dr. W. Richarz, ETH Zürich
CHIMIA-Advisory Board, wissenschaftliche Auszeichnungen:	Prof. Dr. D. Seebach, ETH Zürich
Der Vorstand wird unterstützt durch:	
Redaktor CHIMIA:	Dr. O. Smrekar, Birkhäuser AG, Basel und Reinach
Kassier:	P. Kurz, Ciba-Geigy AG, Basel
Sekretariat:	Frau B. Köchli, c/o Institut für Organische Chemie der Universität Bern, Freiestrasse 3, CH-3012 Bern

Aktuar, dem Quästor und dem Sekretariat, befasst sich mit den allgemeinen Angelegenheiten wie Verbandspolitik, Werbung, Mitgliederbetreuung, Finanzmanagement, Öffentlichkeitsarbeit und pflegt – soweit nicht an die *Ressortleiter* delegiert – die Beziehungen zu anderen Verbänden im In- und Ausland.

Schwerpunkte der Tätigkeit des SchV sind vor allem:

- Herausgabe der Fachzeitschrift CHIMIA;
- Veranstaltung der ILMAC, die im Dreijahresturnus in den MUBA-Hallen stattfindet;
- Veranstaltung von wissenschaftlichen Symposien, teilweise verbunden mit der Herausgabe von Fachbüchern;
- Veranstaltung von technischen Weiterbildungsseminaren;
- Nachwuchsförderung, Preise, Auszeichnungen.

1. CHIMIA, *Fachzeitschrift für Wissenschaft, Technik und Wirtschaft im Bereich der Chemie, offizielles Publikationsorgan des Schweizerischen Chemiker-Verbandes und des Comité Suisse de la Chimie*

Vor mehr als 40 Jahren beschloss der SchV, eine eigene wissenschaftliche Zeitschrift mit dem Namen CHIMIA herauszugeben. Die CHIMIA ist bei Autoren und Lesern im In- und Ausland beliebt und gefragt. Sie wird international referiert und zeichnet sich durch zwei wesentliche Eigenschaften aus:

- rasche Publikationen,
- hohes Niveau der Beiträge.

Kein Artikel wird unbesehen veröffentlicht, sondern die Redaktion ist in der glücklichen Lage, mit Unterstützung durch das Advisory Board eine Auslese treffen zu können.

Im Laufe der Zeit hat sich das Bild der CHIMIA verschiedentlich geändert, denn sie wurde den aktuellen Bedürfnissen der Leser angepasst. Auch wenn deswegen kaum eine endgültige Form gefunden werden kann, deckt die CHIMIA doch grundsätzlich ein breites Spektrum an Publikationen ab:

- Editorial;
- Forschung;
- Technologie;
- Kolumne, zur Zeit «Columna Analytica»;
- Informationen aus Wissenschaft, Technik und Wirtschaft;
- Mitteilungen des Schweizerischen Chemiker-Verbandes und ihm nahestehender Fachgesellschaften;
- CHIMIA-Report mit Angebotsinformationen.

Es ist ein grosses Anliegen des Verbandes, die Qualität und Schnelligkeit der Publikationen aufrechtzuerhalten. Der SchV ist stolz darauf, eine gute Fachzeitschrift schon über so viele Jahre herausgegeben zu haben.

2. **ILMAC**, *Internationale Fachmesse für Laboratoriums- und Verfahrenstechnik, Messtechnik und Automation in der Chemie*

Mitte der fünfziger Jahre rief der Schweizerische Chemiker-Verband unter der Leitung des damaligen Präsidenten Dr. Max Lüthi und in Zusammenarbeit mit dem ehemaligen Direktor der Schweizer Mustermesse Basel, Dr. H. Hauswirth, die Fachmesse ILMAC ins Leben. Anfänglich noch als Experiment betrachtet und im Schatten der grossen deutschen Fachmesse ACHEMA stehend, hat sich diese Messe als erfolgreich erwiesen und ist heute in Fachkreisen anerkannt und beliebt. Die ILMAC wird im Dreijahresturnus in enger Zusammenarbeit mit der Schweizer Mustermesse durchgeführt. Die Ausstellung ist eine Begegnungsstätte von Forschung und Technik und bietet eine Übersicht über das aktuelle Marktangebot von Instrumenten und Apparaten, die in Laboratorium und Betrieb verwendet werden.

Mit der Zeit hat auch die Grösse der ILMAC zugenommen. 1984 waren auf 13000 m² Ausstellungsfläche mehr als 300 Aussteller und rund 1000 Lieferwerke vertreten. Diese stammten aus 21 Ländern Europas sowie aus Übersee. 23000 Besucher wurden registriert. Die ILMAC bietet Gelegenheit zum Erfahrungsaustausch und zu Diskussionen rund um altbewährte und die ausgestellten neuen Instrumente und Apparate, die von fachkundigem Personal praktisch demonstriert werden.

In Zukunft werden horizontal integrierte Fachmessen, also eine Art Verbindung von Ausstellung und Fachtagungen, immer wichtiger und als Informationsquelle begehrt werden. Diesen Trend hat der SchV schon sehr früh erkannt und bereits im dritten Veranstaltungszyklus parallel zur Ausstellung das «Schweizerische Treffen für Chemie», heute «Basler Treffen für Chemische Technik» genannt, eingeführt. Dieses Treffen ermöglicht es auch anderen Fachverbänden, sich mit eigenen und oft auf ihre Mitglieder zugeschnittenen Vortragsreihen anzuschliessen. Gelegentlich werden diese Fachtagungen mit der jeweiligen Jahres- oder Generalversammlung verbunden oder mit einem kulturellen oder gesellschaftlichen Rahmenprogramm.

Dieses *Basler Treffen für Chemische Technik* wird vom Schweizerischen Chemiker-Verband organisiert und koordiniert, wird aber auch durch eine Reihe von Patronatsgesellschaften mitgetragen (Tabelle 2).

Zur Zeit laufen die Vorbereitungen für eine Jubiläumsveranstaltung, die 10. ILMAC, verbunden mit dem 8. *Basler Treffen für Chemische Technik*. Der Anlass findet vom 20. bis 27. Oktober 1987 in den Hallen der Schweizer Mustermesse Basel statt. Jubiläumssprecher ist eine Persönlichkeit aus der Schweizer Politik.

Dieses 8. Basler Treffen für Chemische Technik hat das Generalthema: *Moderne Lebensmitteltechnologie – Konservierung, Veredelung, Kontrolle, Automatisierung,*

Tabelle 2. Organisation und Patronat des Basler Treffens für Chemische Technik.

Organisation:

Schweizerischer Chemiker-Verband

Patronatsgesellschaften:

Schweizerische Akademie der Technischen Wissenschaften

Comité Suisse de la Chimie

Schweizerischer Apothekerverein

Schweizerische Chemische Gesellschaft

Schweizerische Gesellschaft für Chemische Industrie

Schweizerische Gesellschaft für Biochemie

Schweizerische Gesellschaft für Klinische Chemie

Schweizerische Gesellschaft für Analytische und Angewandte Chemie

Schweizerische Gesellschaft für Instrumentalanalytik und Mikrochemie

Schweizerische Gesellschaft für Thermoanalytik und Kalorimetrie

Schweizerischer Verband für die Materialprüfung in der Technik

Schweizerische Vereinigung diplomierter Chemiker HTL

Schweizerische Vereinigung der Lack- und Farbenchemiker

Verein Schweizerischer Lederindustrie-Chemiker und -Techniker

Eidgenössische Kommission für Lufthygiene

Schweizerische Gesellschaft für Mikrobiologie

SIA-Fachgruppe für Verfahrens- und Chemieingenieur-Technik

Schweizerische Gesellschaft für Automatik

Verpackung. Es untermauert die Sonderchau «Lebensmitteltechnologie» der grossen Produzenten und Verteiler an der Ausstellung mit Fachtagungen und Vorträgen der teilnehmenden Gesellschaften. Die jüngsten Weinskandale, die Probleme mit der Immission von Radioaktivität in unsere Lebensmittel etc. sind dabei aktuelle Bezugspunkte.

Ein kurzer Blick in die Vergangenheit zeigt, dass der Schweizerische Chemiker-Verband mit ILMAC und *Basler Treffen für Chemische Technik* auf dem rechten Weg ist und mit diesen beiden Veranstaltungen sowohl seinen Mitgliedern als auch einem breiteren Publikum einen geschätzten Dienst erweist. Die Entwicklung auf dem Apparatesektor schreitet mit dem Vordringen der Elektronik so schnell vorwärts, dass ein Dreijahresturnus zwischen den Ausstellungen vermutlich eine optimale Frequenz darstellt.

3. *Wissenschaftliche Symposien*

Die Weiterbildung des praktisch tätigen Chemikers sowie die Wissensvermittlung an Studenten waren seit jeher ein zentrales Anliegen des Schweizerischen Chemiker-Verbandes. Mittels Fachtagungen soll Chemikern und Chemiestudenten, aber

auch Absolventen anderer Studienrichtungen, die Möglichkeit geboten werden, sich über den neuesten Stand der Forschung, über neue Methoden und Zukunftsgebiete der Chemie sowie verwandter Wissenschaften orientieren zu können und so das berufliche Fachwissen zu ergänzen. Zudem dienen diese Fachtagungen der Förderung von Kontakten und des Gedankenaustausches zwischen Industrie und Hochschulen.

Seit Jahren führt deshalb der SChV in Zusammenarbeit mit Industrie und Hochschulen verschiedene Symposien durch. Diese bewährte Palette wird ständig überprüft und nach Bedarf ergänzt.

Das Problem bei der Organisation derartiger Symposien mit sehr unterschiedlichen Teilnehmerzahlen (100–400) wirkt sich natürlich im Finanziellen aus. Ein neues Symposium ist kaum zu budgetieren und daher mit Risiken verbunden. Nicht zuletzt aufgrund der bisherigen Erfolge erfreut sich der SChV der finanziellen Unterstützung durch die Chemische Industrie.

Etabliert haben sich im «Symposiumskalender»:

Internationales Farbensymposium

Dieses Symposium wird alle 3 Jahre, abwechselungsweise vom Schweizerischen Chemiker-Verband und der Gesellschaft Deutscher Chemiker, organisiert. Das seit 1960 jedes sechste Jahr in der Schweiz durchgeführte Symposium stand bisher unter der Leitung von Prof. H. Balli (Universität Basel). Das letzte Symposium fand im September 1985 in Engelberg statt und war ein grosser Erfolg. 1988 wird das Symposium in Deutschland durchgeführt.

Internationales Makromolekulares Symposium

Dieses Symposium wurde 1958 konzipiert. Es findet alle 3–4 Jahre statt und befasst sich vorwiegend mit Polymerchemie. Die Leitung hatte früher Prof. H. Bätzer, sein Nachfolger ist jetzt Dr. F. L'Eplattenier (beide Ciba-Geigy AG, Basel).

Seminar: Modern Synthetic Methods

Dieses Seminar wird alle 3 Jahre unter der Leitung von Prof. R. Scheffold (Universität Bern) veranstaltet und hat zum Ziel, die neuesten und für die Zukunft aussichtsreichen Synthesemethoden vorzustellen. Die Referate werden in einer eigens geschaffenen Buchreihe «Modern Synthetic Methods» veröffentlicht. Das nächste derartige Seminar wird 1989 stattfinden. Die Serie ist in Fachkreisen sehr beliebt und erfreut sich stättlicher Teilnehmerzahlen.

Colloid & Surface Science Symposium

Durchgeführt wurde 1984 ein Symposium mit dem Titel «Modern Trends of Colloid Science in Chemistry and Biology». Die wissenschaftliche Leitung übernahm Prof. H. F. Eicke (Universität Basel). Die Vorträge wurden unter dem Symposi-

umstitel in Buchform publiziert. Finanziell unterstützt wurde diese Veranstaltung unter anderem vom Schweizerischen Nationalfonds und von der Schweizerischen Akademie der Technischen Wissenschaften.

Geplant sind:

Bioorganic Symposium

Unter der wissenschaftlichen Leitung von Prof. S. A. Benner (ETH Zürich) wird im Mai 1988 in Interlaken ein Symposium mit dem Thema «Redesigning Life» (Studies of Relation, Structure and Function in Macromolecules, Biological Synthesis of Macromolecules) durchgeführt.

Weiterhin wird unter der Leitung von Prof. U. P. Schlunegger (Universität Bern) ein Symposium mit dem Titel «From Biological Activity to Structure» vorbereitet.

Wintertagung des Schweizerischen Chemiker-Verbandes

Die Wintertagung wurde eigentlich als Rahmenprogramm für die jährliche Generalversammlung des Verbandes konzipiert. Sie hat keine streng wissenschaftliche Zielsetzung, sondern will das Augenmerk auf ein aktuelles Thema richten, in der Regel verbunden mit der Vorstellung eines Chemie- oder Wirtschaftszweiges oder einer Chemie- oder chemieverwandten Abteilung einer Hochschule oder einer Höheren Technischen Lehranstalt. In den letzten Jahren standen auf dem eintägigen Programm:

- Siegfried AG (Zofingen): Heilkräuterproduktion, Phytochemie;
- Brown Boveri AG (Baden): Festkörperwissenschaften;
- Papierfabrik Balsthal (Balsthal): Sauberkeit macht Geschichte, Papierherstellung und Umweltschutz;
- Institut für Lebensmittelwissenschaft der ETH Zürich: Aufgaben der Lebensmittelwissenschaft heute und morgen;
- Nobel-Vortrag von Prof. N. K. Jerne und Besuch des Biozentrums der Universität Basel sowie der Abteilung Biotechnologie der Ciba-Geigy AG (Basel);
- Eidgenössische Forschungsanstalt für Obst-, Wein- und Gartenbau (Wädenswil): Aufgaben der Forschungsanstalt;
- Informationssysteme der Radio-Schweiz AG (Bern): Online-Datenbanken.

Der Schweizerische Chemiker-Verband möchte mit diesen vielfältigen wissenschaftlichen Veranstaltungen der rasanten Entwicklung auf Teilgebieten der Chemie und verwandter Disziplinen folgen, doch stossen die damit einhergehenden Aufgaben manchmal an die Grenzen eines im Milizsystem arbeitenden Vorstandes.

4. Technische Weiterbildungsseminare

Nebst den wissenschaftlichen Symposien und Seminaren hat der Vorstand 1982 beschlossen, ein weiteres Tätigkeitsfeld zu

eröffnen: Technische Weiterbildungsseminare, welche sich an Chemiker richten, die schon 10 Jahre oder mehr vom Studienabschluss entfernt sind und z. B. als Betriebsleiter, Produktionsleiter, Analytiker, Chemie-Ingenieure etc. in der Praxis stehen. Es hat sich gezeigt, dass damit eine echte Lücke gedeckt werden kann. Gerade der Chemiker in der Produktion sieht sich einem äusserst komplexen Umfeld ausgesetzt.

Die Betriebsführung wird heute von so vielen Randbedingungen tangiert, dass der Bedarf an «Allroundern» mehr und mehr steigt. Man denke an Disziplinen, die an keiner Schule im verlangten Ausmass gelehrt werden: Sicherheit, Ökologie, Betriebshygiene, Personalführung, Planung, Budgetierung, Projektierung, Marketingaspekte und vieles andere mehr. Meist führen diese interdisziplinären Abhängigkeiten zu Konfliktsituationen, zu Überforderung oder gar zu Stress.

Der Schweizerische Chemiker-Verband kann hier keine Patentlösungen offerieren, aber er kann diese Art von Problemen von verschiedenen Seiten her beleuchten und mit Hilfe von namhaften Referenten aus der Praxis analysieren und diskutieren. Diese Überlegungen führten zur Verwirklichung von Seminaren des SChV mit interdisziplinärem Charakter. Es geht darum, Reibungsflächen des täglichen Einsatzes aufzudecken und anhand von praktischen Beispielen Lösungswege zu erörtern. Der Erfolg blieb nicht aus.

Bis jetzt wurden nach diesem Konzept zwei Themen behandelt:

– *Projekte in der chemischen Industrie*: Zunächst wurde skizziert, was ein Projekt ist und welche Aufgaben ein Projektleiter zu erfüllen hat. Neben der Theorie wurden die Teilnehmer aber auch mit Fallbeispielen konfrontiert und hatten sich so aktiv mit der Problematik auseinanderzusetzen. Das Seminar, limitiert auf 40 Teilnehmer, musste aufgrund der positiven Resonanz wiederholt werden.

– *Produktion und Analytik, ein Konflikt?*: Dieses Thema sprach wiederum mehrere Disziplinen an und wurde von den Teilnehmern mit Begeisterung aufgenommen. Qualität zu produzieren ist eine Selbstverständlichkeit für moderne, marktorientierte Unternehmen. Die Qualität zu prüfen aber kostet Geld. Es konnte eindrücklich gezeigt werden, dass Qualitätspolitik eine Zielsetzung der Unternehmensleitung sein muss und auch von ihr kontrolliert werden sollte.

Der Erfolg dieser Seminare hat gezeigt, dass auch seitens der Industrie auf solche Art von Weiterbildung Gewicht gelegt wird, sei es nun im Kleinunternehmen, sei es in der Grossindustrie.

Für weitere Themen ist gesorgt. Eine Umfrage hat ergeben, dass die Zielsetzung stimmt und für solche Seminare ein grosses Interesse besteht. Geplant ist ein Seminar mit dem Thema: *Produktion und Marketing*, zu dem auch ein Buch produziert werden soll.

5. Auszeichnungen des Schweizerischen Chemiker-Verbandes

Im Laufe der Jahre hat der Verband ein Konzept für Auszeichnungen ausgearbeitet und verwirklicht:

- Ernennung zum Ehrenpräsidenten;
- Ernennung zum Ehrenmitglied;
- Preis des Schweizerischen Chemiker-Verbandes;
- Dr. Max Lüthi-Auszeichnung.

Zum Ehrenpräsidenten wurde bisher ernannt:

Dr. Max Lüthi, Burgdorf (†)

Zu Ehrenmitgliedern wurden ernannt:

- 1970: Prof. Dr. rer. nat. Dr. phil. *Emile Cherbulliez, Vessey* (†)
 1970: Dr. *Hermann Hauswirth*, Bern
 1982: Prof. Dr. rer. nat. Dr. h.c. *Hans Batzer*, Arlesheim
 1983: *Walter Burri*, Luzern
 1984: Prof. Dr. phil. nat. *Hans Nitschmann*, Bern

Preis des Schweizerischen Chemiker-Verbandes

Dieser mit sFr. 5000.- dotierte Preis wurde in den Jahren 1969/1970 geschaffen. Er wird jährlich an Bewerber verliehen, die hervorragende wissenschaftliche Leistungen in Chemie, einschliesslich Biochemie und Chemie-Ingenieurwesen, erbracht haben. Der Preis wird öffentlich ausgeschrieben, die Preisträger werden durch eine Kommission unter dem Vorsitz von Prof. D. Seebach dem Vorstand zur Ernennung vorgeschlagen.

Preisträger sind:

- 1970: Dr. *Jean Thomas Clerc* für seine Arbeiten auf dem Gebiete der Automation der Mikroelementaranalyse zur Simultanbestimmung von Kohlenstoff, Wasserstoff und Stickstoff in organischen Verbindungen.
 1971: Dr. *Edwin Haselbach* für seine theoretischen und experimentellen Untersuchungen des Zusammenhangs zwischen der Elektronenstruktur organischer Moleküle und ihren physikalisch-chemischen Eigenschaften, insbesondere für die Deutung ihres energetischen und reaktiven Verhaltens mittels semiempirischer Mehr-Elektronen-Modelle auf quantenmechanischer Grundlage.
 1972: Dr. *Kurt Grob* für seine hervorragenden experimentellen Beiträge zum Einsatz von Glas-Dünnschichtkapillarsäulen in der Gas-Chromatographie organischer Verbindungen.
 1973-1974 keine Preisverleihungen.
 1975: Dr. *Werner E. Morf* für seine hervorragenden Beiträge zur Komplexchemie elektrisch neutraler Ionophore mit Alkali- und Erdalkalimetallionen.

1976: Dr. *Hans-Jakob Wirz* für seine hervorragenden Untersuchungen auf dem Gebiet der Photochemie, insbesondere der photochemischen Darstellungen instabiler Verbindungen.

1977: Dr. *Federico Graf* für seine grossartigen theoretischen und experimentellen Beiträge zum Verständnis der Eigenschaften von monocyclischen ungeradzahlig Radikalen.

1978: Dr. *Hubert van den Bergh* pour sa contribution exceptionnelle et fondamentale dans le domaine de la séparation d'isotopes à l'aide de source de lumière intense.

1979: keine Preisverleihung.

1980: Dr. *Walter Graf* für seine Beiträge zur Methodik der synthetischen organischen Chemie und

Dr. *Martin Karpf* für seine Entdeckung einer neuartigen thermischen Reaktion zur Synthese von fünfgliedrigen Ringsystemen.

1981: Dr. *Otto Haas* für seine Arbeiten über Photoelektroden.

1982: keine Preisverleihung.

1983: Dr. *Geoffrey Bodenhausen* für seine Beiträge auf dem Gebiet der modernen Kernresonanz-Spektroskopie und

Dr. *Oreste Ghisalba* für seine Arbeiten auf dem Gebiet der Rifamycin-Biosynthese und der Biotechnologie.

1984: Dr. *Rudolf O. Duthaler* für seine Arbeiten über neue Synthesemethoden und über die Totalsynthese von Naturstoffen wie Lysolipin, Albofugin und Polyxine.

1985: *Paul Seiler* für die Schaffung von neuen Maßstäben bei der exakten Bestimmung von Kristallstrukturen.

1986: Dr. *Thomas Bally* für seine Beiträge zur Methodik der Matrixisolierung instabiler Spezies.

Die Preise werden jeweils anlässlich der Generalversammlung verliehen. Die Auswahlkommission beurteilt die eingereichten Arbeiten nach strengen Vorschriften. Deshalb konnte nicht jedes Jahr ein Preis vergeben werden, deshalb gab es auch Jahre mit zwei Preisträgern.

Dr. Max Lüthi-Auszeichnung

1980 beschloss der Vorstand des SchV in Erinnerung an seinen Ehrenpräsidenten Dr. Max Lüthi und in Anerkennung dessen grosser Verdienste um den Verband (unter anderem Schaffung der ILMAC) die Etablierung eines speziellen Preises. In Ergänzung zum «Preis des Schweizerischen Chemiker-Verbandes», der forschungsorientiert ist, wird die «Dr. Max Lüthi-Auszeichnung» für hervorragende praktische Diplomarbeiten ausgeschrieben, die an Chemieabteilungen Höherer Technischer Lehranstalten in der Schweiz ausgeführt wurden. Die Auszeichnung umfasst eine Urkunde, eine Erinnerungsmedaille und

einen Geldbetrag von sFr. 1000.-. Die Bewerbungen werden durch eine Kommission unter dem Vorsitz von U. Girard geprüft, die geeignete Kandidaten dem Vorstand zur Prämierung vorschlägt.

Preisträger sind:

1982: *J. C. Scherz* (Chemiker HTL, Fribourg): Etude de la séparation d'anions par chromatographie liquide à haute pression;

J. Zimmermann (Chemiker HTL, Burgdorf): Herstellung von Anionen hoher Nucleophilie, im speziellen Reaktionen mit Fluorid.

1983: *B. Bouquet* (Chemiker HTL, Burgdorf): Evaluation von Entsorgungsvarianten für leichtflüchtige Halogenkohlenwasserstoffe.

1984: *A. Dobmann* (Chemiker HTL, Muttenz): Gaschromatographische Erdgasanalyse;

M. Paolucci (Chemiker HTL, Fribourg): Calcul d'une réaction dans une chaudière avec agitation.

1985: *G. Bugnon* (Chemiker HTL, Fribourg): Synthèse d'une spiro- γ -lactone;

R. Burren (Chemiker HTL, Burgdorf): Untersuchung der Rückvermischung in einer «Kühni»-Extraktionskolonne E 60.

1986: *D. Folly* (Chemiker HTL, Fribourg): La chromatographie ionique;

J. C. Mani (Chemiker HTL, Muttenz): Synthese und Stabilität neuer, am Benzolkern substituierter 4-Hydroxy-1-phenyl-1-butanone.

Auszeichnung für besondere Verdienste

Die Dr. Max Lüthi-Auszeichnung wurde auch Persönlichkeiten und einer Firma überreicht, die ganz besondere Leistungen im Verbandsgeschehen erbrachten:

Prof. Dr. *H. Nitschmann*, Bern

W. Burri, Luzern

Dr. *F. P. Walther*, Basel

Firma Sauerländer AG, Aarau

Prof. Dr. *H. Balli*, Basel

Prof. Dr. *S. Hünig*, Würzburg

Der Schweizerische Chemiker-Verband hat sich ein weitreichendes Programm vorgenommen. Er war bis jetzt mit seinen Tätigkeiten im Rahmen der eigenen Zielsetzungen sehr erfolgreich und ist überzeugt, durch eine Öffnung in bezug auf die Herkunft seiner Mitglieder an Stärke zu gewinnen.

Durch seine Bestrebungen, intensive Kontakte mit anderen schweizerischen und ausländischen Verbänden zu pflegen, sieht der SchV einer für die Mitglieder aufbauenden und wertvollen Tätigkeit entgegen.

Markt: Apparate, Chemikalien und Dienstleistungen

Leistungsstarke Absaug- und Filteranlagen für Umluftbetrieb oder Ausblas ins Freie

MAKNULL ist seit 1974 der erste fahrbare Umluft-Reinsauger der Welt für die Abscheidung von gesundheitsschädlichen Stäuben, Nebel, Rauch, Aerosol, Riech- und Ekelstoffen, Giftgasen und Cancerogenen am Entstehungsort.

Durch Kombination von mechanischer Filtration mit Adsorption, Adsorption, Chemisorption und Katalyse im Trocken- oder Nassverfahren garantiert MAKNULL eine Schadstoff-Restkonzentration, die weit unter den gesetzlich erlaubten MAK-, MIK- und MEK-Werten liegt.

Ein Nachrüsten zum Erfüllen von strenger werdenden Auflagen ist jederzeit möglich.

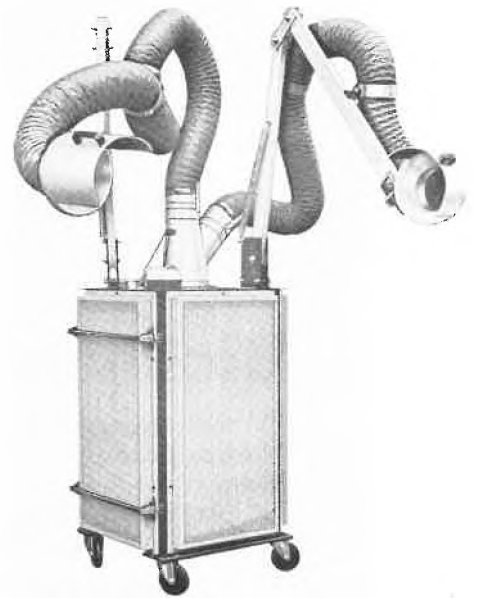
MAKNULL wird unmittelbar bei der Schadstoffquelle aufgestellt. Lange Luftkanäle und aufwendige Abzugskamine werden gespart.

Das mobile Kompaktgerät kann auf Laufrollen verschoben werden. Doch je m² Stellfläche sind 300 m² Filterfläche nutzbar.

Zur Aufbereitung von 1000 m³/h Luft sind weniger als 1kW bzw. 1000 VA erforderlich. Durch das Umluftsystem werden Heizkosten gespart; die warme Luft bleibt im Raum, die Auslegung von Klimaanlage wird nicht beeinträchtigt.

Teure Stoffe wie Edelmetalle, Pharmazeutika etc. können in steriler Umgebung zurückgewonnen werden. Aber auch Aerosole (Öle, Weichmacher etc.) werden auf Wunsch automatisch gefiltert und zurückgeführt.

Es kommen keine Wegwerffilter zum Einsatz. Alle Grobstaub-, Feinstaub- und Schwebstoff-Filter sind waschbar und für drei Jahre Standzeit garantiert.



► MFG Aeron srl, Viale F. Testi 176, I-20092 Cinesello B. (Milano), Tel.: (02) 240 21 22, Telex: 3240 36 aeron i.

Leserdienst 51

BIS AUF DEN LETZTEN TROPFEN.



Bei uns finden Sie nicht nur ein aussergewöhnlich breites Sortiment an bewährten Merck-Reagenzien. Sie können sich auch auf unsere beispielhafte Lagerhaltung und den schnellen ABS-Lieferservice verlassen. Und darum ruhig auf den letzten Tropfen warten.

Das ABS-Verkaufsprogramm orientiert sich an den Grundsätzen von Qualität und Wirtschaftlichkeit. Es wird ergänzt durch grosszügige Serviceleistungen, prompte Lieferbereitschaft und anwendungsbezogene Kundenberatung

4002 Basel Postfach, Münchensteinerstr. 87, Telefon 061 50 50 80, Telex 963 073.
8953 Dietikon Postfach, Rühlingsstrasse 20, Telefon 01 741 14 44, Telex 825 254.
1227 Carouge-Genève, 16 rue des Moraines, Téléphone 022 42 32 00, Telex 429 863.

ABS AUER BITTMANN SOULIÉ AG

ABS
Bringt Qualität ins Labor

Wo findet man den richtigen Schlauch?

Schläuche, Leitungen, Rohre finden sich auf 24 Seiten des Labomatic-Katalogs in allen möglichen Ausführungen: Ganz kleine (mit einem Durchmesser von 0,25 mm), kleine, grosse und ganz grosse (Durchmesser bis 110 mm), mit dünner Wandung oder mit dicker. Auch hinsichtlich des Materials bleiben kaum Wünsche offen: PTFE, Teflon®-FEP, Teflon®-PFA, Teflon®-TFE, Fluorkautschuk, Silicon, Fluorsilicon, PVDF, Polyethylen, Polyamid, PVC sowie Spezialschläuche für Schlauchpumpen etc. Es gibt ganz weiche, weiche und elastische Schläuche, die man auch als Röhrchen bezeichnen kann. Und in jeder Farbe: transparent und gedeckt, einfarbig und farblos, glasklar. Schläuche für fast jeden Zweck. In fast jeder Eigenschaftskombination, zum Beispiel Druck + Transparenz + Ölbeständigkeit oder Hitzebeständigkeit + physiologische Unbedenklichkeit oder Hohe Flexibilität + Alterungsbeständigkeit... Schläuche mit glatter oder geriefelter, mit glänzender oder matter, mit spiegelglatter oder mit stumpfer Innen- oder Oberfläche, ganz nach Bedarf.

Der Katalog informiert ausführlich über die Anwendungsmöglichkeiten und physikalische Eigenschaften. Selbstverständlich sind Lieferform und Preise genannt und übersichtlich bei der jeweiligen Abmessung aufgeführt.

► Labomatic AG, Baslerstrasse 96, CH-4123 Allschwil, Tel.: (061) 63 60 40, Telex 963 409.

Leserdienst 52



Neue Präzisions- und Analysen-Waagen

PRECISA bringt sieben neue Modelle der Serie 280 auf den Markt: drei Zweibereichs- und vier Einbereichs-Waagen. Bei diesen Geräten konnten die Wägebereiche und die Ablesegenauigkeit nochmals erweitert

und den Anforderungen der Praxis noch besser angepasst werden. Besonders die Zweibereichs-Waagen decken ein breites Wägespektrum mit hoher Auflösung ab.

Alle Waagen der Serie 280 (hochauflösend) werden mit integriertem, bi-direktionalem Datenausgang

RS232/V24 angeboten. Diese serienmässige Ausrüstung ermöglicht zuverlässige elektronische Waagensteuerung und Protokollierung mit modernsten Zusatzgeräten. Auffallend bei der neuen Serie ist die geringe Bauhöhe von nur 63 mm. Zur Standardausrüstung der zwei Analysen-Waagen gehört der ge-

Wir suchen für das Departement Forschung und Entwicklung Pflanzenschutz unserer Division Agro einen/eine

Biochemiker/Biochemikerin

Einem/einer qualifizierten Wissenschaftler(in) mit fundierten Kenntnissen in Enzymologie und modernen proteinchemischen Verfahren bieten wir die Möglichkeit, in einem Team und in enger Zusammenarbeit mit Chemikern und Pflanzenphysiologen an der Suche nach neuen Ansatzpunkten für das Auffinden von Pflanzenschutzmitteln mitzuarbeiten.

Interessenten und Interessentinnen senden bitte ihre Bewerbung unter Kennwort «WW 784» an Herrn Dr. M. Graf, CIBA-GEIGY AG, Personal-dienst, Postfach, 4002 Basel.

CIBA-GEIGY

Leserdienst Nr. 21



Als mittelgrosses Unternehmen der Pharma-Industrie suchen wir einen jüngeren

Chemiker HTL

dem wir innerhalb unserer Abteilung Pharma-Entwicklung die Funktion

Gruppenleiter Instrumentelle Analytik

anvertrauen möchten.

Mit einem Team von drei Laboranten und einem modern ausgerüsteten Labor entwickeln Sie analytische Methoden (GC, HPLC) für die Durchführung von Stabilitätsuntersuchungen, bearbeiten analytische Probleme für die Gruppe Biopharmazie und erarbeiten registrierkonforme Analysedaten und -methoden.

Sie finden bei uns eine vielseitige und herausfordernde Aufgabe mit zahlreichen Kontakten innerhalb und ausserhalb der Firma. Gute Englischkenntnisse sind erwünscht.

Ihre schriftliche Bewerbung mit den üblichen Unterlagen richten Sie bitte an unsere Personalabteilung.

CILAG AG
Hochstrasse 201/9
8201 Schaffhausen

Leserdienst Nr. 22

schlossene Windschutz, wie auch das Prüf- und Kalibriergewicht von 100 g. Die Form der Chromnickelstahl-Waagschalen ist bei allen Modellen auf die Anwendung in der Praxis abgestimmt: Die grossen viereckigen und die runden Wägeflächen mit verschiedenem Durchmesser versprechen hohen Bedienungskomfort im täglichen Gebrauch.

Auch die neuen Waagen sind serienmässig ausgerüstet für die Multifunktions-Box, ein Zusatzgerät, das acht integrierte Programmfunktionen, wie Nettototal, Stückzählen, Karaturrechnung etc. aktiviert. Befehlseingabe, Korrektur der Funktionen und Einstellungen sowie die vollautomatische Kalibrierung erfolgen über eine einzige Softtouch-Tarataste. Zusätzlichen Überblick vermittelt die bewährte Kapazitäts- und Resttaranzeige. Auch die Unterflur-Wägevorrichtung fehlt nicht.

Mit der Erweiterung der Modellreihe 280 wird das umfassende PRECISA-Programm an Präzisions-, Analysen- und Industrie-Waagen noch attraktiver.



► PAG Oerlikon AG, Wallisellenstrasse 333, Postfach 8937, CH-8050 Zürich, Tel.: (01) 41 44 44, Telex: 823112 hpz ch.

Leserdienst 53

**Überdurchschnittliche
Leistungen von
METTLER für Ihre
Produkte von morgen
sehen Sie bei uns an
der ilmac'87 in der
Halle 331 am
Stand 531.**

Das METTLER Team heisst Sie persönlich vom
20. bis 23. Oktober 1987 in Basel herzlich willkommen!

Mettler Instrumente (Schweiz) AG
Waagen und analytische Instrumente
Greifenseestrasse 25 8604 Volketswil
01/945 16 16 Telex 828 844

METTLER

Ionenpumpen für HERA

Die Varian Vacuum Products Division erhielt vom Forschungsinstitut DESY in Hamburg eine Bestellung spezieller Ionenpumpen für den im Bau befindlichen Teilchenbeschleuniger HERA (Hadron Electron Ring Accelerator). Die Lieferung umfasst mehr als 900 Ionenpumpen einer neuen Baureihe, die besonders für die Erzeugung des in diesem Beschleuniger erforderlichen Ultrahochvakuums entwickelt wurde.

Die Pumpen vereinigen die Vorteile des StarCell-Gehäuses mit einem eigens für diese Anwendung entwick-

elten Diodenelement. Dadurch ist es möglich, mit Hilfe des Entladungsstroms bis in den Bereich 10^{-10} mbar zuverlässig Druckmessungen auszuführen. Im neuen, 6.3 km langen HERA-Beschleuniger sorgen die Pumpen für die Erzeugung der UHV-Bedingungen als Voraussetzung für die von DESY geplanten Experimente mit Elektronen/Protonen-Kollisionen.

► Varian AG, Steinhauserstrasse, CH-6300 Zug, Tel.: (042) 44 88 44.

Leserdienst 54



Neu: Gebrauchsfertige Molekularfilter Novacell



Wenn Sie:

- ultrafiltrieren
- dialysieren
- Moleküle trennen und konzentrieren
- monoklonale Antikörper isolieren
- Viren aufkonzentrieren
- andere Aufgabenstellungen im Molekularbereich haben

dann bietet Ihnen Novacell:

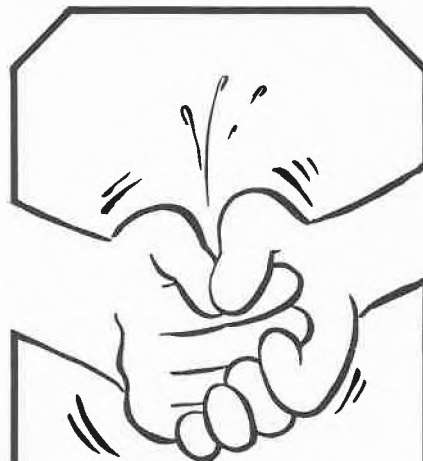
- gebrauchsfertige Einheiten von 10 ml und 150 ml
- 10 Trenngrenzen von 1000 D bis 1 000 000 D
- minimales Totvolumen
- resistente PES-Membran
- Scale-up möglich
- preiswerte Starterkits für erste Erfahrungen



Fragen Sie uns an!
 SKAN AG
 Postfach 4009 Basel
 Telefon 061 38 89 86

Leserdienst Nr. 25

Leserdienst Nr. 24



Pumpen

Wir bieten Know-how.

Wir helfen Ihnen bei der Auswahl und Auslegung der geeigneten Pumpe. Wir entwickeln das zuverlässigste System für Ihre Förderprobleme. Technisch perfekt, sachkundig und schnell.

Unsere Pumpen pumpen alles; dünnflüssige, hochviskose, aggressive und abrasive Produkte.

Wir bieten Pumpen für alle Anwendungsbereiche.

Bitte senden Sie uns Ihre Unterlagen.

Absender:



4153 Reinach, Duggingerstr. 2
 Tel. 061 76 66 36, Telex 967 066

EDITORIAL

Wir leben im Zeitalter der Kunststoffe. Infolge ihrer enorm vielseitigen Verwendbarkeit sind sie in unserer Welt unentbehrlich geworden. Sie werden heute in nahezu allen Industriezweigen und für zahlreiche medizinische Anwendungen benutzt. So wären beispielsweise die spektakulären Erfolge der Mikroelektronik undenkbar ohne eine parallele Entwicklung hochleistungsfähiger Polymere, die entweder für die Herstellung oder für den Betrieb elektronischer Schaltungen notwendig sind. Umweltfreundlichere Flugzeuge mit leichten Strukturen könnten ohne Verbundwerkstoffe auf der Basis organischer Kunststoffe nicht gebaut werden.

Für zukünftige Spitzentechnologien werden neue Materialien, insbesondere Kunststoffe, weiterhin zur unabdingbaren Voraussetzung. Die Anforderungen steigen zusehends, was viele faszinierende Innovationsmöglichkeiten für Polymerspezialitäten eröffnet. Dies bietet eine Chance für neue «intelligente» Produkte mit hoher Wertschöpfung, Produkte, die zur Erhaltung der internationalen Wettbewerbsposition schweizerischer chemischer Unternehmungen in einem rohstoffarmen Land unentbehrlich sind.

Wenn wir an der Front erfolgreich mithalten wollen, benötigen wir auch genügend gut ausgebildete Forscher. Zu diesem Zweck muss die Polymerwissenschaft an den schweizerischen Hochschulen mehr gefördert werden, als dies zur Zeit der Fall ist. Um die Mediokrität zu vermeiden, darf dieser Forderung aber nicht nach dem «Giesskannenprinzip» Genüge getan werden – es kommt auf die Festlegung von Prioritäten an und die Bildung von Schwerpunkten im Sinne von «centres d'excellence» unter Ausnutzung von Synergien zwischen staatlichen und privatwirtschaftlichen Forschungsaktivitäten. Nur so kann der steigende Bedarf der schweizerischen Industrie an Polymerwissenschaftlern nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ befriedigt werden.

Echte Fortschritte können aber nicht allein dank der Chemie realisiert werden. Für die Entwicklung neuer polymerer Materialien müssen mehrere Disziplinen aufs engste zusammenarbeiten: Neben dem phantasievollen Synthetiker braucht es den Physiker, der die molekularen Ursachen von Eigenschaften untersucht, und den Ingenieur, der aufgrund aussagekräftiger materialwissenschaftlicher Untersuchungen die Technik und Verarbeitung optimal gestalten soll. Deshalb ist die interdisziplinäre Denkweise insbesondere in der akademischen Forschung stärker zu pflegen. Wichtig ist vor allem, dass der Zusammenhang gesehen und die Kommunikation mit Experten anderer Disziplinen erlernt werden.

Das IX. Internationale Makromolekulare Symposium «Polymer Blends», das am 10. und 11. September 1987 in Interlaken stattfand, hat – so hoffen die Organisatoren – zur Förderung solcher Denkweise und der Polymerwissenschaft in unserem Lande etwas beitragen können.

F. L'Eplattenier

(François L'Eplattenier,
Chairman of the IXth IMS Scientific
Committee)

The Porphinoids – Versatile Biological Catalyst Molecules**

Bernhard Kräutler*

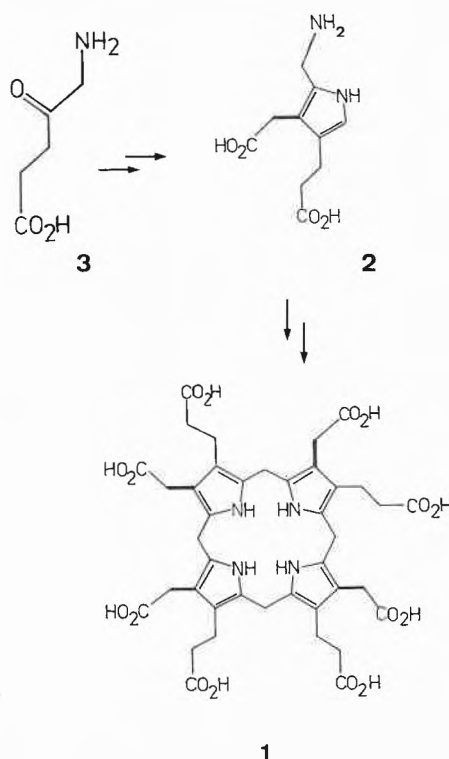
The natural porphinoids, such as the iron complex heme, the magnesium complex chlorophyll *a*, the nickel complex coenzyme F430, and the (corrinoid) cobalt complex coenzyme B₁₂, play central roles in all spheres of life, e. g. as cofactors for oxygen or electron transport, for collecting light and transforming energy, and as catalysts in biosynthesis. – How the porphinoid structures developed in nature, how their often unique properties arise from special interactions between the bound metal ions and the macrocyclic ligands, and to which particular chemical reactivities and modes of action the porphinoids owe their specific biological functions – these are central questions to this topic. The latter ones lead ahead to the prospect that such properties might not only be beneficial to the living nature, but could be exploited profitably otherwise, be it by the use of porphinoid compounds as catalysts for synthesis, for the storage and conversion of energy, or for medical treatment. – For these reasons special attention has been given to the porphinoid metal complexes not only from the natural sciences, particularly from (organic and inorganic) chemistry and biology, but recently these molecules attract interest also in the areas of medicine and energy technology.

1. Introduction

The porphinoids^[1,2], such as the red pigment of the blood^[3] and the green pigments of the plants^[4], typically are intensely coloured compounds, indispensable as catalysts in all spheres of life, and therefore have been referred to also as the «pigments of life»^[5]. However, their ability to absorb visible light efficiently is not generally linked to their biological function^[6], and occasionally is even harmful^[7], although indeed exploited, e. g. by the plants and the photosynthesizing bacteria to trap solar irradiation^[8]. The colour rather is an indication of the existence of low-lying electronically excited states of the porphinoid molecules^[9], and (therefore also) of their readiness to engage in redox chemistry^[1,10].

While the unsaturated ligands of the porphinoids themselves display exceptional and biologically important chemistry^[11] (e. g. in photosynthesis^[9,12]), a second dimension of reactivities arises from the

binding of transition metal ions at the center of these ligands^[13]. The porphyrin and the related corrin ligands are natural, two-dimensional chelate ligands, that bind



Bernhard Kräutler was born in November 1946 in Dornbirn, Austria and studied chemistry at the ETH in Zürich; PhD under the guidance of Professor Albert Eschenmoser («An Electrochemical Simulation of the Light-induced A/D-Secocorrin-Corrin Cycloisomerization»); postdoctoral stays with Professors Allen J. Bard (Austin, Texas) and Nicholas J. Turro (Columbia University, New York); at the ETH Zürich since 1979, Oberassistent since 1982. In 1985 habilitation («Concerning the Biological Function of Vitamin B₁₂ Derivatives: Relationships between Structure and Reactivity») and *venia legendi* for organic chemistry; fall 1985: visiting professor at the University of Illinois, Urbana. Lectures at the ETH Zürich on organic electrochemistry, radical chemistry, and natural products chemistry. Werner Prize 1987 of the Swiss Chemical Society.

metal ions in a kinetically and often thermodynamically inert way^[13,14]. In a circular and generally nearly planar array four nucleophilic nitrogens surround a coordination hole with a diameter of ca. 4 Å^[15].

The natural porphinoids derive from a common tetrapyrrolic precursor, the porphyrinogen 1 («uroporphyrinogen III»), which, in turn, is formed from the pyrrole porphobilinogen (2), itself biosynthesized by condensation of two molecules of δ-aminolevulinic acid (3, see Fig. 1)^[16,17]. Porphobilinogen (2) and related pyrroles also tetramerize selectively under the influence of a weak acid in homogeneous solution^[7], to form mixtures of isomeric porphyrinogens, of which, when formed under thermodynamic control, the unsymmetrical 1 indeed is the main constituent^[18,19]. Remarkably, the enzymatically controlled assembly of 1 takes up considerable complexity to build up the very same unsym-

* Correspondence: Privatdozent Dr. B. Kräutler
Laboratorium für Organische Chemie
Eidgenössische Technische Hochschule Zürich
ETH-Zentrum, Universitätstrasse 16
CH-8092 Zürich

** This article is based on the «Antrittsvorlesung» from October 22, 1986 at the ETH Zürich, with the title «Porphinoide – vielseitige biologische Katalysatormoleküle».

Fig. 1. Elements of the biosynthesis of uroporphyrinogen III (1).

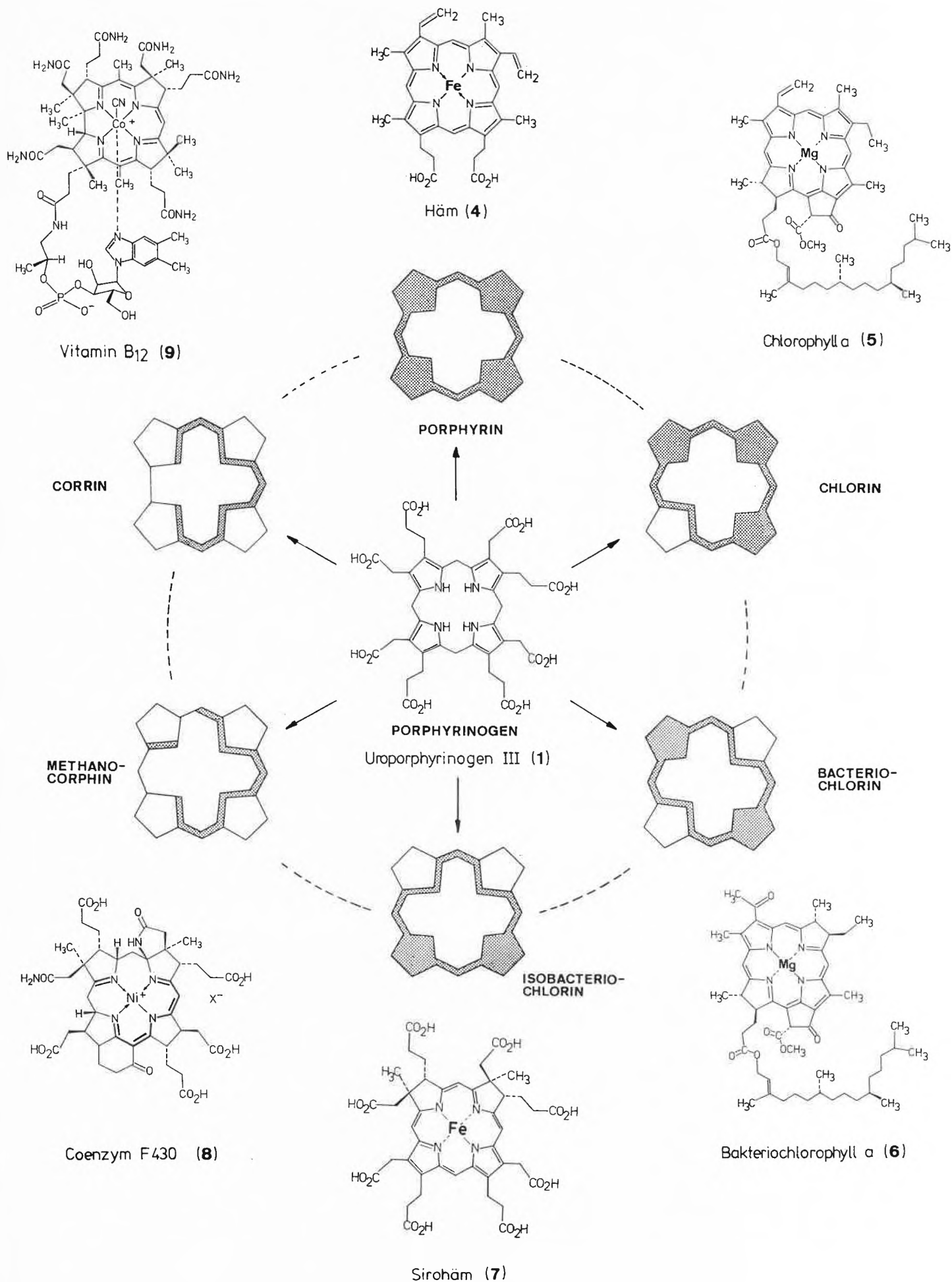
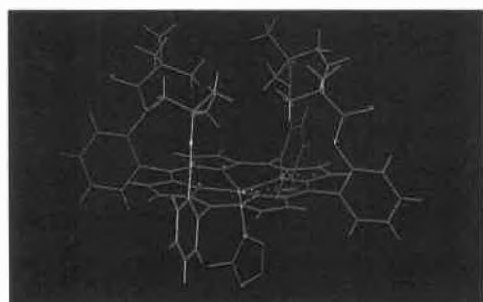
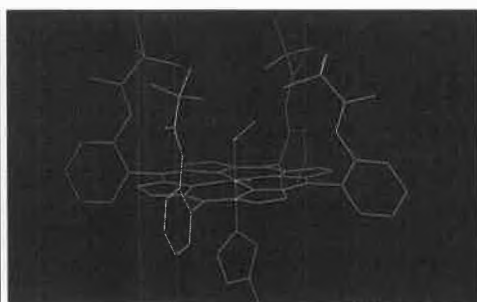


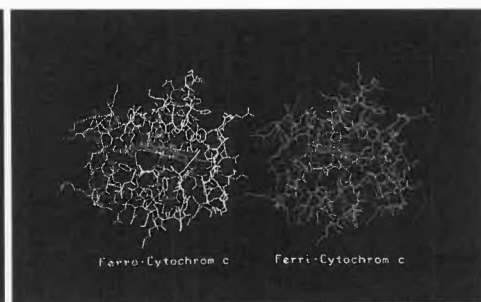
Fig. 2. From uroporphyrinogen III (1) to porphyrinoids and corrinoids.



3a



3b



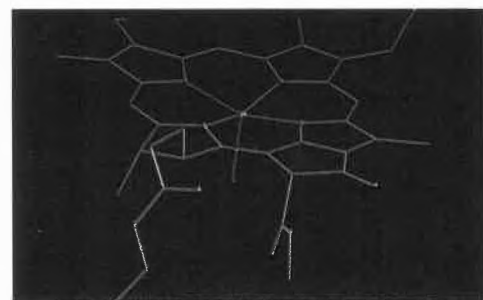
4



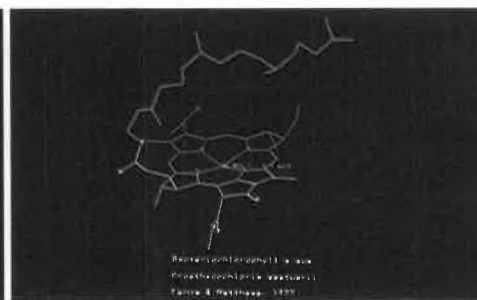
5



7a



8a



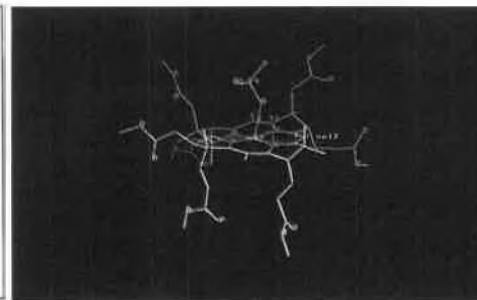
8b

These images are taken from one^[38] of the 400 Evans & Sutherland Computer Graphics Systems installed in Europe.

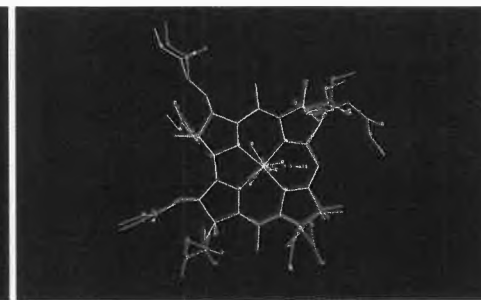
Typical Configuration:
 PS 390 Color Raster System
 2MByte Memory
 Keyboard
 Dials, Tablet
 Ethernet Interface

Fig. 11 was generously made available by Prof. R. Huber (München)

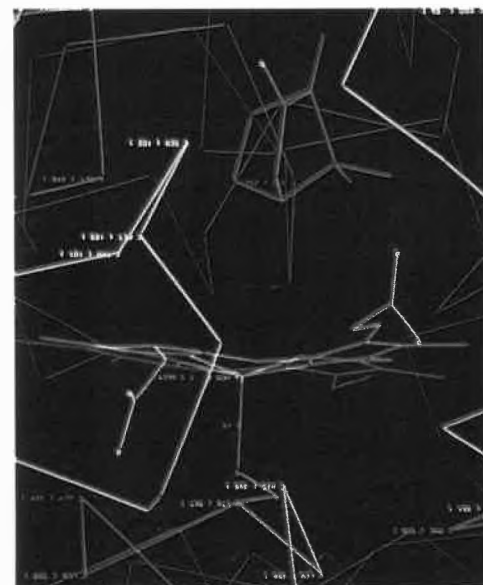
Evans & Sutherland
 Computer GmbH
 Stahlgruberring 32
 D-8000 München 82
 Telefon: -89-429041
 Telex: 529529 es d
 Telefax: -89-426488



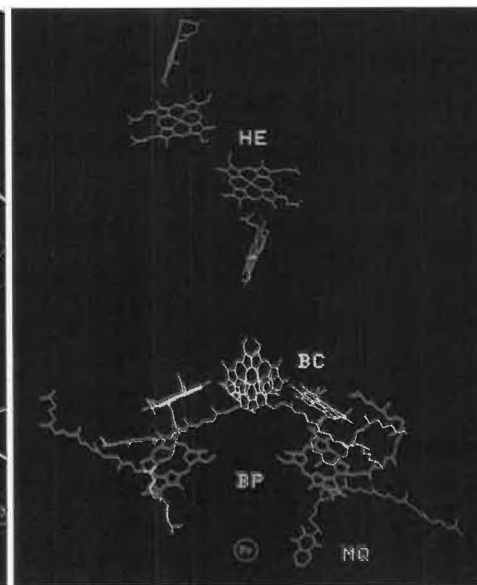
19b



20



7b



11



17b

Fig. 3. Collman's «picket-fence» porphyrin: three-dimensional structures of a) the deoxy form (iron(II)-(2-methylimidazole)-meso-tetra(pivalamido-phenyl)porphyrinate), and b) the oxygenated form (dioxxygen-iron(II)-(1-methylimidazole)-meso-tetra(pivalamido-phenyl)porphyrinate) after the X-ray crystal structures^[37] [in b) only one of four positions of the «end-on» bound dioxxygen is shown].

Fig. 4. Cytochrome c: three-dimensional structures from X-ray analysis^[43] of the iron(II)-form (left) and iron(III)-form (right) of the enzyme from tuna hearts: The heme prosthetic group is coordinated at iron by a histidine and a methionine residue, as well as at the porphyrin periphery via two sulfide bridges to cysteine residues.

Fig. 5. Comparison of three-dimensional structures of the active site of tuna ferrocytochrome c (blue/yellow) and of ferricytochrome c (red/green) based on the X-ray data^[43] (covalent sulfide bonds to the heme were omitted).

Fig. 7. Cytochrome P-450 from *Pseudomonas putida*: three-dimensional structure based on the X-ray data from Poulos et al.^[51]; a) integral ferri-form of the camphor binding enzyme (of the protein, the peptide backbone only is shown); b) active site segment with thiolate-bound heme (red/yellow) and camphor (dark blue).

Fig. 8. Three-dimensional molecular structures, as obtained from X-ray crystal data a) of ethyl chlorophyllide a (left)^[63] and b) of bacteriochlorophyll a (right, taken from the analysis of the light-harvesting protein of the green photosynthesizing bacterium *Prosthecochloris aestuarii*; the axial ligand of the Mg^{II}-ion is a histidine-imidazole from the peptide envelope of the protein)^[65].

Fig. 11. The reaction center chromophores of the purple photosynthesizing bacterium *Rhodospseudomonas viridis*: three-dimensional structure, as revealed by high resolution X-ray analysis^[80] [colour code: bacteriochlorophyll b (BC) = yellow, bacteriopheophytin b (BP) = blue, hemes (HE) = brown, menaquinone (MQ) = purple, and an iron ion (FE) = red]; from the «special pair», in the center, two nearly symmetry-equivalent branches of BC and BP chromophores extend downward, but only the side that terminates with the quinone MQ is involved in light-induced electron transfer.

Fig. 17b. Three-dimensional structure of coenzyme B₁₂ (**17**), based on the X-ray crystal data^[38,110c]; see also Fig. 17a (on p. 287).

Fig. 19b. The molecular structure of «Co^{II}-cobester» (**21**, Co_β-perchlorato-heptamethylcob(II)yrinate). a Co^{II}-corrinate derived from vitamin B₁₂^[117]; see also Fig. 19a (on p. 288).

Fig. 20. Structural comparison between the Co^{III}-cobyrinate «cobester» (**22**)^[38,118b] and its Co^{II}-derivative «Co^{II}-cobester» (**21**)^[117]: Superposition of **21** (red) and **22** (blue); axial view.

metrical **1** specifically, and not the chemically equal and more regular isomeric uroporphyrinogen I (**1'**)^[16,17]; this has been pointed out as a striking indication of the preenzymatic origin of the structures of the porphinoic coenzymes^[19,20].

The unsymmetric uroporphyrinogen III (**1**) is biological precursor of (inter alia) the iron porphyrinate heme (**4**), the magnesium chlorinate chlorophyll a (**5**), the magnesium bacteriochlorinate bacteriochlorophyll a (**6**), the iron isobacteriochlorinate siroheme (**7**), and the nickel corphinolate coenzyme F430 (**8**), as well as of the cobalt corrinolate vitamin B₁₂ (**9**) (see Fig. 2)^[16]. In comparison to the hexahydroporphinoic mother compound **1**, with 8 double bonds, the ligands of the porphyrins (such as **4**) and of the chlorophyll derivatives (such as **5** and **6**) are more highly oxidized, whereas the ligands of the corrin **9** and of the nickel corphinolate **8** are more highly saturated and only contain 6 and 5 double bonds, respectively: In this way the degree of oxidation of the porphinoic ligand of the biosynthetic offspring of **1** apparently correlates with the evolutionary position of the organism that biosynthesizes it^[20]. Furthermore, the hypothesis^[20] has been experimentally verified^[19] that appropriate simple precursors derived from HCN (+NH₃ + cyanoacetylene) can assemble in non-enzymatic reactions to porphyrinogens related to **1**. Remarkably, from there the other complex tetrapyrroles are postulated to be accessible in pre-enzymatic reactions also, even «protocobyric acid», an unmethylated forerunner of the corrin part of vitamin B₁₂ (*Eschenmoser*^[20,21]).

The structure of the macrocyclic tetrapyrroles allows for sufficient variability and gives access to such unparalleled, biologically important redox-, photo-, and coordination chemistry in the porphinoic (metal)complexes^[1], that they have taken up central roles and are reproduced in all spheres of life^[1,22]. Recently the view has been expanded that due to their stability and their readiness to form without enzymatic catalysis^[19-21], porphinoic and corrinoid metal complexes represent «first hour» catalysts^[19,23]. Their basic reactivities indeed need not be altered in the protein-bound state of porphinoic enzymes, but merely modulated to function optimally under physiological conditions^[24]: for transport and storage of molecular oxygen, of electrons, and of methyl groups, in photosynthesis etc. as delineated in the following.

2. Porphinoic Iron Complexes

For a long time the red body fluid, blood, has been an object of scientific interest^[25]. At the beginning of this century, the chemical nature of the organic part of heme (**4**), the red pigment of the blood, was more closely examined. An original structural suggestion by *Küster*^[26] of a macrocyclic tetrapyrrole at first was refused^[27],

due to the presumed strain in such a large ring, but finally the basic structure of porphyrins was established by synthesis in *Hans Fischer's* laboratory^[28]. There also heme was made available by total synthesis in 1928^[29], mainly to provide proof of its earlier suggested structure of an iron complex of protoporphyrin^[28].

Which are the special properties of iron porphyrins that enable them to play the role of cofactors in oxygen-carrying enzymes in humans, mammals, and other organisms? This question could not be answered easily at first, since in fluid solution molecular oxygen rapidly oxidizes Fe^{II}-porphyrins, such as heme (**4**), to the corresponding Fe^{III}-porphyrins^[30]. To elucidate the structure of the heme proteins as oxygen carriers, pioneering X-ray crystallographic investigations were taken up around the middle of this century: the monomeric heme protein myoglobin yielded first (in 1960) to accurate X-ray analysis in *Kendrew's* laboratory^[31], followed by that of hemoglobin itself in *Perutz's*^[32]. Without going into the details of these studies, meanwhile treated in textbooks^[33], I should like to return to the examination of the structural properties of the iron porphyrins themselves as potential carriers of molecular oxygen^[30,34]. Amongst a series of attempts in the last three to four decades to find conditions where an iron porphyrin would function reversibly as oxygen carrier at room temperature in fluid solution, the first particularly successful one was that of *Collman*^[35]. In his laboratory the «picket-fence» porphyrin was synthesized^[36], the iron complex of which could be reversibly oxygenated at room temperature in solution and whose oxygen-free high-spin and oxygenated diamagnetic Fe^{II}-forms could be crystallized. Their X-ray analyses show at high resolution pentacoordinate, square-pyramidal and hexacoordinate pseudo-octahedral Fe^{II}-centers, respectively (see Fig. 3)^[37,38], qualitatively found similarly for the prosthetic groups in the heme proteins^[39]. In the «picket-fence» porphyrin the sterically demanding pivalamide residues block one face of the iron porphyrin, still allowing the nearly unperturbed «end-on» binding^[39c] of molecular oxygen, but leave room for the ligation of one imidazole ligand to the other axial site. Heme and similar Fe^{II}- (and Co^{II}-)porphyrins thus are inherently able to reversibly bind molecular oxygen to the porphyrin-bound metal center, and the most elementary function of the protein in oxygen-carrying heme proteins is now recognized to be the inhibition of the detrimental oxidation via μ -peroxo-Fe^{III}-porphyrin dimers^[40].

The second important function of heme proteins is that of one-electron storage and transfer by the so-called cytochromes, e.g. in the respiratory chain, in photosynthesis, etc.^[41]. The cytochromes c are the best studied ones, that have an electron-relay function in the respiratory chain (together with other cytochromes, labeled a, a₃, b,

and c)^[42]. The cytochromes c exist either in a diamagnetic Fe^{II}- or in a low-spin Fe^{III}-form. Independent of its oxidation state, the porphyrin-coordinated iron center is hexacoordinate, in pseudo-octahedral environment, with axially binding histidine and methionine residues^[41d] (see Fig. 4)^[38,43]. The porphinoic prosthetic group is located at the periphery of the protein and is also covalently linked to the peptide via two cystein thiol groups. The one-electron redox process that interconverts the oxidized and the reduced forms of cytochrome c, is accompanied by only small geometrical changes at the iron center, of the porphyrin cofactor and even of the protein structure in the vicinity of the active site (see Fig. 5)^[41d,43]. According to the considerations of the Marcus theory on electron transfer reactions in solution^[44] this could be a structural prerequisite for the rapid electron transfer observed^[41c,44]. The one-electron redox properties of the cytochromes are those of the protein-bound heme, and are similar to those of other iron porphyrins^[41,45]: the protein provides, among other factors, the axial ligation and the medium to modify thermodynamically and kinetically those of the prosthetic group, heme^[45].

A third function of basic relevance of heme proteins arises from their ability to reductively activate coordinated oxygen for oxygenation reactions in oxygenating enzymes, such as monooxygenases and dioxygenases (as well as peroxidases)^[46]. These widely distributed enzymes use molecular oxygen (or peroxides) to produce highly electrophilic oxygen species. Of them, the cytochromes P-450^[47] are monooxygenases (i.e. enzymes that incorporate one oxygen atom from molecular oxygen) that have been particularly well studied. By introducing oxygen functions in «unactivated» hydrocarbon positions (e.g. in steroid biosynthesis) they have central roles as catalysts in metabolism^[22]. The cytochrome P-450 from *Pseudomonas putida*^[48] hydroxylates camphor with a striking regio- and stereo-selectivity at the 5-*exo* position, consuming molecular oxygen and the reducing equivalents of nicotinamide-adenine dinucleotide (NADH)^[49]. Spectroscopic and kinetic investigations have provided evidence for the following mechanistic picture concerning the hydroxylation of camphor, catalyzed by the cytochrome P-450 camphor hydroxylase from *Ps. putida* (see Fig. 6)^[49]: The resting state of the enzyme with a low-spin porphyrin-bound hexacoordinate Fe^{III}-center (A) is converted by the incorporation of a molecule of camphor into the high-spin state B, with pentacoordinate Fe^{II}. This activates the prosthetic group for the subsequent one-electron reduction by the iron-sulfur protein putidaredoxin to the ferroheme C, that coordinates one molecule of oxygen (D). A second one-electron reduction and a protonation lead to a hydroperoxo-Fe^{III}-porphyrin (E). Heterolysis (presumably induced by an electrophilic

Cytochrom P-450

ein Häm-Protein als Monooxygenase

zB. Campher Hydroxylase
(*Pseudomonas*)

Kristallisation:
Gunsalus et al.
(1974)

Röntgenstruktur:
Poulos et al.
(1985)

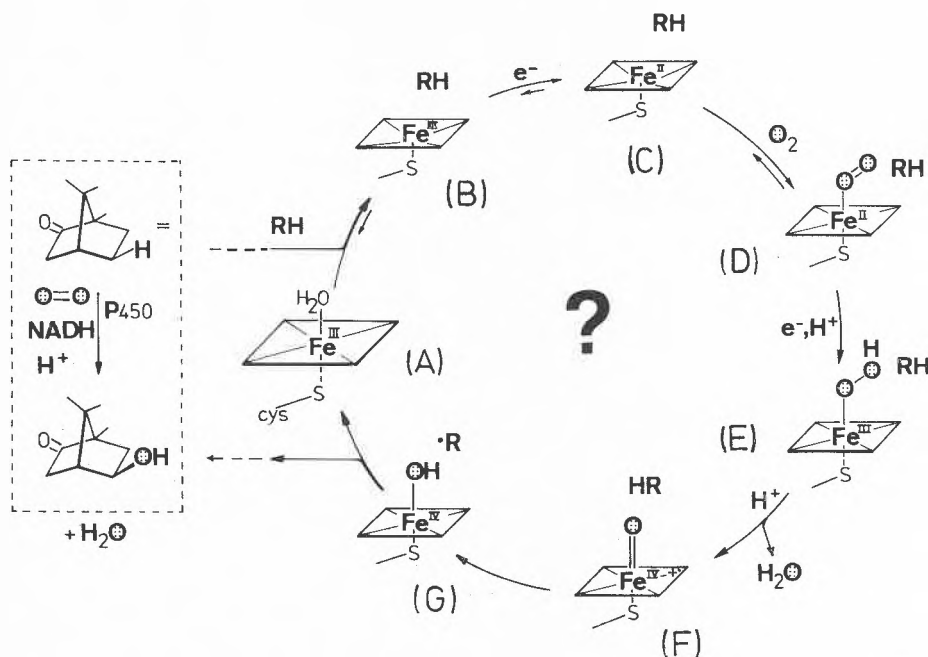


Fig. 6. The camphor hydroxylating cytochrome P-450 from *Pseudomonas putida*: Possible sequence of events in the enzyme-catalyzed hydroxylation of camphor in a schematic illustration^[49].

species, such as a proton) produces the activated oxygenated species, to which the structure of the ferryl-porphyrin cation radical F is ascribed^[50]. The electrophilic «oxenoid» oxygen ligand bound axially to the oxidized iron center (formal oxidation state + iv) abstracts the 5-*exo* hydrogen atom from the enzyme-bound substrate (\rightarrow G). The 5-camphoryl radical, fleetingly formed by the stereoselective hydrogen abstraction^[49b], in turn abstracts the iron-bound hydroxy group of G to give the hydroxylation product.

Due to high resolution X-ray determinations of the structure of camphor hydroxylase from *Ps. putida* by Poulos et al.^[51], some of the unusual features of this cytochrome P-450 could be clarified (see Fig. 7): in the substrate binding high-spin Fe^{III}-form a molecule of camphor is bound inside the protein and properly oriented. The prosthetic group is bound, as had previously been suggested on the basis of UV/VIS spectra^[52], via axial ligation of a cysteinyl thiol(ate) group to the pentacoordinate, square-pyramidal iron center. The 5-*exo* hydrogen atom of the substrate is oriented close to the position expected for an oxygen atom, axially bound to the free face of the iron center. The incorporation of the camphor molecule occurs without significant reorganization of the protein,

as is shown by comparison with the structure of the substrate-free enzyme^[51b]: In the latter (the enzyme in its resting state), water takes up the space otherwise occupied by the camphor molecule and provides the sixth ligand for the low-spin Fe^{III}-center.

Experiments with iron porphyrins, based on the *meso*-tetraphenylporphyrin skeleton, but also with e.g. chromium and manganese analogs, meanwhile have reproduced the basic reactivities of the cytochromes P-450, their ability to hydroxylate alkanes, to epoxidize alkenes, to reduce alkyl halides, etc.^[50,53]. While unusual regio- and stereo-selectivities have been achieved using sterically hindered metal-porphyrins^[54], the selectivities and the efficiencies of the cytochromes P-450 are far from being reproduced. For these, the mutual orientation of the incorporated substrate and the iron-bound oxygen of the prosthetic group appear responsible, as recognized in the X-ray structures of the cytochrome from *Ps. putida*^[51]. Another question to be solved with more apt model compounds concerns the role of the unusual and characteristic thiolate ligand of the protein-bound heme prosthetic group in the cytochromes P-450^[52,55].

In the heme proteins, the iron-porphyrin prosthetic groups function as carriers of molecular oxygen and of electrons, and in

concert with these two properties, they activate molecular oxygen in mono-oxygenation reactions. Related functions of the cofactor heme to that in the cytochromes P-450 appear in the cytochrome peroxidases, the peroxidases, the myeloperoxidases, and the catalases^[56]. Still less investigated are the more recently discovered (and presumably mechanistically related) enzyme activities involving iron-porphinoid cofactors in nitrite and sulfite reducing bacteria, such as the siroheme 7^[57], and hemes d and d₁^[58].

3. Porphinoid Magnesium Complexes and Metal-Free Porphinoids

The second important role of porphinoid molecules in nature, which was early recognized, is commonly associated with the green pigments in the plants mainly. They participate in the conversion of the energy of solar irradiation into «chemical» energy, in «photosynthesis»^[12,59]. For this task, the basis for the production of «biomass» with the help of sunlight, plants, and photosynthesizing microbes make use of porphinoid pigments, that absorb visible light in the long wavelength range and which often are green coloured. The best known of these pigments, chlorophyll a (5), was isolated at the beginning of this century by Willstätter^[60] and prepared by total synthesis, in 1960, by Woodward^[61]. Chlorophyll a (5) is the magnesium complex of the dihydroporphyrin pheophorbide a, a chlorin in which the peripheral 17,18-positions of ring D are saturated. A fundamental consequence of the chlorin ligand structure is its ability to absorb low energy visible light: In a polar solvent chlorophyll a exhibits an absorption maximum at $\lambda = 660$ nm, near the wavelength of highest intensity of the solar spectrum^[12,62]. X-ray analysis of crystalline ethyl chlorophyllide a (in which the phytyl rest of 5 has been replaced by an ethyl group, see Fig. 8a)^[63] informed on the detailed molecular structure and revealed in particular the specific intermolecular association that arranges the chlorophyll molecules in stacks, via axial coordination of a water molecule at the Mg^{II}-center.

In (green and purple) phototrophic bacteria, the related bacteriochlorophylls are the main pigments of the photosynthetic units. Bacteriochlorophyll a (6) is the magnesium complex of the tetrahydroporphyrin bacteriopheophorbide, a bacteriochlorin in which opposite rings B and D are saturated at the periphery; 6 absorbs at still longer wavelengths than chlorophyll a, namely at $\lambda = 770$ nm^[64]. The three-dimensional structure of 6 can also be visualized due to X-ray analysis, which indicated a similar coordination of an axial ligand at the Mg^{II}-center, as with 5 (see Fig. 8b)^[65].

The photosynthesizing machinery of bacteria is much simpler and meanwhile better known than that of the more noticed

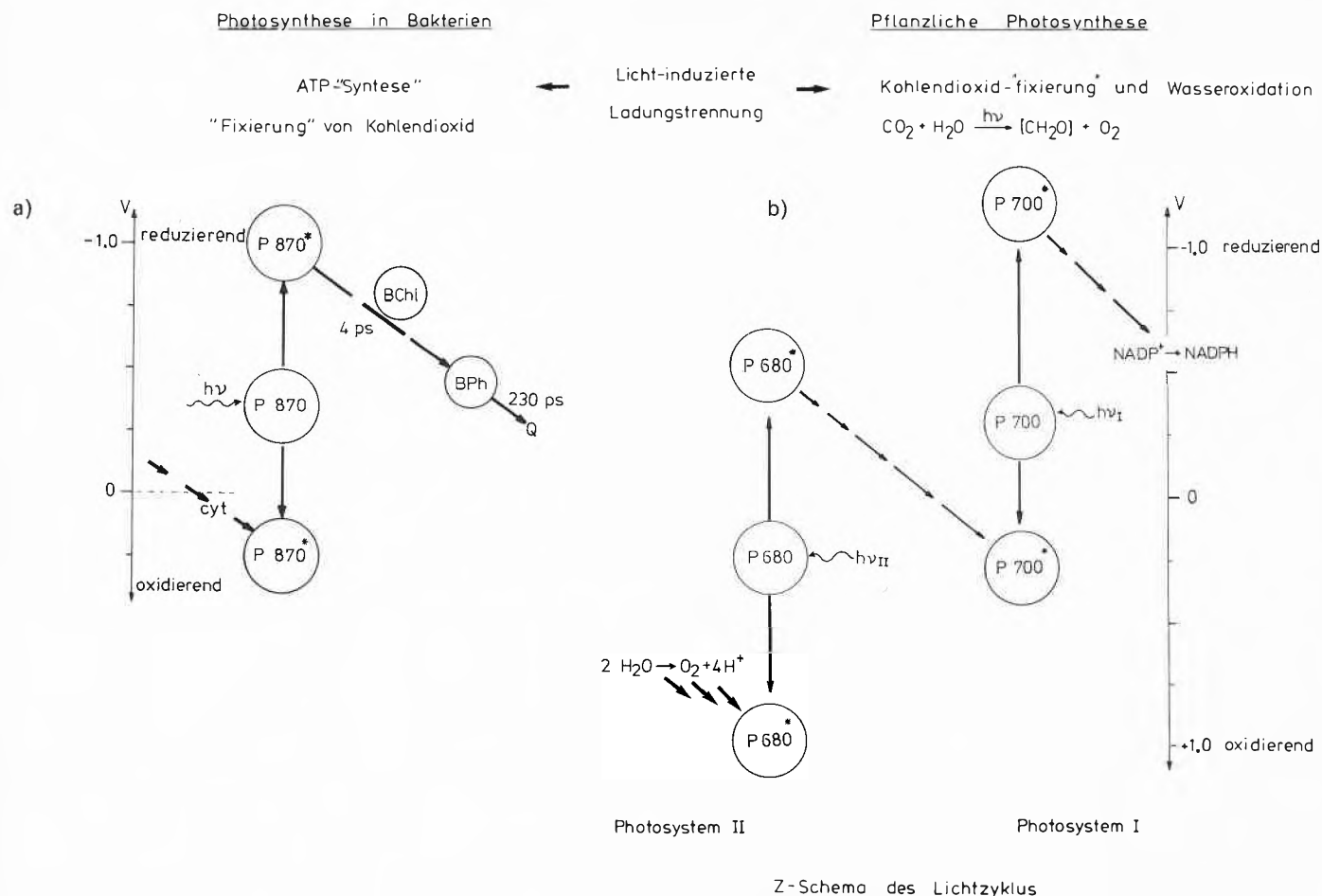


Fig. 9. The «first nanoseconds» of photosynthesis: light-induced charge separation in a) the reaction center of the purple bacterium *Rhodospseudomonas spheroides*^[70] [P870 = reaction center pigment («special pair»), BChl = bacteriochlorophyll a, BPh = bacteriopheophytin a, Q = ubiquinone, cyt = cytochrome]; b) Z-scheme of the photosynthesis in plants^[72]: two reaction centers with photosystem I (special pigment P700) and photosystem II (special pigment P680) cooperate in photoinduced electron transfer reactions to oxidize water to molecular oxygen; and to produce reducing equivalents for the reduction of NADP to NADPH.

plants^[66]. Above all it has the task to transform the energy of the absorbed light into chemical energy, stored in adenosine triphosphate (ATP), and to a lesser extent (presumably only in green photosynthesizing bacteria^[67a]), to induce the reduction of nicotinamide adenosine dinucleotide (NAD(P)) to the hydride NAD(P)H^[67b].

Two important chemical phenomena come into play here^[44]:

- Electronically excited pigments, such as the chlorophylls, are kinetically and thermodynamically efficient oxidizing and reducing agents^[68].
- In contrast to the usual situation in organic chemistry (where more exergonic processes usually are more rapid) a «rate inversion» occurs with highly exergonic transitions from electronically excited states^[69]: Deactivation from the excited state then generally occurs more rapidly via such paths (e.g. via electron transfer processes) that are accompanied by little transformation of electronic energy into thermal energy, rather than via those that cross over, with large structural changes, to a vibrationally highly excited electronic ground state.

Fig. 9a shall illustrate this, which schematically depicts the primary processes of the light-excited bacterial photoreaction center, as studied with the phototrophic purple bacterium *Rhodospseudomonas spheroides*^[70]: The pigment P870 is a «special» bacteriochlorophyll whose structure will be analyzed below, that absorbs maximally at $\lambda = 870$ nm. Direct light excitation, or electronic energy transfer from the accessory pigments of the light-harvesting machinery, produce the excited pigment P870*, which donates an electron within 4 picoseconds to a (metal-free) bacteriopheophytin (BPh). In this process, a neighbouring bacteriochlorophyll (BChl) probably functions as a mediator^[70c]. With a time constant of ca. 230 ps the reduced BPh⁻ delivers an electron to an ubiquinone molecule (Q). This rapid cascade of slightly exergonic electron transfer steps far outruns the seemingly energetically more favourable return to the ground state: the rereduction of the now oxidized P870⁺ by the reduced BPh⁻ or the quinone Q⁻ occur with time constants of only ca. 15 ns or ca. 70 ms, respectively. This amount of time is more than enough to have P870⁺ oxidize one (the nearest) of the hemes of the reac-

tion center cytochrome (time constant 270 ns). In this way a charge-separated state is built up, with an oxidized heme and a reduced quinone.

Similar in organization, however more complex and less understood in detail, are the light-induced primary processes of the photoreaction center of the plants and cyanobacteria («blue-green algae»)^[59d]. The photosynthesis of plants serves the light-driven reduction of NADP to NADPH mainly, for the «fixation» of carbon dioxide^[71a], but also for the («photo»)-phosphorylation of ADP^[71b]. Molecular oxygen thereby is liberated from the uncommon reducing agent water. To achieve this, two consecutive light-driven electron transfer sequences are needed, as illustrated in the «Z-scheme» (Fig. 9b)^[72]. Two photosynthesis systems, PSI and PSII, act concertedly and following the same physical principles as seen with the bacterial photoreaction^[70,73]. They contain the reaction center pigments P700 and P680, again named according to their light absorption characteristics. Again very rapid, slightly exergonic electron transfer processes, following the electronic excitation, induce and perpetuate the light-induced charge

separation. Indirect result of the cycle of light-induced processes is the reduction of NADP, and the oxidation of water with liberation of molecular oxygen. In a second, dark phase, the actual «CO₂-fixation» takes place, based on the reducing power of NADPH mainly^[71b].

To date, in particular the structure and molecular function of the water oxidizing machinery supporting PSII is still unknown^[74]. The nature of the central pigments P700 und P680 also still requires clarification: although different in their light absorption, redox, and ESR characteristics etc. in the intact photoreaction centers, apparently they are made up of «ordinary» chlorophyll a only. Work of Katz et al.^[75], who studied association phenomena of chlorophylls in solution, helped uncover an unexpected structural model for the reaction center pigments: Based on the observed red shift of such associates in solution, as similarly known for the PSI pigment P700, they proposed the latter to be a pair of closely associated chlorophyll molecules (see Fig. 10)^[75b,c]. In these «special pairs», the interactions in the electronically excited state should cause the red shift of the absorption maximum. Secondly, the enhanced oxidizability of P700 (compared to monomeric chlorophylls), as well as the ESR data, could also be rationalized by the distribution of the defect electron on two identical molecules in the «special pairs».

According to most of the presently available information the «special pair» model explains best the physicochemical properties of the pigment P700 and probably also of the other reaction center pigments of plants and phototrophic bacteria, such as P680, P870, etc.^[75,76]: A series of experiments in Katz's laboratory, as well as by Closs and Boxer and other groups, with covalently joined chlorophyll dimers, confirmed the ability of the «special pair» models to simulate the spectral and electrochemical properties of P700^[77], as well as, furthermore, to undergo light-induced oxidation in the presence of suitable acceptor molecules^[78].

A dramatic confirmation of the «special pair» model for the P870 in the reaction center of purple bacteria, and a general breakthrough in research on photosynthesis came about recently, when the intact reaction center protein of *Rhodospseudomonas viridis* ($M_r \approx 150\,000$) could be crystallized by Michel^[79] and its structure determined by high resolution X-ray analysis with Deisenhofer and Huber (see Fig. 11)^[80]: At the heart of the reaction center protein from this bacterium a «special pair», of bacteriochlorophyll b molecules is indeed found, flanked on each side by a second bacteriochlorophyll b (BC) and a bacteriopheophytin b (BP) molecule. The BP leads down to the acceptor quinone (MQ, a menaquinone) and an iron ion. From the central «special pair», a chain of four hemes extends into the opposite direction. According to the model, the quinone

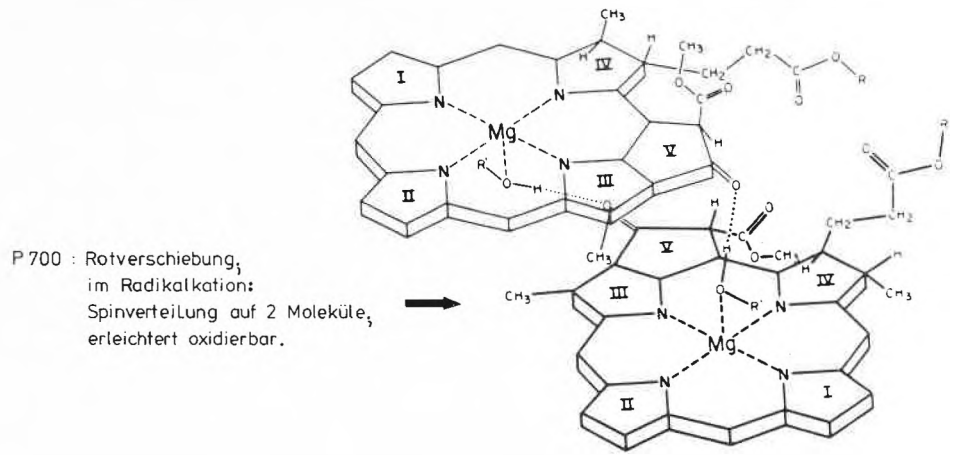


Fig. 10. The «special pair» model by Katz et al.^[75] for the reaction center pigment P700: via hydrogen bonds, two chlorophyll a molecules form a C₂-symmetric dimer.

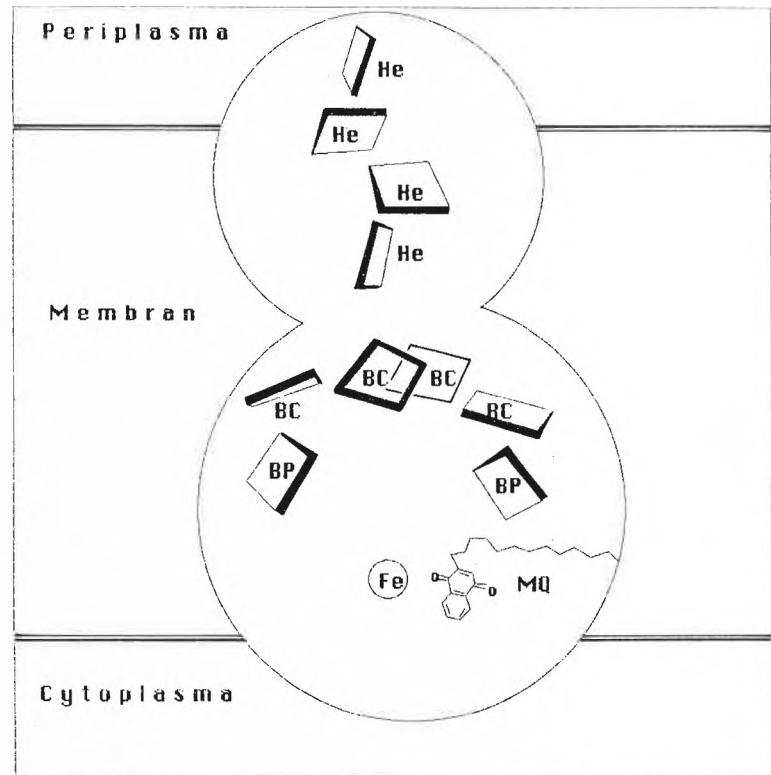


Fig. 12. Illustration of the presumed location of the reaction center chromophores of *Rhodospseudomonas viridis* in the photosynthetic membrane^[80]: The photoexcited «special pair» of BC-molecules is oxidized by BP with (a time constant of) 4 ps; the reduced BP reduces MQ with 230 ps; the hemes (He) finally furnish an electron to the oxidized BC-pair (with 270 ns); the role of the iron ion is not yet clear.

is located at the outer surface of the photosynthetic membrane, while the terminal one of the four hemes presumably resides close to the inner membrane boundary (see Fig. 12)^[67,80]. Except for the «special pair», the remaining porphyrinoid chromophores are all held by the surrounding protein in such a mutual orientation that the planes of neighbouring porphyrin units are nearly orthogonal.

In this manner, now also visualized structurally for the photoreaction center from *Rps. viridis*^[80], the light-induced pro-

cesses terminate with a charge separation across the photosynthetic membrane^[67,70]. As a consequence of this and of the resulting perturbation of the acid-base equilibria, a gradient of proton activity is built up across the membrane. This is discharged via the membrane-bound ATP-synthetase complex with phosphorylation of ADP to ATP^[81].

The structure determination of the reaction center of *Rps. viridis*^[80], a milestone that stands out in the context of research on bacterial and plant photosynthesis,

(and lately also that of *Rps. spheroides*^[82]) should help to understand the consequences of the spatial arrangement of the porphinoïd chromophores on the rates of electron transfer. This is a current problem, not only in biological research on photosynthesis^[59,83], but a general one in biological electron transfer^[44,84]. Secondly, it represents an example, after which to model artificial systems for photosynthesis, of interest also as a means to use solar energy for the synthesis of «useful» chemicals («fuels»)^[85]. Research concerned with such photoreactors can afford to center mostly around the problem of «supramolecular» organization, and can rely on the suitability of the (porphinoïd) pigments for the purpose of photosynthesis. Indeed, it appears that the evolution of photosynthesis and the molecular photo(redox)reactivity of metal-free and magnesium-containing porphinoïds are intimately mutually linked^[86,87].

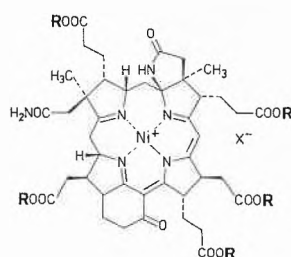
4. Porphinoïd Nickel Complexes

A new chapter on the chemistry of porphinoïds was introduced only some five years ago, when the newly discovered yellow pigment factor 430^[90] from methanogenic bacteria^[91] was shown by Thauer et al.^[92] to be a nickel-containing tetrapyrrol, and was structurally characterized by Eschenmoser, Thauer, Pfaltz, Jaun and others^[93] as the Ni^{II}-tetrahydrocorphinat **8** (the pentamethylester **8M** was analyzed originally^[93a], see Fig. 13). Factor 430 is the cofactor of one out of several newly discovered nickel-dependent enzymes^[94] from the «primitive» methanogenic bacteria^[91]. It could be identified in Wolfe's group^[95] as the coenzyme for the enzymatic cleavage of methyl coenzyme M (2-(methylthio)ethanesulfonate) to methane (see Fig. 13). In this role in the central energy yielding process in methanogens^[94,96] the cobalt methylated derivatives of vitamin B₁₂ had been suspected earlier^[97]. However, apparently the corrins are not unrivalled in metabolically important, organometallic chemistry: A new candidate for this unexplored area would appear on the scene with F430 (**8**). Indeed experiments with simple macrocyclic tetraazanic nickel complexes have indicated their methyl-nickel derivatives to be demethylated easily in protic solvents with liberation of methane^[98]. They could be taken as experimental examples hinting at the appropriate reactivity of the methyl-nickel(II) derivative of **8** as an intermediate in the reductive liberation of methane from methyl coenzyme M^[98b].

To date, many of the particular chemical reactivities, that distinguish **8** for its biological role, remain to be clarified experimentally, however. Of the ones uncovered already at the ETH Zürich^[99-101], the ease of the electrochemical one-electron reduction of the Ni^{II}-complex **8M** is noteworthy, which occurs at a half-wave potential of

Faktor 430 : Cofaktor der Coenzym M Reduktase

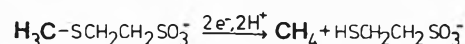
in methanogenen Bakterien



Faktor 430 (R=H)

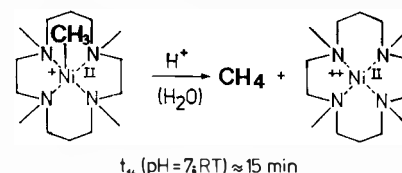
Gunsalus & Wolfe (1978)
Diekert, Jaenchen, Thauer (1980)

Eschenmoser, Thauer
u. Mitarb. (1982, 1984)



Ni(II)/Ni(I) : E_{1/2} (THF, 0.2 M LiClO₄, VCE, 0.1 M CE) : -0.63 V

ESR : Ni(I) ~ quadratisch planar (Jaun, Pfaltz, 1986)



Barefield u. Mitarb. (1976)

Fig. 13. Coenzyme F430: structure (left)^[93], enzymatic function^[95] and redox properties^[99-101] (right, top), and a reaction of potential model character (right, bottom)^[98].

Corrinoide vs corphinoide Ni(II)-komplexe: Reduktions- & Koordinationseigenschaften

R	10 CN	11 H	12 CN	13 H	14 CN	15 CN
$\mu(\text{B.M.}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$	DIA	DIA	DIA	DIA	DIA	DIA
CH_3CN	DIA	DIA	DIA	DIA	DIA	PARA (2.73)
CH_3OH	DIA	DIA	DIA	DIA	PARA (2.27)	PARA (2.50)
E 1/2(V) CH_3CN	-0.97	-1.47	-1.19	-1.20	-1.05	-1.05
Hg/0.1NCE 0.1V/S	-0.86(CH_2Cl_2)					-0.51(THF)

Fig. 14. Magnetic and electrochemical properties of the (seco)corrinoide Ni^{II}-komplexe **10**, **11** and **12**, of the Ni^{II}-dihydrocorphinates **13** and **14**, and of the Ni^{II}-tetrahydrocorphinat **15**, a model for coenzyme F430^[99,103].

E_{1/2} = -0.63 V (vs. 0.1 N calomel electrode); secondly, the high axial electrophilicity of the d⁸ nickel(II)-center in **8**, which has a high tendency to bind solvent molecules axially^[99]. Together with ESR-spectroscopic studies by Jaun^[101], that confirmed the one-electron reduction product of **8M** in tetrahydrofuran to have the structure of a tetracoordinate Ni^I-complex, the low reduction potential reflects the electrophilicity of the metal center and its correspondingly expected high tendency for reduction. The ease of such a presumably rather nucleophilic metal center to come about by reduction of **8** and to become methylated at nickel could at present be understood as the most relevant reactivities for the coenzymic activity of factor 430.

A series of experiments from this laboratory with model compounds of **8**^[99b,102], that originally were designed to help establish the nature of the chromophoric unit of F430, revealed the exceptional redox and coordination chemistry of such nickel complexes (see Fig. 14)^[99,102]. There, the size of the coordination hole provided by the cyclic ligand, was found to have a profound influence in these respects: The 16-membered ligands in the hydroporphinoïd nickel complexes **8** and its models provide a weak equatorial ligand field only, which results in an easily reduced nickel(II)-center, with high-spin electronic configuration in methanol, due to the axial coordination of solvent molecules. In contrast, the stronger ligand field of the 15-membered

corrin ligand, or the flexible secocorrin ligand of **10** saturate the coordination tendencies of Ni^{II} in such a way, that it has little demand to bind ligands axially: in all solvents investigated, diamagnetic complexes are found. The ease and the site of

the one-electron reduction of such Ni^{II}-complexes correspondingly depends on the nature of the equatorial ligand in a remarkable way: in contrast to the easily reduced nickel tetrahydrocorphinates **8** and **15**, the corresponding corrinate **11**

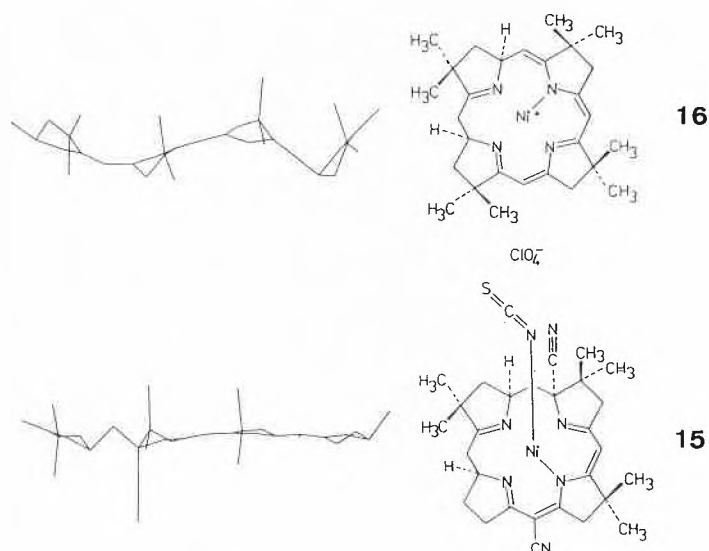
and **12** take up an electron at more negative electrode potentials (and possibly not at the central metal, but into the ligand π-system)^[103]. Secondly, as exemplified by the behaviour of the synthetic compounds with a cyano substituent at C-15^[99,103], the electrophilic and unusual cyclic-ketone function at the same position in **8** would help to decrease further the already weak equatorial ligand field of the large hydrophorinoid ligand of F430.

X-ray analyses by *Kratky* (Graz) have beautifully helped to visualize the misfit of the size of the coordination hole of the decahydroporphinoid ligand of **8** and of the ionic radius of the low-spin Ni^{II}-ion (ca. 1.88 Å): The tetra-coordinate low-spin Ni^{II}-center in the model **16** is equatorially surrounded by a contracted, strongly ruffled ligand, with short metal-nitrogen bonds (average 1.90 Å). In the roughly corresponding high-spin complex **15** (hexacoordinate and dimeric in the crystal), the axial ligation apparently blows up the ionic radius of the metal ion, so that the longer Ni-N bonds (2.09 Å) correspond rather better to the hole of the unstrained, flat ligand (see Fig. 15)^[99]. In the low-spin form of **8**, the strain induced by the misfit of the tetrahydrocorphin ligand to the metal center, makes it behave as a «loaded spring». Unlike the situation in Ni^{II}-corrins (such as **11** and **12**), that contain an axially rather «sterile» metal center, in **8** therefore axial reactivity is provided by the drive to match by ligation, the ionic radius of the (then high-spin) Ni^{II}-center to that of the equatorial ligand.

The crucial mutual adaptation of the coordination radii of the central metal and

F 430 Modellverbindungen

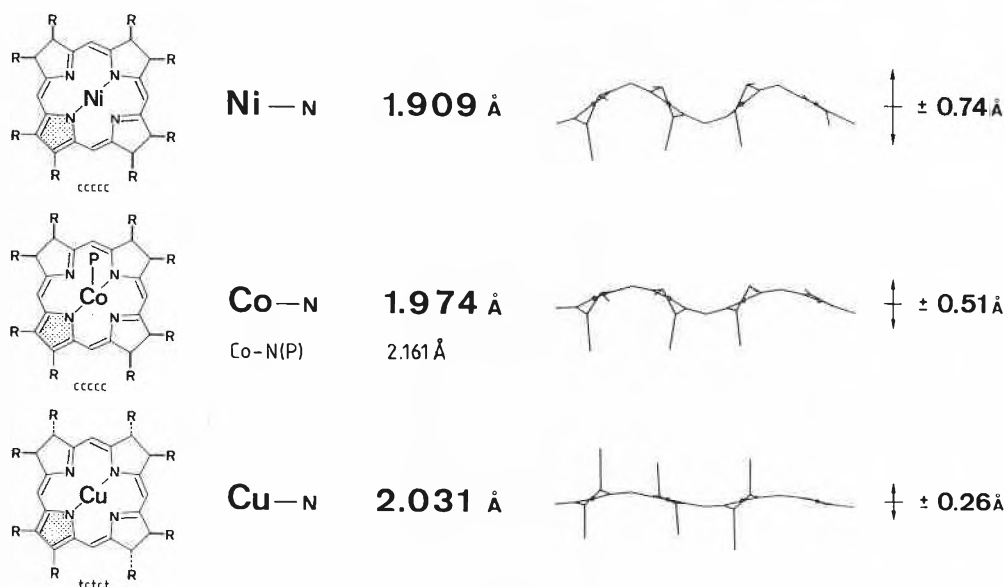
Sattelung und axiale Elektrophilie



A. Fässler (1983)
C. Kratky (X-ray)

Fig. 15. Effect of high-spin/low-spin transition on the ligand pucker of Ni^{II}-tetrahydrocorphins, models for coenzyme F430: Cylindrical projections of the ligand in the low-spin Ni^{II}-complex **16** and the high-spin Ni^{II}-complex **15**^[99].

Satteldeformation in Metalloporphyrinoiden



R = CH₂CH₃

C. Kratky, R. Waditschatka, A. Eschenmoser

Fig. 16. Saddle-deformation due to ligand contraction in Cu^{II}-, Co^{II}-, and low-spin Ni^{II}-complexes of the hexahydroporphyrin pyrrocorphin; a correlation between the equatorial metal-nitrogen bond lengths and the ligand pucker, based on X-ray crystal data and visualized by cylindrical projections^[100,104].

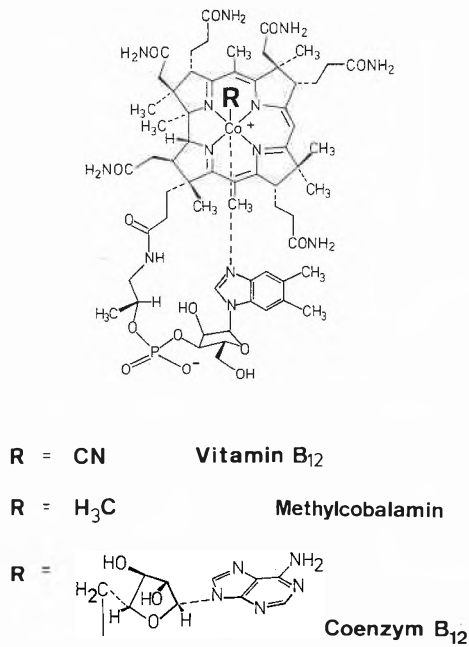


Fig. 17a. Structural formulae of vitamin B₁₂ (9), coenzyme B₁₂ (17), and methylcobalamin (23).

the (hydro)porphinoïd ligands has been systematically investigated at the ETH Zürich, in cooperation with the group in Graz^[100,104]: In the consistent series of the Cu^{II}-, Co^{II}-, and low-spin Ni^{II}-complexes of the hexahydroporphinoïd pyrrocorphin ligand, the decreasing radius of the metal ion is paralleled by a successive increase of the nonplanarity of the ligand, as revealed by X-ray analyses (see Fig. 16). The observed deformation towards a saddle-shaped ligand can be traced back to a contraction of the metal-nitrogen bonds in the equatorial plane, a basic mode of deformation of porphinoïd ligands, according to a factor analysis^[105].

In this way, the (mis)fit of the coordination tendencies of the metal and the central hole of the nearly two-dimensional cyclic porphinoïd ligands can induce conformationally controlled ruffling of the ligand and exerts (stereo)electronic and steric control in the axial direction. At the end of such a development, from the porphinoïds the more complex corrinoids are accessible by ligand contraction^[21,100] and, along with that, a step further into the third dimension.

5. Corrinoid Cobalt Complexes

About 40 years ago, the red cobalt complex vitamin B₁₂ (9) was discovered^[106], as the «antipernicious» factor in liver. Its structure was determined some 7 years later, largely by X-ray analysis in the laboratory of Hodgkin^[107]. In it the novel corrin ligand was discovered and the unique intramolecularly coordinating nucleotide

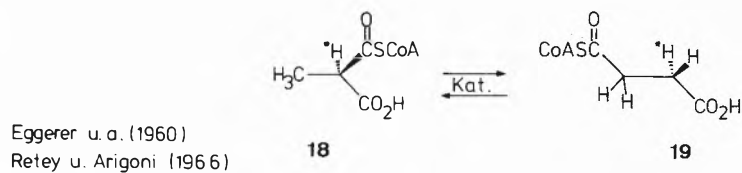
loop, that together form a three-dimensional frame to hold the Co^{III}-center of the vitamin. About 10 years ago, also the conquest of the structure of 9 by total synthesis in the laboratories of Eschenmoser and of Woodward was accomplished in a joint effort^[108,109].

A coenzyme form of vitamin B₁₂, coenzyme B₁₂ (17), was isolated in 1959 and proved (again by X-ray analysis, see Fig. 17)^[110] to carry a cobalt-bound 5'-deoxyadenosyl group, thus to be an organometallic compound, that remarkably does not hydrolyze under physiological conditions. Coenzyme B₁₂ catalyzes a series of complex enzymatic rearrangement reactions^[111a] and a form of ribonucleotide reduction^[111b]. One of these, that is essential in the human metabolism also, is the isomerization of (R)-methylmalonyl-CoA (18) to succinyl-CoA (19, see Fig. 18)^[112]. In this rearrangement, a hydrogen atom of the methyl group and the thioester function of 18 exchange their positions in a pseudointramolecular fashion and with formation of 19^[113]. The mechanism of this rearrangement is not known, but the experimental information accumulated so far supports the hypothesis that it occurs via a radical reaction, induced by the protein-bound coenzyme 17^[111a,112,114].

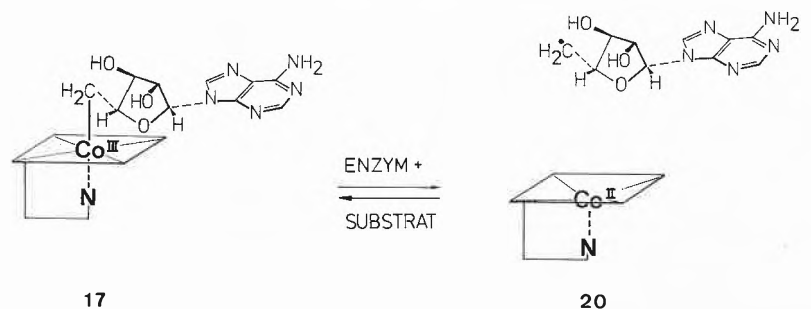
The 5'-deoxyadenosyl radical, liberated from 17 by homolysis of the Co-C bond, is believed to trigger the rearrangement reactions by hydrogen atom abstraction from the substrate. The relevant reactivity of the coenzyme 17 for this function apparently then is its ability to homolytically cleave its unique organometallic bond, in particular when activated to do so when bound to the apoenzyme in presence of the substrate^[115]. Experiments in aqueous solution indeed indicate 17 to cleave readily into the organic radical and cob(II)alamin (20), with a bond dissociation energy of only ca. 30 kcal/mol^[116]. However, the enzyme-catalyzed process proceeds at a rate at room temperature, that exceeds the rate of the homolysis in homogeneous solution by a factor of ≥ 10¹⁰. The question thus remains, of how the Co-C bond homolysis can be accelerated that much under the influence of the protein^[116]. The factors that help to stabilize the state with enzyme-bound homolysis products, compared to that before Co-C bond cleavage, should be of relevance in this respect. Therefore, knowledge of the structure of the cob(II)-alamin fragment 20 would be welcome.

A contribution to this question we could recently furnish by crystallizing the Co^{II}-corrin 21 and by elucidating the crystal

(R)-Methylmalonyl-Coenzym A — Succinyl-Coenzym A Mutase Reaktion



Coenzym B₁₂: reversibel wirkende Alkylradikal-Quelle ?



17 in Lösung :

$$\Delta H_{diss}^{(298)} = 28.6 \text{ kcal/mol} \quad (\text{J. Halpern et al. 1984})$$

$$31.5 \text{ kcal/mol} \quad (\text{R.G. Finke et al. 1984})$$

Fig. 18. Top: the (R)-methylmalonyl-coenzyme A to succinyl-coenzyme A rearrangement, a coenzyme B₁₂ catalyzed isomerization^[113]; bottom: the Co-C bond homolysis as biologically relevant reactivity of coenzyme B₁₂^[114-116].

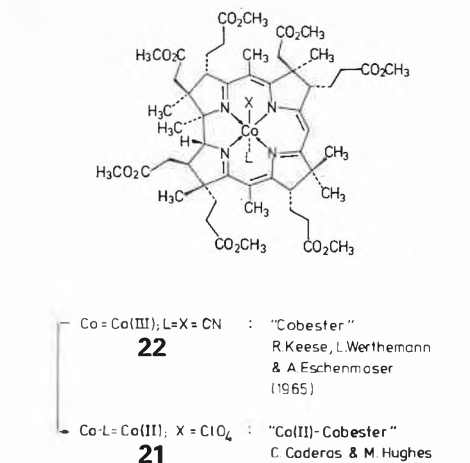


Fig. 19a. Structural formula of «Co^{II}-cobester» **21**.

structure of it due to a collaboration with Kratky's group in Graz (see Fig. 19)^[117]. The cob(II)yrinate **21**, that crystallized as the perchlorate salt, could be obtained by reduction of the vitamin B₁₂ methanolysis product «cobester» (**22**, dicyano-heptamethylcobyrinate)^[118] with formic acid^[119]. The X-ray analysis confirmed our earlier assumption^[119] that in Co^{II}-corrins lacking the nucleotide function of the coenzyme **17**, such as **21**, the presumably pentacoordinate Co^{II}-center may preferentially carry the fifth ligand on the upper of the two diastereotopic faces. This is of interest, since in cob(II)alamin (**20**), in all probability, the intramolecularly coordinating nucleotide function would coordinate from the bottom face. Furthermore the X-ray analysis of **21** indicates, that the transition Co^{III} → Co^{II} hardly affects the cobalt-corrin portion of the molecule (in-plane binding of the pentacoordinate Co^{II}-center approximately conserved, length of the equatorial Co–N bonds not changed), as is shown by a comparison of the structures of the Co^{III}-corrins **22** and its reduction product **21** (see Fig. 20). Such a conservation of the geometry of the cobalt-corrin fragment would presumably be a factor in support of particularly low activation barriers in radical bond formation and cleavage reactions at cobalt. Except for by a change of bond lengths of the axially binding ligand(s), on the other hand, the information from the X-ray analysis does not help to visualize how steric deformations^[120] should contribute to the presumed enhancement of the rate of Co–C bond homolysis^[116] of the protein-bound coenzyme **17** in the enzyme-catalyzed reactions.

A second organometallic B₁₂ derivative methylcob(III)alamin (**23**)^[121], with a cobalt-bound methyl group (see Fig. 17), was isolated from natural sources about 25 years ago^[122a], shortly after having become available (as the simplest organometallic derivative of vitamin B₁₂) by partial synthesis^[122b,c]. Methyl-corrinoids, such as **23**, hold several fundamental functions in hu-

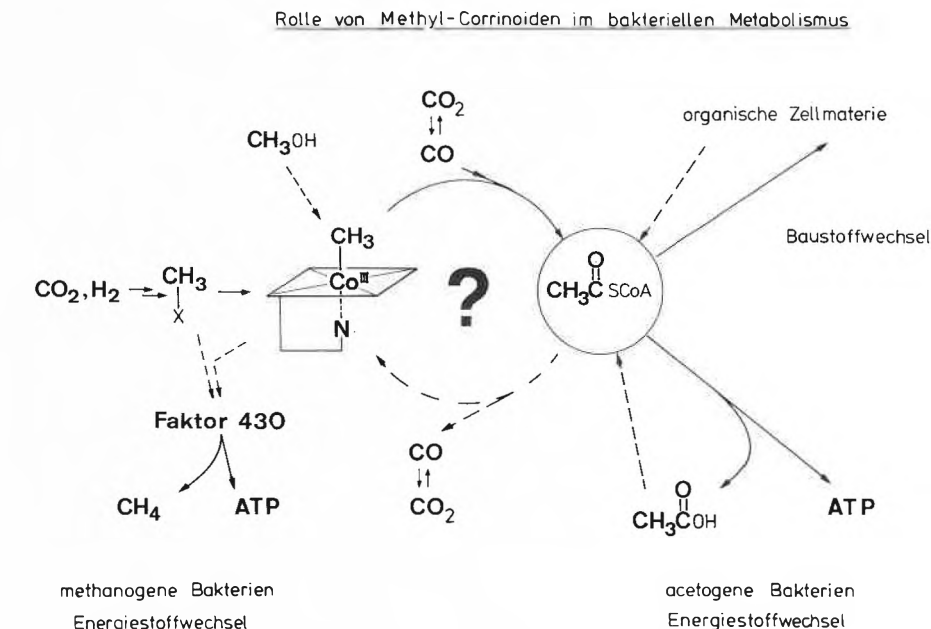


Fig. 21. Methyl-corrinoids in bacterial metabolism: Their hypothetical central role in the C–C bond forming step of the CO₂-fixation via acetyl-coenzyme A and in the C–C cleavage of acetate catabolism (degradation to methane) in methanogens supplied with acetic acid.

man, animal, and bacterial metabolism^[123]: Firstly, **23** serves in the human metabolism (also) as an intermediate stage in the methylation of homocysteine to methionine and (on the occasion) demethylation of N⁵-methyl-tetrahydrofolate^[124]. Secondly, methyl-corrinoids, such as **23**, are involved in methyl group transport in methanogenic bacteria, indirectly therefore in the synthesis of methane^[125,126]. Thirdly, methyl-corrinoids, such as **23**, are intermediate stages in the bacterial fixation of carbon dioxide via acetyl-coenzyme A (see Fig. 21)^[127]. In the central metabolic C–C bond forming step, the cobalt-bound methyl group of **23** is incorporated intact into the methyl group of acetyl-CoA, via an as yet unknown carbonylation reaction^[128]. A direct carbonylation of **23**^[94a,128] was shown to be feasible chemically by assembly of the acetyl group via a radical reaction^[123b,129,130].

Methyl-corrinoids thus have fundamental biological importance in the transport of methyl groups. Interestingly, the methyl group transport from methyl-tetrahydrofolate to homocysteine formally involves a «CH₃[⊖]», the methyl group abstraction by electrophiles a «CH₃[⊕]», and a radicaloid formation^[129] of the acetyl group a «CH₃[⊖]». Formal examples for the three types of transport of the cobalt-bound methyl group of **23** could be examined^[131] with the corresponding nucleotide-free Co^I- and Co^{II}-cobinamides **25a** and **25b**, respectively, as CH₃-acceptors (and supplemented with the result of a study^[132] with the cob(III)inamide **25c**): At room temperature, the cobalt-bound methyl group rapidly equilibrates between the cobalamins and the nucleotide-free cobinamides in deaerated aqueous solution (see

Fig. 22)^[131b]. In addition, from the analysis of the equilibria of such methyl group transfers, the influence of the nucleotide function on the Co–CH₃ bond strengths can be determined^[131]. This appeared of particular interest, as the nucleotide functionality in the corrinoids is unique in nature, which has come up with considerable structural variety for it (see next paragraph). Clearly the nucleotide coordination in **23** strengthens the Co–CH₃ bond against methyl abstraction (formally as CH₃[⊖]) by the nucleophilic Co^I-corrins **25a**, hardly influences the Co–CH₃ bond in a homolytic abstraction (by **25b**), and weakens^[132] it for the transfer (formally as CH₃[⊖]) to an electrophilic acceptor (such as **25c**). These considerable («trans») effects of the nucleotide coordination on the homolytic and heterolytic Co–C bond dissociation energies in methylcobalamin can in turn be correlated with the strength of the nucleotide coordination at cobalt^[131]. Likewise, in coenzyme B₁₂ the nucleotide coordination can be analyzed to slightly weaken the Co–C bond towards homolysis^[131b], while in related organocobalamins carrying more bulky alkyl groups it causes a rate enhancement of > 10³^[133].

As concerns the variety of nucleotide bases^[123,134] of natural corrinoids, the B₁₂-content of a series of bacteria has been examined with Stupperich's group (Ulm) (see Fig. 23)^[134b]. The information obtained at present shows that, e.g. among the methanogenic bacteria (apparently specific to each bacterial genus), the corrinoids (analog B₁₂) differ by the constitution of the nucleotide function (e.g. 5-hydroxybenzimidazole and adenine). Such a structural variation of a central cofactor is unusual, in particular since the corrinoids presum-

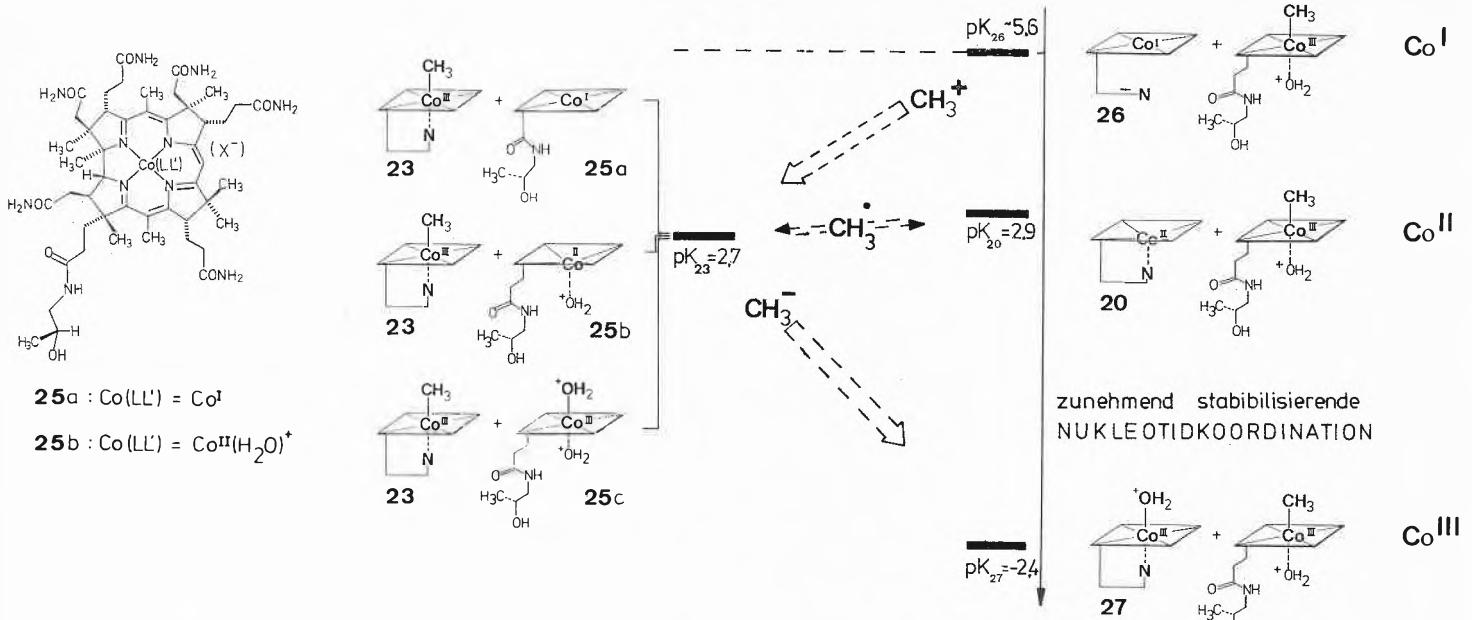


Fig. 22. Effect of the nucleotide coordination in methylcobalamin (23) on homolytic and heterolytic Co-C bond dissociation energies^[131]; methyl-transfer equilibria involving cobalamins and cobinamides.

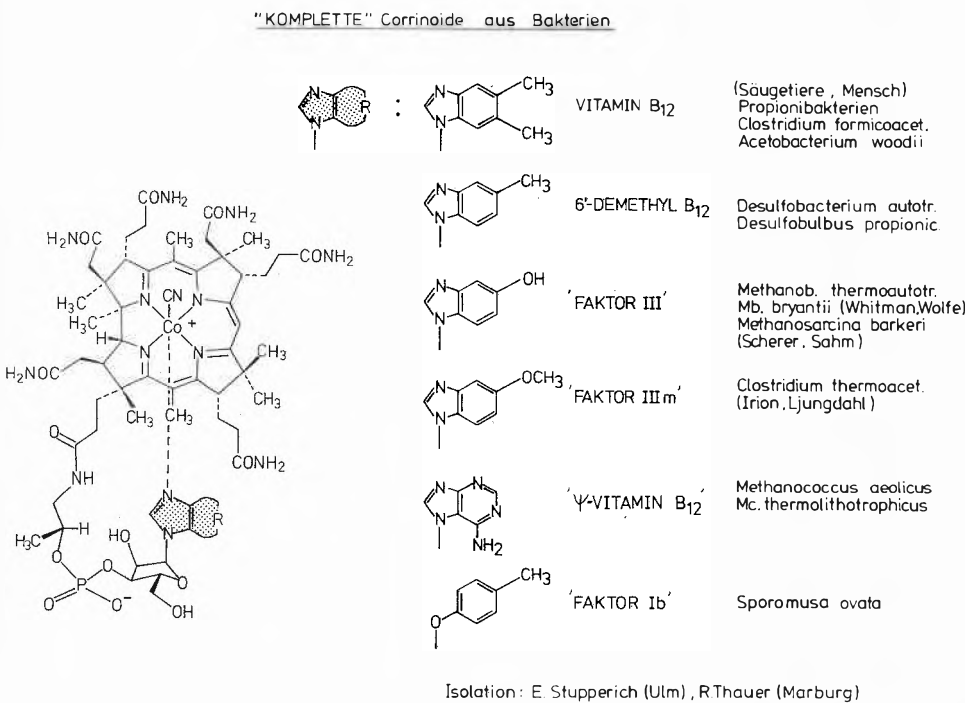


Fig. 23. Variability of the nucleotide portion of «complete» corrinoids from bacteria (as analyzed via Co₂-cyano complexes)^[134].

ably have similar function(s), not only in methanogens, but also in acetogenic bacteria^[127].

The corrins hold a special place in nature as biosynthesis catalysts. As they are synthesized by (the «primitive») microbes only, higher organisms have depended on these for their supply of the «vitamins». Apparently the organometallic properties of the corrins provide an unparalleled se-

ries of biologically important reactivities: Organocorrins (such as 17) are stable towards physiological Brønsted acids (unlike organonickel complexes), but act as a source of organic radicals; the Co^{II}-corrins (as 20) are excellent radical traps, and the Co^I-corrins highly nucleophilic (and nucleofugic) metal complexes (as well as possibly^[126] one-electron reducing agents).

In the nucleotide containing (i. e. «com-

plete») corrinoids (such as 9, 17, 23, etc.), the unique structure of the ring-contracted, reduced corrin ligand is combined with an intramolecularly coordinating nucleotide function in an unparalleled way for low molecular weight natural products^[135]. While considerable effects of the nucleotide coordination on the organometallic and redox properties of corrins have been determined (see e. g. ^[131-133]), the particular corresponding consequences of the corrin ligand remain to be clarified. Indeed, in contrast to the presumed flexibility^[120] of the corrin ring (as opposed e. g. to that of the porphyrin ring, see also ref. ^[136]), the X-ray structure of the Co^I-corrin 21 fails to reveal considerable structural deformation of the Co^{II}-corrin fragment^[117].

The example of the simplest organisms, which apparently learned to make use of the complex corrinoids and (reduced) metalloporphyrinoids already available before the advent of enzymatic catalysis^[19-21] («first hour catalysts»^[23]), could be a lesson to the modern chemist. This has been pointed out already by Scheffold^[23,17] in particular, as well as by Fischli^[138], who have set out impressingly to explore the potential of corrinoids as chiral organometallic catalysts in organic synthesis.

6. Prospects

Interest from several areas of chemistry for the porphyrinoid metal complexes originates first of all from their range of important properties in nature. These reactivities come about in stable, low molecular weight entities, which are used as catalyst centers in enzymes, where they are adapted

for a variety of functions by appropriate incorporation in proteins. The porphyrin macrocycle does not represent a single solution of nature to capture and transform solar irradiation^[66a], nor by far to contain transition metal centers and to direct their reactivity^[139], but it appears to be an especially well developed one, that is synthesized and profitably used in all spheres of life. The ongoing research in isolation and structural characterization of new porphyrinoid natural products^[58,140] lets anticipate the discovery of still unknown reactivities in nature.

The porphyrinoid metal complexes promise potential as catalysts in synthesis, for the storage and conversion of energy, or as sensors in analytical chemistry and active components in medical treatment. The organometallic chemistry of porphyrinoid metal complexes is still largely unexplored in synthesis, not only with «natural» Fe, Co, and Ni ions, but also with other metal centers, such as Rh, Ir, Ru, Os ions etc.^[141]. Unusual reactivities of monomeric and dimeroid^[142] or other, «superstructured» porphyrins^[143] should considerably expand the application in catalysis. Phthalocyanines and other porphyrinoid metal complexes that are easily accessible synthetically^[144] are explored as catalysts^[53,54,137], as are even vitamin B₁₂ derivatives^[138].

In surface-bound form in particular, (even more complex forms of) such metal complexes are considered useful as electrocatalysts for synthesis^[145] or for energy conversion^[146]. «Tuning» of the redox properties of (metallo)porphyrins by the choice of the metal center, the axial ligands, or the porphyrin and substituent structure, offers a potential for optimization^[147]. Recent interest in varying the basic skeleton of the tetrapyrrole ring, has led to the synthesis of a series of porphyrin analogs, such as the pentapyrrol «pentaphyrin»^[148], the porphyrin isomer «porphycen»^[149], or porphyrin homologs with expanded perimeter^[150].

The examination of porphyrinoid materials in liquid crystals^[151] and in conducting polymers^[152], the synthesis and examination of «functional porphyrin assemblies»^[153] and of microheterogeneous, porphyrin containing structures^[153] are all of interest in information storage, in energy research, and particularly in the field of solar energy conversion^[155,154].

Due to their exceptional coordination chemistry at the metal center, lipophilic B₁₂-derivatives and metal porphyrinoids also promise application as carriers in ion selective sensors^[155]. Last, phototherapy, used e.g. in the treatment of neonatal jaundice^[7], develops into a new method in medicine, by which the tissue of tumors is photooxidatively degraded, with metal-free porphyrinoids as photosensitizers^[7,156].

Obviously, from the exceptional properties of the porphyrinoids as low molecular weight catalysts not only nature should profit, but also human technology and medicine.

Acknowledgements: In this article not only some of our own results were presented, but above all marvels from other sources were displayed. I am particularly grateful for some of the latter and for intellectual and material support to Prof. Albert Eschenmoser. I would like to thank also Prof. Robert Huber (München) for the picture of the bacterial reaction center chromophores, Dr. Bernd Schweizer for help with the Cambridge Crystallographic and the Brookhaven Protein Data Bases, Dr. Christoph Kratky (Graz), Dr. Erhard Stupperich (Ulm), and Prof. Rudolf K. Thauer (Marburg) for fruitful cooperations, as well as my former coworkers (Christian Caderas, René Stepanek, and Mark Hughes) and my colleagues at the Laboratory for Organic Chemistry. Finally, I would like to thank Dr. Esteban Pombo-Villar for his help with some linguistic problems, the Swiss National Science Foundation and the ETH Zürich for financial support.

Received: August 12, 1987 [FR 41]

- [1] Review articles in a) D. Dolphin (Ed.): *The Porphyrins*, Vol. I, II, III, V (1978), IV, VI, VII (1979), Academic Press, New York; b) K.M. Smith (Ed.): *Porphyrins & Metalloporphyrins*, Elsevier, Amsterdam (1975).
- [2] «Nomenclature of Tetrapyrroles», IUPAC-IUB recommendations 1986, revision prepared for publication by G.P. Moss, *Pure Appl. Chem.* 59 (1987) 779.
- [3] a) R.E. Dickerson, I. Geis: *Hemoglobin: Structure, Function, Evolution, and Pathology*, Benjamin/Cummings, Menlo Park (1983); b) Ch. Ho (Ed.): *Hemoglobin and Oxygen Binding*, Macmillan Press, London (1982).
- [4] L.P. Vernon, G.R. Seely (Ed.): *The Chlorophylls*, Academic Press, New York (1966).
- [5] a) A.R. Battersby, *Nat. Prod. Rep.* 4 (1987) 77; b) A.R. Battersby, C.J.R. Fookes, G.W.J. Matcham, E. McDonald, *Nature (London)* 285 (1980) 17.
- [6] To this Charles Darwin states in his book *Descent of Man, and Selection in Relation to Sex*, Vol. I, London (1871), on p. 323: «Hardly any colour is finer than that of arterial blood; but there is no reason to suppose that the colour is in itself an advantage; and though it adds to the beauty of the maidens cheek, no one will pretend that it has been acquired for that purpose».
- [7] B. Franck, *Angew. Chem.* 94 (1982) 327; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 343.
- [8] A. Harriman, in M. Grätzel (Ed.): *Energy Resources Through Photochemistry and Catalysis*, Academic Press, New York (1983), p. 163.
- [9] a) G. Blauer, H. Sund (Ed.): *Optical Properties and Structure of Tetrapyrroles*, de Gruyter, Berlin (1985); b) M. Gouterman, in^[13a], Vol. III, p. 1.
- [10] J.-H. Fuhrhop, *Struct. Bonding (Berlin)* 18 (1974) 1.
- [11] J.-H. Fuhrhop, *Angew. Chem.* 86 (1974) 363; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 13 (1974) 321.
- [12] Govindjee: *Photosynthesis*, Vol. I («Energy Conversion by Plants and Bacteria»), Academic Press, New York (1982).
- [13] a) J.W. Buchler, in^[1a], Vol. I, p. 389; b) K. Tsumi, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 3328; *Inorg. Chem.* 20 (1981) 3771.
- [14] a) J.L. Hoard, *Science* 174 (1971) 1295; b) W.R. Scheidt, in^[1a], Vol. III, p. 463.
- [15] P. Hambright, in^[1b], p. 233.
- [16] Recent review articles: F. J. Leeper, *Nat. Prod. Rep.* 2 (1985) 19, 561.
- [17] D. Shemin, C.S. Russel, T. Abramsky, *J. Biol. Chem.* 215 (1955) 613.
- [18] a) G.H. Cookson, C. Rington, *Biochem. J.* 57 (1954) 476; b) D. Mauzerall, *J. Am. Chem. Soc.* 82 (1960) 2601.
- [19] G. Ksander, G. Bold, R. Lattmann, C. Lehmann, T. Früh, X.-B. Xiang, K. Inomata, H.-P. Buser, J. Schreiber, E. Zass, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* 70 (1987) 1115.
- [20] A. Eschenmoser, in B. Zagalak, W. Friedrich (Ed.): *Vitamin B₁₂*, de Gruyter, Berlin (1979), p. 89.
- [21] A. Eschenmoser, «Über organische Naturstoff-synthese: Von der Synthese des Vitamins B₁₂ zur Frage nach dem Ursprung der Corrinstruktur», *Nova Acta Leopold.* 55/247 (1982).
- [22] C. Walsh: *Enzymatic Reaction Mechanisms*, Freeman, San Francisco (1979).
- [23] R. Scheffold, *Chimia* 39 (1985) 203.
- [24] J.A. Ibers, R.H. Holm, *Science* 209 (1980) 223.
- [25] Reviews on the history of scientific research on porphyrinoid pigments: a) J.T. Edsall, *J. Hist. Biol.* 5 (1972) 205; b) A.D. Adler, M. Gouterman, in^[9a], p. 3; c) D.L. Drabkin, in^[1a], Vol. I, p. 29.
- [26] W. Küster, *Hoppe Seyler's Z. Physiol. Chem.* 82 (1912) 463.
- [27] R. Willstätter, A. Stoll, in^[60], p. 36, 43.
- [28] H. Fischer, G. Stangler, *Liebigs Ann. Chem.* 459 (1927) 53.
- [29] H. Fischer, K. Zeile, *Liebigs Ann. Chem.* 468 (1928) 98.
- [30] R.D. Jones, D.A. Summerville, F. Basolo, *Chem. Rev.* 79 (1979) 139.
- [31] J.C. Kendrew, R.E. Dickerson, B.E. Strandberg, R.G. Hart, D.R. Davies, D.C. Phillips, V.C. Shore, *Nature (London)* 185 (1960) 422.
- [32] a) M.F. Perutz, H. Muirhead, J.M. Cox, L.C.G. Goaman, *Nature (London)* 219 (1968) 131; b) M.F. Perutz, *ibid.* 228 (1970) 726.
- [33] See e.g. a) K.F. Purcell, J.C. Kottz: *Inorganic Chemistry*, Saunders, Philadelphia (1980), p. 1064; b) A.L. Lehninger: *Prinzipien der Biochemie*, de Gruyter, Berlin (1987), p. 189 (English original: *Principles of Biochemistry*, Worth, New York (1982)).
- [34] J.W. Buchler, *Angew. Chem.* 90 (1978) 425; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 17 (1978) 407.
- [35] J.P. Collman, *Acc. Chem. Res.* 10 (1977) 265.
- [36] J.P. Collman, R.R. Gagne, C.A. Reed, T.R. Halbert, G. Lang, W.T. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975) 1427.
- [37] a) G.B. Jameson, G.A. Rodley, W.T. Robinson, R.R. Gagne, C.A. Reed, J.P. Collman, *Inorg. Chem.* 17 (1978) 850; b) G.B. Jameson, F.S. Molinaro, J.A. Ibers, J.P. Collman, J.I. Brauman, E. Rose, K.S. Suslick, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 3224.
- [38] The three-dimensional structures were generated on an Evans & Sutherland picture system PS300, based on the structural data collected in the Cambridge Crystallographic Data Base (see e.g. F.H. Allen, O. Kennard, R. Taylor, *Acc. Chem. Res.* 16 (1983) 146) or in the Brookhaven Protein Data Base.
- [39] a) G.B. Jameson, W.T. Robinson, J.A. Ibers, in^[3b], p. 25; b) M. Karplus, *ibid.*, p. 3; c) the end-on binding of O₂ at heme was suggested by L. Pauling in 1948, see L. Pauling, *Nature (London)* 203 (1964) 182.
- [40] D.H. Chin, G.N. La Mar, A.L. Balch, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 4344.
- [41] a) D.F. Wilson, M. Erecinska, in^[1a], Vol. VII, p. 2; b) W.A. Cramer, J. Whitmarsh, P. Horton, *ibid.*, p. 71; c) S. Ferguson-Miller, D.L. Brautigam, E. Margoliash, *ibid.*, p. 149; d) R. Timkovich, *ibid.*, p. 241.
- [42] A.L. Lehninger: *Prinzipien der Biochemie*, de Gruyter, Berlin (1987), p. 515 (see also^[13b]).
- [43] a) T. Takano, B.L. Trus, N. Mandel, G. Mandel, O.B. Kallai, R. Swanson, R.E. Dickerson, *J. Biol. Chem.* 252 (1977) 776; b) R. Swanson, B.L. Trus, N. Mandel, G. Mandel, O.B. Kallai, R.E. Dickerson, *ibid.* 252 (1977) 759.
- [44] R.A. Marcus, N. Sutin, *Biochim. Biophys. Acta* 811 (1985) 265.
- [45] a) K.M. Kadish, in A.B.P. Lever, H.B. Gray (Ed.): *Iron Porphyrins*, Vol. II, Addison-Wesley, Reading MA (1983), p. 161; b) R.J.P. Williams, G.R. Moore, P.E. Wright, in A.W. Addison, W.R. Cullen, D. Dolphin, B.R. James (Ed.): *Biological Aspects of Inorganic Chemistry*, Wiley, New York (1977), p. 369.

- [46] a) C. Walsh, in^[22], p. 464; b) W. D. Hewson, L. P. Hager, in^[1a], Vol. VII, p. 295; c) B. W. Griffin, J. A. Peterson, R. W. Estabrook, *ibid.*, p. 333.
- [47] a) R. Sato, T. Omura: *Cytochrome P-450*, Kodansha/Academic Press, Tokyo/New York (1978); b) P. R. Ortiz de Montellano (Ed.): *Cytochrome P-450 (Structure, Mechanism, and Biochemistry)*, Plenum Press, New York (1986).
- [48] C. A. Yu, I. C. Gunsalus, M. Katagiri, K. Sahara, S. Takemori, *J. Biol. Chem.* 249 (1974) 94.
- [49] a) S. G. Sligar, R. I. Murray, in^[47b], p. 429; b) P. R. Ortiz de Montellano, in^[47b], p. 217.
- [50] a) J. T. Groves, R. C. Haushalter, M. Nakamura, T. E. Nemo, B. J. Evans, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 2884; b) A. L. Balch, L. Latos-Grazynski, M. W. Renner, *ibid.* 107 (1985) 2983; c) T. S. Calderwood, W. E. Lee, T. C. Bruce, *ibid.* 107 (1985) 8272; d) T. C. McMurry, J. T. Groves, in^[47b], p. 1; e) D. Mansuy, *Pure Appl. Chem.* 59 (1987) 759.
- [51] a) T. L. Poulos, B. C. Finzel, I. C. Gunsalus, G. C. Wagner, J. Kraut, *J. Biol. Chem.* 260 (1985) 16122; b) T. L. Poulos, B. C. Finzel, A. J. Howard, *Biochemistry* 25 (1986) 5314; c) T. L. Poulos, in^[47b], p. 505.
- [52] a) J. O. Stern, J. Peisach, *J. Biol. Chem.* 249 (1974) 7495; b) C. K. Chang, D. Dolphin, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975) 5948.
- [53] a) J. T. Groves, T. E. Nemo, R. S. Myers, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 1032; b) I. Tabushi, K. Morimitsu, *ibid.* 106 (1984) 6871; c) F. P. Guengerich, T. L. MacDonald, *Acc. Chem. Res.* 17 (1984) 9; d) J. T. Groves, *J. Chem. Educ.* 62 (1985) 928.
- [54] a) J. T. Groves, R. S. Myers, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 5791; b) B. R. Cook, T. J. Reinert, K. S. Suslick, *ibid.* 108 (1986) 7281.
- [55] a) T. G. Traylor, T. C. Mincey, A. P. Berzini, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 7084; b) J. P. Collman, S. E. Groh, *ibid.* 104 (1982) 1391; c) A. R. Battersby, W. Howson, A. D. Hamilton, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1982) 1266; d) B. Stäubli, H. Fretz, U. Piantini, W. D. Woggon, *Helv. Chim. Acta* 70 (1987) 1173.
- [56] L. J. Marnett, P. Weller, J. R. Battista, in^[47b], p. 29.
- [57] M. J. Murphy, L. M. Siegel, S. R. Tove, H. Kamin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 71 (1974) 612.
- [58] a) R. Lemberg, J. Barrett: *Cytochromes*, Academic Press, New York (1973), p. 217; b) R. Timkovich, M. S. Cork, R. B. Gennis, P. Y. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 6069; c) C. K. Chang, R. Timkovich, W. Wu, *Biochemistry* 25 (1986) 8447.
- [59] a) Govindjee (Ed.): *Bioenergetics of Photosynthesis*, Academic Press, New York (1975); b) G. Porter (Ed.): *Chlorophyll Organization and Energy Transfer in Photosynthesis*, Ciba Foundation Symp. 61, Excerpta Medica, Amsterdam (1979); c) M. D. Hatch, N. K. Boardman (Ed.): *The Biochemistry of Plants*, Vol. 8 (Photosynthesis), Academic Press, New York (1981); d) L. A. Staehelin, C. J. Arntzen (Ed.): *Photosynthesis III (Photosynthetic Membranes and Light Harvesting Systems)*, Encyclopedia of Plant Physiology, Vol. 19, Springer, Berlin (1986).
- [60] R. Willstätter, A. Stoll: *Untersuchungen über Chlorophyll*, Springer, Berlin (1913).
- [61] R. B. Woodward, *Angew. Chem.* 72 (1960) 651.
- [62] a) J. J. Katz, L. L. Shipman, J. R. Norris, in^[59b], p. 1; b) M. Calvin, *Photochem. Photobiol.* 23 (1976) 425.
- [63] a) C. Kratky, J. D. Dunitz, *Acta Crystallogr. B31* (1975) 1586; b) C. E. Strouse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 71 (1974) 325.
- [64] W. A. Svec, in^[1a], Vol. V, p. 341.
- [65] a) B. W. Matthews, R. E. Fenna, M. C. Bolognesi, M. F. Schmid, J. M. Olson, *J. Mol. Biol.* 131 (1979) 259; b) B. W. Matthews, R. E. Fenna, *Acc. Chem. Res.* 13 (1980) 309.
- [66] a) R. K. Clayton, W. R. Sistrom (Ed.): *The Photosynthetic Bacteria*, Plenum Press, New York (1978); b) M. E. Michel-Beyerle (Ed.): *Antennas and Reaction Centers of Photosynthetic Bacteria*, Springer, Berlin (1985).
- [67] a) P. L. Dutton, in^[59d], p. 197; b) G. Drews, J. Oelze, *Biol. Unserer Zeit* 16 (1986) 113; c) P. L. Dutton, R. C. Prince, in^[66a], p. 525.
- [68] T. J. Meyer, *Acc. Chem. Res.* 11 (1978) 94.
- [69] G. L. Closs, L. R. Calcaterra, N. J. Green, K. W. Penfield, J. R. Miller, *J. Phys. Chem.* 90 (1986) 3673.
- [70] a) M. Gouterman, P. M. Rentzepis, K. D. Straub (Ed.): *Porphyrins; Excited States and Dynamics*, Am. Chem. Soc. Symp. Ser. 321, Am. Chem. Soc., Washington DC (1986); b) D. Holten, C. Kirmaier, W. W. Parson, in^[70a], p. 205; c) W. Zinth, M. C. Nuss, M. A. Franz, W. Kaiser, H. Michel, in^[66b], p. 286.
- [71] a) H. W. Heldt, U. I. Flügge, M. Stitt, *Biol. Unserer Zeit* 16 (1986) 97; b) M. Avron, in^[59c], p. 163.
- [72] a) R. Hill, F. Bendall, *Nature (London)* 186 (1960) 136; b) R. E. Blankenship, R. C. Prince, *Trends Biochem. Sci.* 10 (1985) 382.
- [73] G. Mathis, G. Paillot, in^[59c], p. 97.
- [74] a) G. Renger, *Angew. Chem.* 99 (1987) 660; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 26 (1987) 643; b) G. V. Brudvig, R. H. Crabtree, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83 (1986) 4586.
- [75] a) J. R. Norris, R. A. Uphaus, H. L. Crespi, J. J. Katz, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 68 (1971) 625; b) L. L. Shipman, T. M. Cotton, J. R. Norris, J. J. Katz, *ibid.* 73 (1976) 1791; c) J. J. Katz, W. Oettmeier, J. R. Norris, *Phil. Trans. R. Soc. London B273* (1976) 227.
- [76] For a) the synthesis and original evaluation and b) a reconsideration of monomeric, enolized chlorophylls as models for P700 see a) H. P. Isenring, E. Zass, K. Smith, H. Falk, J. L. Luisier, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* 58 (1975) 2357; b) M. R. Wasielewski, J. R. Norris, L. L. Shipman, C.-P. Lin, W. A. Svec, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 78 (1981) 2957; c) interestingly, the corresponding 13¹³C¹⁷O-cyclophosphoribide enol a recently was isolated from a sponge and analyzed by X-ray diffraction (!): P. Karuso, P. R. Bergquist, J. S. Buckleton, R. C. Cambie, G. R. Clark, C. E. F. Rickard, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 2177.
- [77] a) S. G. Boxer, G. L. Closs, *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1976) 5406; b) M. R. Wasielewski, U. H. Smith, B. T. Cope, J. J. Katz, *ibid.* 99 (1977) 4172; c) J. J. Katz, J. R. Norris, L. L. Shipman, M. C. Thurnauer, M. R. Wasielewski, *Annu. Rev. Biophys. Bioeng.* 7 (1978) 393; d) S. G. Boxer, *Biochim. Biophys. Acta* 726 (1983) 265.
- [78] M. R. Wasielewski, in F. K. Fong (Ed.): *Light Reaction Paths of Photosynthesis*, Springer, Berlin (1982), p. 234.
- [79] H. Michel, *J. Mol. Biol.* 158 (1982) 567.
- [80] a) J. Deisenhofer, O. Epp, K. Miki, R. Huber, H. Michel, *J. Mol. Biol.* 180 (1984) 385; b) J. Deisenhofer, H. Michel, R. Huber, *Trends Biochem. Sci.* 10 (1985) 243; c) J. Deisenhofer, O. Epp, K. Miki, R. Huber, H. Michel, *Nature (London)* 318 (1985) 618; d) see also *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 34 (1986) 416.
- [81] J. P. Allen, G. Feher, T. O. Yeates, D. C. Rees, J. Deisenhofer, H. Michel, R. Huber, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83 (1986) 8589; recently the reaction center of the photosystem I from the thermophilic cyanobacterium *Phormidium laminosum* could also be crystallized: R. C. Ford, D. Picot, R. M. Garavito, *EMBO J.* 6 (1987) 1581.
- [82] a) M. Baltscheffsky, in^[66a], p. 595; b) H. T. Witt, *Nouv. J. Chim.* 11 (1987) 91.
- [83] a) J. Jortner, M. E. Michel-Beyerle, in^[66b], p. 345; b) D. C. Youvan, B. L. Marrs, *Sci. Am.* 256/6 (1987) 42.
- [84] a) R. A. Scott, A. G. Mauk, H. B. Gray, *J. Chem. Educ.* 62 (1985) 932; b) R. M. Baum, *Chem. Eng. News* 65/18 (1987) 19.
- [85] a) M. Grätzel (Ed.): *Energy Resources Through Photochemistry and Catalysis*, Academic Press, New York (1983); b) J. H. Fuhrhop, T. Lehmann, in^[9a], p. 19.
- [86] a) D. Mauzerall, *Phil. Trans. R. Soc. London B273* (1976) 287; b) J. A. Mercer-Smith, D. C. Mauzerall, *Photochem. Photobiol.* 39 (1984) 397.
- [87] Of other biological functions known for metal-free cyclic and linear tetrapyrroles, e.g. the roles of the biliproteins as antenna pigments in cyanobacteria and purple bacteria, as well as light sensors («vision») in plants have attracted particular interest (see^[85]), but also the remarkable role as sex-differentiating pigment of the metal-free chlorin bonellin in the echurian worm *Bonellia viridis*: see e.g. L. Agius, J. A. Ballantine, V. Ferrito, V. Jaccarini, P. Murray-Rust, A. Pelter, A. F. Psaila, P. J. Schembri, *Pure Appl. Chem.* 51 (1979) 1847^[89a].
- [88] a) H. Scheer, *Angew. Chem.* 93 (1981) 230; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 241; b) S. E. Braslavsky, A. R. Holzwarth, K. Schaffner, *ibid.* 95 (1983) 670 and 22 (1983) 656; c) D. P. Hader, M. Tevini: *General Photobiology*, Pergamon Press, Oxford (1987)^[89b].
- [89] Total syntheses a) of racemic bonellin: F. P. Montforts, U. M. Schwartz, *Angew. Chem.* 97 (1985) 767; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 775 and references therein; b) of bile pigments: A. Gossauer, H. Plieninger, in^[1a], Vol. VI, p. 585.
- [90] R. P. Gunsalus, R. S. Wolfe, *FEMS Lett.* 3 (1978) 191.
- [91] a) R. K. Thauer, G. Fuchs, *Naturwissenschaften* 66 (1979) 89; b) W. B. Whitman, in C. R. Woese, R. S. Wolfe (Ed.): *Archaeobacteria (The Bacteria, Vol. 8)*, Academic Press, New York (1985), p. 3.
- [92] a) G. Diekert, R. Jaenchen, R. K. Thauer, *FEBS Lett.* 119 (1980) 118; b) R. K. Thauer, D. E. Hughes et al. (Ed.): *Anaerobic Digestion 1981*, Elsevier Biomedical Press, Amsterdam (1982), p. 37.
- [93] a) A. Pfaltz, B. Jaun, A. Fässler, A. Eschenmoser, R. Jaenchen, H. H. Gilles, G. Diekert, R. K. Thauer, *Helv. Chim. Acta* 65 (1982) 828; b) A. Fässler, A. Pfaltz, P. M. Müller, S. Farooq, C. Kratky, B. Kräutler, A. Eschenmoser, *ibid.* 65 (1982) 812; c) D. A. Livingstone, A. Pfaltz, J. Schreiber, A. Eschenmoser, D. Ankel-Fuchs, J. Moll, R. Jaenchen, R. K. Thauer, *ibid.* 67 (1984) 334; d) A. Pfaltz, D. A. Livingstone, B. Jaun, G. Diekert, R. K. Thauer, A. Eschenmoser, *ibid.* 68 (1985) 1338; e) an excellent account of this work is given in A. Pfaltz, Habilitationsschrift, ETH Zürich (1987).
- [94] a) R. K. Thauer, *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.* 366 (1985) 103; b) R. S. Wolfe, *Trends Biochem. Sci.* 10 (1985) 396.
- [95] W. L. Ellefson, W. B. Whitman, R. S. Wolfe, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 79 (1982) 3707.
- [96] L. Daniels, R. Sparling, G. D. Sprot, *Biochim. Biophys. Acta* 768 (1984) 113.
- [97] T. C. Stadtman, *Science* 171 (1971) 859.
- [98] a) M. J. D'Aniello, E. K. Barefield, *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1976) 1610; b) M. S. Ram, A. Bakac, J. H. Espenson, *Inorg. Chem.* 25 (1986) 3267, 4115.
- [99] a) C. Kratky, A. Fässler, A. Pfaltz, B. Kräutler, B. Jaun, A. Eschenmoser, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1984) 1368; b) A. Fässler, Dissertation, ETH No 7799, ADAG Adm. & Druck AG, Zürich (1985).
- [100] A. Eschenmoser, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 471 (1986) 108.
- [101] B. Jaun, A. Pfaltz, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1986) 1327.
- [102] A. Fässler, A. Pfaltz, B. Kräutler, A. Eschenmoser, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1984) 1365.
- [103] B. Kräutler, Dissertation, ETH No 5877, Juris Druck + Verlag, Zürich (1977).
- [104] C. Kratky, R. Waditschatka, C. Angst, J. E. Johansen, J. C. Plaquevent, J. Schreiber, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* 68 (1985) 1312.
- [105] P. Murray-Rust, C. Kratky, *Acta Crystallogr. A37* (1981) C-82.
- [106] a) E. L. Rickes, N. G. Brink, R. R. Koniuszy, T. R. Wood, K. Folkers, *Science* 107 (1948) 396; b) E. L. Smith, L. F. J. Parker, *Biochem. J.* 43 (1948) viii; c) recent reviews of the vitamin B₁₂ chemistry are found in D. Dolphin (Ed.): *B₁₂*, Wiley, New York (1982).
- [107] a) D. C. Hodgkin, A. W. Johnson, A. R. Todd, in K. Schofield (Ed.): *Special Publ. No. 3, The Chemical Society, London (1955)*, p. 109; b) reviewed by J. P. Glusker, in^[106c], Vol. 1, p. 24.
- [108] a) A. Eschenmoser, *Naturwissenschaften* 61 (1974) 513; b) A. Eschenmoser, C. Wintner, *Science* 196 (1977) 1410 (see also^[21]).
- [109] a) R. B. Woodward, *Pure Appl. Chem.* 33 (1973) 145; b) in B. Zagalak, W. Friedrich (Ed.): *Vitamin B₁₂*, de Gruyter, Berlin (1979), p. 37.
- [110] a) H. Weissbach, J. Toohey, H. A. Barker, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 45 (1959) 521; b) P. G. Lenhart, D. C. Hodgkin, *Nature (London)* 192 (1961) 937; c) P. G. Lenhart, *Proc. R. Soc. London A303* (1968) 45.

- [111] a) B. T. Golding, in^[106c], Vol. 1, p. 543; b) R. L. Blakley, in^[106c], Vol. 2, p. 381.
- [112] Review: J. Retey, in^[106c], Vol. 2, p. 357.
- [113] J. Retey, D. Arigoni, *Experientia* 22 (1966) 783.
- [114] J. Halpern, *Science* 227 (1985) 869.
- [115] A. Gaudemer, J. Zylber, N. Zylber, M. Baran-Marszac, W. E. Hull, M. Fountoulakis, A. König, K. Wölflle, J. Retey, *Eur. J. Biochem.* 119 (1981) 279.
- [116] a) J-Halpern, S.H. Kim, T.W. Leung, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 8317; b) B.P. Hay, R.G. Finke, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 4820.
- [117] B. Kräutler, W. Keller, C. Caderas, M. Hughes, C. Kratky, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1987), in press.
- [118] a) R. Keese, L. Werthemann, A. Eschenmoser, published in L. Werthemann, Dissertation, ETH No. 4097, Juris Druck + Verlag, Zürich (1968); b) X-ray structure analysis: A. Fischli, J.J. Daly, *Helv. Chim. Acta* 63 (1980) 1628.
- [119] B. Kräutler, C. Caderas, *Helv. Chim. Acta* 67 (1984) 1891.
- [120] a) M.K. Geno, J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 1238; b) J.H. Pratt, in^[106c], Vol. 1, p. 325.
- [121] An X-ray analysis of **23** confirmed the geometric similarity of its cob(III)alamin portion with that in coenzyme B₁₂ (**17**), analyzed earlier^[110b,c]: M. Rossi, J.P. Glusker, L. Randaccio, M.F. Summers, P.J. Toscano, L.G. Marzilli, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 1729.
- [122] a) K. Lindstrand, K.B. Stahlberg, *Acta Med. Scand.* 174 (1963) 665; b) K. Bernhauer, O. Müller, G. Müller, *Biochem. Z.* 336 (1962) 102; c) E.L. Smith, L. Mervyn, A.W. Johnson, N. Shaw, *Nature (London)* 194 (1962) 1175.
- [123] a) W. Friedrich, «Vitamin B₁₂ und verwandte Corrinoid», in R. Ammon, W. Dirscherl (Ed.): *Fermente, Hormone und Vitamine*, Vol. III/2, Thieme, Stuttgart (1975); b) B. Kräutler, Habilitationsschrift, ETH Zürich (1985).
- [124] a) R.T. Taylor, in^[106c], Vol. 2, p. 307; b) R.G. Matthews, in R.L. Blakley, S.J. Benkovic (Ed.): *Folates and Pterins*, Vol. 1, Wiley, New York (1984), p. 497.
- [125] P. van der Meijden, B.W. te Brömmelstroet, C.M. Poirrot, C. van der Drift, G.D. Vogels, *J. Bacteriol.* 160 (1984) 629.
- [126] For the suggestion of the alternative function as electron-transfer agents of corrinoids in methanogenic bacteria, see e.g. D. Ankel-Fuchs, R.K. Thauer, *Eur. J. Biochem.* 156 (1986) 171 and references therein.
- [127] a) L.G. Ljungdahl, H.G. Wood, in^[106c], Vol. 2, p. 165; b) L.G. Ljungdahl, *Annu. Rev. Microbiol.* 40 (1986) 415.
- [128] a) E. Stupperich, K.E. Hammel, G. Fuchs, R.K. Thauer, *FEBS Lett.* 152 (1983) 21; b) H.G. Wood, S.W. Ragsdale, E. Pezacka, *Trends Biochem. Sci.* 11 (1986) 14.
- [129] B. Kräutler, *Helv. Chim. Acta* 67 (1984) 1053.
- [130] The reported overall retention of configuration of the chiral methyl group from methyl tetrahydrofolate when incorporated into acetate in a cell-free extract of *Clostridium thermoaceticum* makes free radicals unlikely intermediates: H. Lebertz, H. Simon, L.F. Courtney, S.J. Benkovic, L.D. Zydowsky, K. Lee, H.G. Floss, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 3173.
- [131] a) B. Kräutler, M. Hughes, C. Caderas, *Helv. Chim. Acta* 69 (1986) 1571; b) B. Kräutler, *ibid.* 70 (1987) 1268.
- [132] Y.T. Fanchiang, G.T. Bratt, H.P.C. Hogenkamp, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81 (1984) 2698.
- [133] a) J.H. Grate, G.N. Schrauzer, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 4601; b) S.M. Chemaly, J.M. Pratt, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* (1980) 2274.
- [134] a) B. Kräutler, J. Moll, R.K. Thauer, *Eur. J. Biochem.* 162 (1987) 275 and references therein; b) E. Stupperich, B. Kräutler, unpublished.
- [135] The nucleotide-coordinating vitamin B₁₂ derivatives not only are chiral molecules in three-dimensional space, but also belong to the rare class of low molecular weight molecules that are characterized topologically by a non-planar molecular graph (for a discussion of «Topological Stereochemistry» see D.M. Walba, *Tetrahedron* 41 (1985) 3161).
- [136] V.B. Pett, M.N. Liebman, P. Murray-Rust, K. Prasad, J.P. Glusker, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 3207.
- [137] a) R. Scheffold, M. Dike, S. Dike, T. Herold, L. Walder, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 3642; b) R. Scheffold, R. Orlinsky, *ibid.* 105 (1983) 7200; c) R. Scheffold, G. Rytz, L. Walder, in R. Scheffold (Ed.): *Modern Synthetic Methods*, Vol. 3, Salle/Sauerländer, Frankfurt/Aarau (1983), p. 355.
- [138] a) A. Fischli, *Helv. Chim. Acta* 61 (1978) 2560; b) T.S. Wan, A. Fischli, *ibid.* 67 (1984) 1461, 1883.
- [139] A.V. Xavier (Ed.): *Frontiers in Bioinorganic Chemistry*, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim (1986).
- [140] a) e.g. from bacteria: A.R. Battersby, Z.C. Sheng, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1982) 1393; b) e.g. from sediments: M.I. Chicarelli, J.R. Maxwell, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 4653.
- [141] P.J. Brothers, J.P. Collman, *Acc. Chem. Res.* 19 (1986) 209.
- [142] See e.g.: a) J.P. Collman, K. Kim, C.R. Leidner, *Inorg. Chem.* 26 (1987) 1152; b) A. Hamilton, J.M. Lehn, J.L. Sessler, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 5158 and references therein; see also^[13b].
- [143] M. Momenteau, *Pure Appl. Chem.* 58 (1986) 1493.
- [144] a) A.H. Jackson, in^[1a], Vol. 1, p. 365; b) L. Walder, G. Rytz, U. Vögeli, R. Scheffold, P. Engel, *Helv. Chim. Acta* 67 (1984) 1801.
- [145] a) A. Ruhe, L. Walder, R. Scheffold, *Helv. Chim. Acta* 68 (1985) 1301; b) R. Scheffold, S. Albrecht, R. Orlinski, H.R. Ruf, P. Stamouli, O. Tinembart, L. Walder, C. Weymuth, *Pure Appl. Chem.* 59 (1987) 363.
- [146] a) R.W. Murray, *Electroanal. Chem.* 13 (1984) 191; b) D.A. Buttry, F.C. Anson, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 59 and references therein; c) L.R. Faulkner, *Chem. Eng. News* 62/9 (1984) 28.
- [147] a) L.A. Bottomley, L. Olson, K.M. Kadish, in K.M. Kadish (Ed.): *Electrochemical & Spectrochemical Studies of Biological Redox Components*, Adv. Chem. Ser. 201, Am. Chem. Soc., Washington DC (1982) p. 279; b) A. Giraudeau, H.J. Callot, M. Gross, *Inorg. Chem.* 18 (1979) 201; c) K.M. Kadish, *Prog. Inorg. Chem.* 34 (1986) 435.
- [148] H. Rexhausen, A. Gossauer, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1983) 275.
- [149] E. Vogel, M. Köcher, H. Schmickler, J. Lex, *Angew. Chem.* 98 (1986) 262; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 257.
- [150] M. Gosmann, B. Franck, *Angew. Chem.* 98 (1986) 1107; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 1100.
- [151] See e.g.: C. Sirlin, L. Bosio, J. Simon, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1987) 379.
- [152] a) J.P. Collman, J.T. McDevitt, G.T. Yee, C.R. Leidner, L.G. McCullough, W.A. Little, J.B. Torrance, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83 (1986) 4581; b) B.M. Hoffman, J.A. Ibers, *Acc. Chem. Res.* 16 (1983) 15.
- [153] D.G. Whitten, *Angew. Chem.* 91 (1979) 472; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 18 (1979) 440.
- [154] J. Haggin, *Chem. Eng. News* 64/3 (1986) 49.
- [155] a) P. Schulthess, D. Ammann, W. Simon, C. Caderas, R. Stepanek, B. Kräutler, *Helv. Chim. Acta* 67 (1984) 1026; b) D. Ammann, M. Huser, B. Kräutler, B. Rusterholz, P. Schulthess, B. Lindemann, E. Halder, W. Simon, *ibid.* 69 (1986) 849.
- [156] C.K. Chang, S. Takamura, B.D. Musselman, D. Kessel, in^[70a], p. 347.

Significance of Isotopic Distributions in Catalytic Reactions of Hydrocarbons with Dideuterium**

Alan B. McEwen, Felicia A. Etzkorn, Wilhelm F. Maier*

Abstract: The isotopic distributions of hydrocarbons after gas-phase reactions with deuterium on heterogeneous catalysts and with deuterium atoms generated by a microwave discharge are compared. The isotopic distributions obtained from dideuterium addition to olefins are similar. The products obtained from deuterium atom reactions with alkanes lack the typical polydeuteriation maxima obtained with heterogeneous catalysts. Some polydeuteriation maxima, however, can be obtained when an additional surface is added to the gas-phase flow of deuterium atoms and hydrocarbon molecules. The experiments reveal a striking similarity in the product distribution produced by a heterogeneous catalyst and that produced by deuterium atoms in the presence of a surface.

The use of deuterium as an isotopic tracer is a common tool in mechanistic studies of catalytic reactions^[1]. Isotopic distributions obtained from reactions of hydrocarbons with dideuterium on heterogeneous catalysts are believed to be characteristic of the interaction between the hydrocarbon and the catalyst surface. Linear hydrocarbons produce mono- and perdeuteriation maxima^[2]. Cyclopentane and cyclohexane show a distinct D₅- or D₆-maximum, respectively, in addition to mono- and perdeuteriation maxima. These partial deuteriation maxima are attributed to selective exchange on one side of the ring^[3]. In hydrocarbons with quaternary carbons, polydeuteriation proceeds most effectively in side chains containing at least three carbon atoms^[2] and stops at the quaternary center^[4]. The dideuterium addition of olefins is dominated by a D₂-maximum with varying amounts of polydeuteriated isomers^[5]. Since dissociated hydrogen is important in catalytic processes, we compare the isotopic distribution patterns obtained from catalytic reactions with

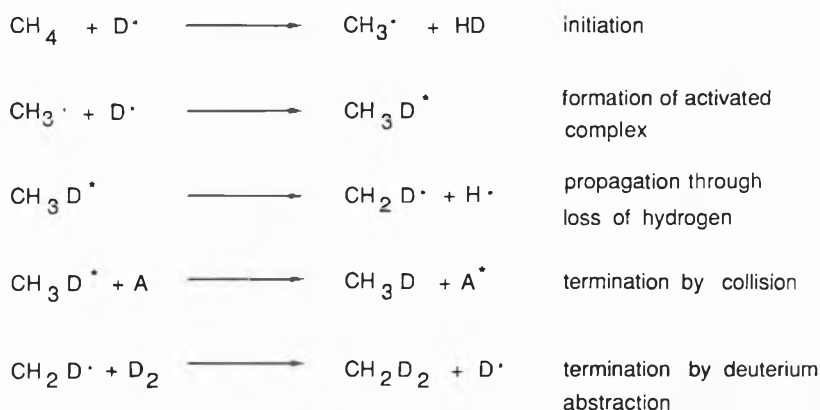
those produced by the direct reaction of the hydrocarbons with deuterium atoms. Such a comparison should reveal to what extent the isotopic distributions reflect the formation of specific surface-substrate interactions.

Hydrogen (or deuterium) atom chemistry in liquid^[6] and gas phase^[7] has been of continuing interest. The reactions of hydrogen atoms with olefins^[8] and saturated hydrocarbons^[9] have been examined. Deuterium atom reactions with ethylene have provided evidence for deuteriation of ethylene as well as the formation of [D₁]- and [D₂]-ethane^[10]. The reaction of deute-

rium atoms with various hydrocarbons produces polydeuteriated products. Extensive polydeuteriation has been observed with cyclopentane, cyclohexane, and benzene^[11].

Such reactions of deuterium atoms with hydrocarbons are unimolecular processes^[12] as shown in Scheme 1. The primary step is abstraction of hydrogen resulting in formation of hydrocarbon radicals. An activation energy of 10 to 12 kcal/mol for the forward process has been determined, while the reverse process has an E_a of 8 kcal/mol^[7a]; ab initio calculations predict these barriers to be around 16 and 12 kcal/mol, respectively^[13]. Values for the forward reaction with ethane, propane, and butanes are 8 to 9 kcal/mol^[7a,c]. The hydrocarbon radicals formed are efficient traps for other deuterium atoms leading to the formation of activated complexes. The most likely way to dispose of the excess energy is by ejection of another hydrogen atom. Exchange propagation occurs by two processes, collisional energy transfer, or deuterium atom abstraction from D₂. Since unimolecular reactions are well understood, similarities or deviations in the isotopic distributions may lead to a better understanding of the catalytic surface processes.

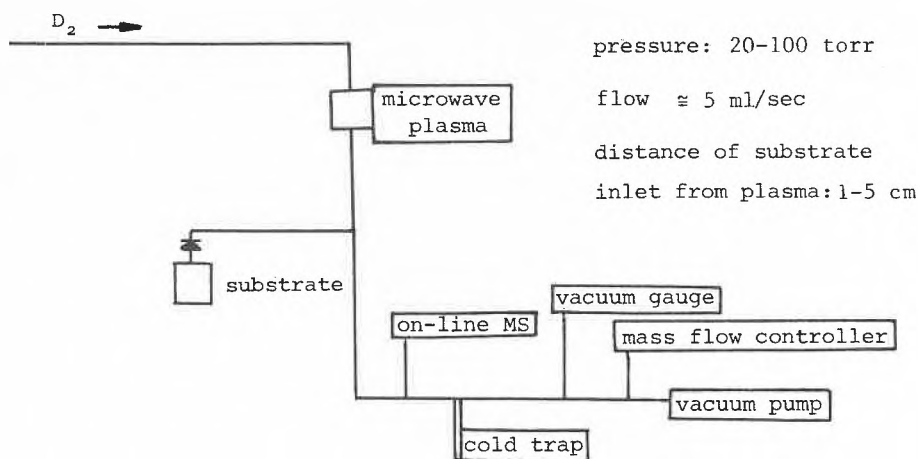
We present a comparison of the isotopic distributions from hydrogenation and H/D-exchange reactions on palladium or platinum thin-film catalysts with those obtained from the reactions with deuterium atoms. The catalytic reactions were carried out in a gas-phase flow reactor with dideuterium as the carrier gas. Thin metal films of palladium or platinum deposited on tungsten foil as support were used as catalysts. Low-conversion conditions were maintained to assure a single hydrocarbon-catalyst interaction. High dideuterium to substrate ratios were used to avoid hydrogen dilution. The products were collected in a cold trap and analyzed by GC-MS. Isotopic distributions were empirically corrected for natural abundance.



*Correspondence: Prof. Dr. W. F. Maier
Department of Chemistry
University of California
Berkeley, CA 94720 (USA)

**Acknowledgement: This work was supported by funds from the National Institutes of Health (grant number GM33386-01A2). The use of equipment provided by the Director, Office of Basic Energy Research, Office of Basic Energy Sciences, Material Science Division of the U. S. Department of Energy (under contract number DE-AC03-76SF00098) is gratefully acknowledged.

Scheme 1. Unimolecular reaction mechanism explaining the polydeuteriation of hydrocarbons by the reaction with deuterium atoms in the gas phase.



Scheme 2. Gas-phase flow system used for the reaction of hydrocarbons with deuterium atoms.

The experimental set-up for hydrocarbon reactions with deuterium atoms is shown in Scheme 2. Dideuterium was passed through a microwave (2450 MHz) discharge to generate deuterium atoms^[14]. Gas flow was monitored by a mass flow detector and the pressure (commonly between 10 and 50 Torr) by a vacuum gauge. Hydrocarbon flow into the reaction zone was controlled by a leak valve. The distance between the discharge chamber and the reactant inlet was varied between 1 to 5 cm. Products were collected in a liquid nitrogen trap and analyzed by GC-MS. No attempt was made to collect methane^[11]. Although there are other minor products resulting from fragmentation and recombination reactions of the intermediate radi-

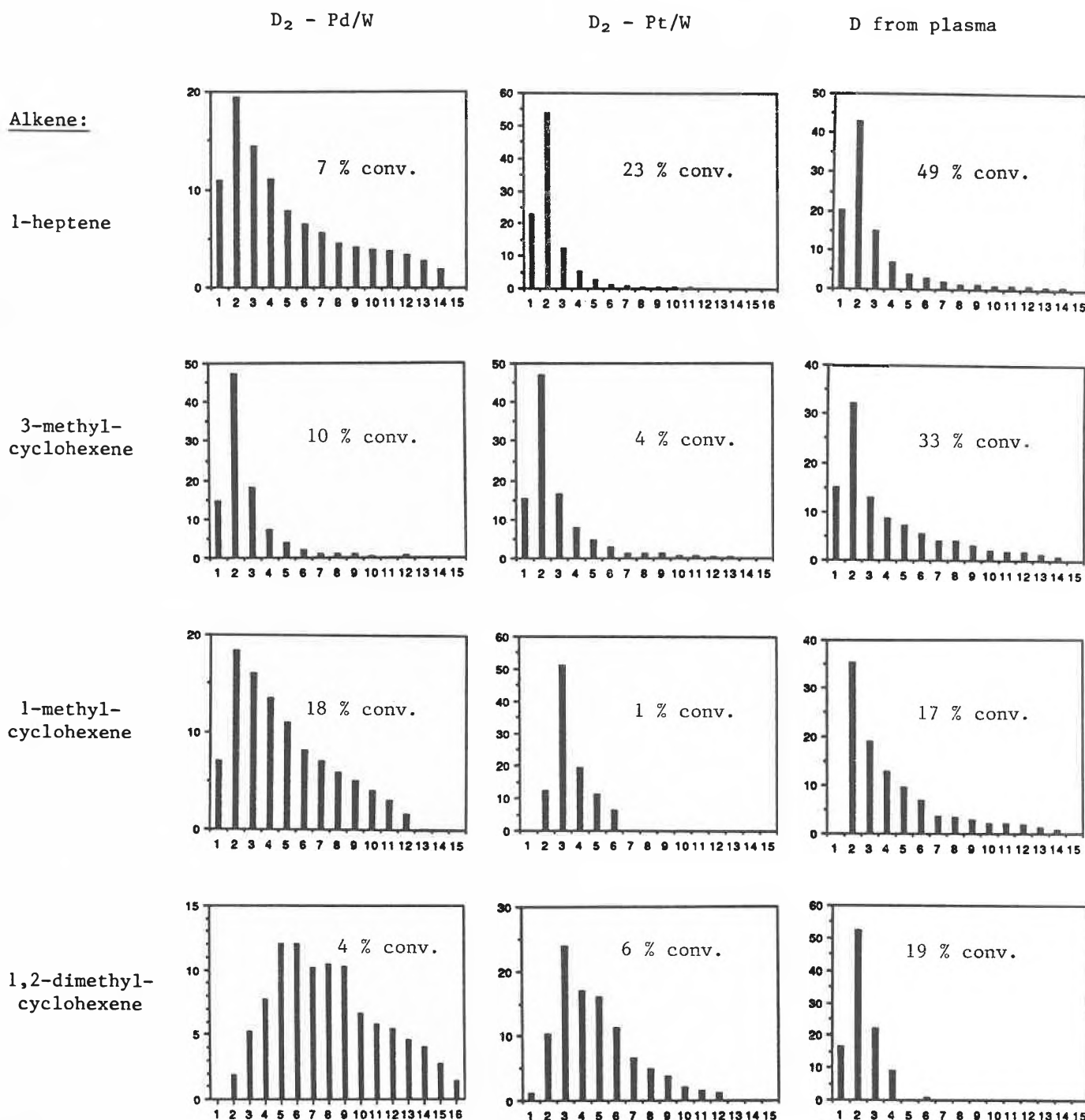


Fig. 1. Isotopic distributions of the saturated hydrocarbon obtained from dideuterium addition to the olefin indicated. The methods for dideuterium activation are indicated at the top. The reaction temperature of the catalyst-based experiments was 110°C.

cals in the gas phase we only report the isotopic distributions of the parent alkane.

The isotopic distribution obtained from the dideuterium addition of 1-heptene with deuterium atoms is almost superimposable with that obtained on the platinum film (Fig. 1). The palladium catalyst produces more polydeuteriation, indicating more efficient H/D-exchange. The catalytic hydrogenation reactions were conducted under conditions where no detectable H/D-exchange of the saturated product occurred to exclude secondary H/D-exchange processes. Palladium as well as deuterium atoms produce a D_2 -maximum in the isotopic distribution of methylcyclohexane in the dideuterium addition to 1-methylcyclohexene. However, a D_3 -maximum is observed on platinum. A 2 to 1 ratio of *trans*- to *cis*-1,2-dimethylcyclohexane is observed after dideuterium addition to 1,2-dimethylcyclohexene with deuterium atoms and with palladium. This ratio reverses on the platinum-film catalyst, in qualitative agreement with previous observations^[13]. The isotopic distributions of the *cis*- and *trans*-dimethylcyclohexane show distinct polydeuteriation on platinum and palladium. In contrast, the deuterium atom reactions with the 1,2-dimethylcyclohexene yield mainly the dideuterio-products as with the less substituted olefins.

In general, we conclude that the most significant portion of isotopic distributions produced in catalytic deuteriations of olefins, the D_2 -maximum together with significant amounts of D_1 - and D_3 -isomers, is reproduced by deuterium atom reactions in the gas phase. Therefore, this portion of an isotopic distribution is not characteristic of any type of substrate-catalyst interaction. Extensive polydeuteriation is not reproduced by gas-phase deuterium atom reactions and thus is a characteristic property of the heterogeneous catalyst.

H/D-exchange of linear hydrocarbons with dideuterium on heterogeneous catalysts typically produces the mono- and perdeuteriation maxima shown for *n*-hexane on platinum in Fig. 2. A monodeuteriation maximum which falls off with higher deuteriation is observed in the reaction of saturated hydrocarbons with deuterium atoms in the gas phase. No indication of polydeuteriation or perdeuteriation maxima is seen. This kind of exchange in hydrocarbons with deuterium in the absence of the catalyst has been observed before^[11].

Cyclopentane and cyclohexane also show this fall-off in the isotopic distributions produced with deuterium atoms, with no indication of the D_5 - or D_6 -maxima observed on heterogeneous catalysts. These maxima therefore require the presence of a surface which supports the belief that these maxima result from exchange on the side of the ring pointing towards the surface^[3]. A similar difference between surface and gas-phase conditions is observed with 3,3-dimethylhexane. In the heterogeneously catalyzed reaction on platinum

the exchanged product shows a strong D_7 -maximum due to perdeuteriation of the propyl side-chain. Only a monodeuteriation maximum, however, is observed in the reaction with gas-phase deuterium atoms. All per- or polydeuteriation maxima observed apparently require the presence of the heterogeneous catalyst and are thus characteristic of a catalyst-substrate interaction.

The question remains whether these poly- or perdeuteriation maxima are indeed indicative of a catalyst metal-substrate interaction (i.e. organometallic surface intermediates) or simply represent the difference between gas-phase and surface reactions. To test the effect of the presence of a surface on the isotopic distribution of the deuterium atom reactions with saturated hydrocarbons high purity α -alumina support^[16] was placed into the gas-phase stream of the deuterium atoms. The hydrocarbons were introduced directly above the alumina bed. Contrary to the gas-phase experiments, the isotopic distributions obtained show drastically increased amounts of polydeuteriated isomers. Typical isotopic distributions are shown in Fig. 2. While no polydeuteriation maxima were observed with *n*-hexane and 3,3-dimethylhexane, clean perdeuteriation maxima are seen with cyclopentane and cyclohexane. However, with the alumina there was also a small but detectable background activity attributed to trace contaminations of the alumina with Ni and Co^[16].

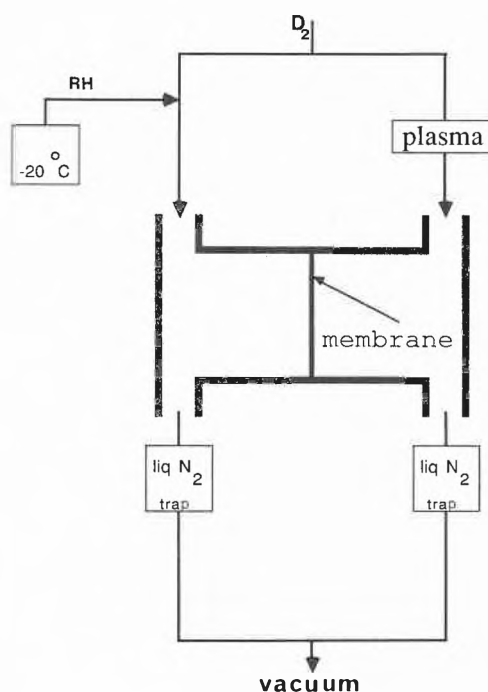
To separate the hydrocarbons from the gas-phase deuterium atoms a membrane reactor was used (Scheme 3). Ideally, deuterium atoms would diffuse through the

membrane. The first successful experiment was obtained with a commercial aluminium foil as «membrane». As support for a silica membrane we chose a glass frit. The pores of the glass frit were filled with NaCl and the surface was smoothed with emery paper and cloth polishing. About 10000 Å of silica were deposited onto this frit by electron beam evaporation of quartz^[17]. A third membrane was prepared by depositing about 10000 Å of SiO₂ onto a glass frit followed by the sequential addition of SiCl₄ to the surface in the ambient atmosphere and air hydrolysis at 100 °C for 24 h. With this procedure it was hoped to close macroscopic holes and improve the strain and defect concentration of the silica surface. Because of the large area needed in these exchange experiments we have not been able to prevent diffusion of substrate into the plasma side of the reaction chamber. Nevertheless, the formation of perdeuteriation maxima on the silica is encouraging. Control experiments with these membranes showed no activity in the absence of the deuterium atoms (no plasma). The isotopic distributions obtained on these supports are summarized in Fig. 2. While cyclopentane and cyclohexane show distinct perdeuteriation maxima even at very low conversion, little change in the isotopic distributions was observed with the acyclic alkanes.

The activation of «inert» metal oxides by hydrogen (deuterium) atoms has been observed before^[18]. The formation of Si-OD(H) bonds^[19] or Si-H bonds^[20] may be related to the observed activation of the silica membranes. However, it is surprising to see such similarities in the isotopic distribution of the products obtained with and without transition metal. Perdeuteriation with deuterium atoms in the absence of any transition metal shows that a perdeuteriation maximum and polydeuteriation at low conversion in general are not necessarily characteristic of substrate-transition metal interactions but may resemble simply the effect of any surface on the reaction of the deuterium atoms with hydrocarbons.

Some characteristics of the isotopic distributions obtained on the heterogeneous catalysts could not be reproduced in the absence of the transition metal. The D_5 - and D_6 -maxima obtained with cyclopentane and cyclohexane, the D_7 -maximum seen in 3,3-dimethylhexane, and the distinct perdeuteriation maximum of *n*-hexane are not observed in the isotopic distribution obtained from deuterium atoms. These maxima either require the presence of a transition metal or are sensitive to the structure of the surface.

To test for structural effects highly dispersed platinum on silica and palladium on alumina catalysts were prepared from the acetylacetonates following the procedure of Boitiaux et al.^[21]. The complete lack of a D_5 -maximum after isotopic exchange of cyclopentane on both catalysts at various temperatures shows that such maxima



Scheme 3. Schematic drawing of the membrane reactor used for the reaction of hydrocarbons with deuterium atoms.

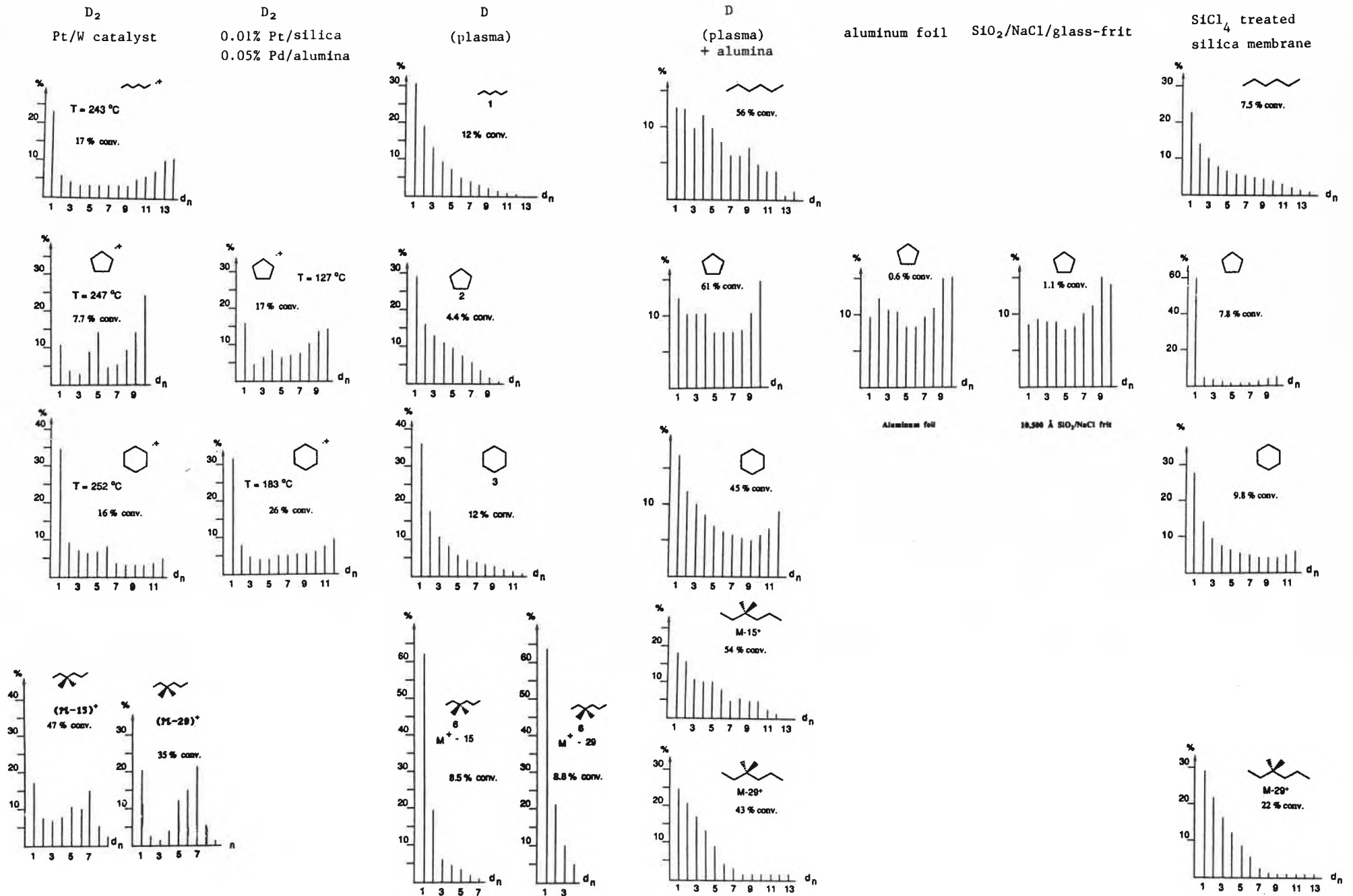


Fig. 2. Isotopic distribution of deuteriated hydrocarbons. The methods used for deuterium activation are indicated at the top.

are sensitive to the surface structure of the catalyst and either require the presence of transition metal aggregates or the correct surface morphology.

Conclusion: We have shown that many characteristics of isotopic distributions obtained on heterogeneous catalysts do not require the presence of a transition metal. Similarities in the isotopic distributions obtained from deuterium atom reactions and heterogeneous catalysts are surprising. This observation suggests that these reactions may be similar in nature. The major function of transition metals in heterogeneous catalysts may be the activation of hydrogen rather than the specific interaction with the organic substrates. Such a hypothesis is in agreement with *Wood* and *Wise*, who concluded from very different studies that gold can be endowed with catalytic hydrogenation activity by supplying chemisorbed hydrogen to the surface^[22]. This study suggests that surface radicals are important in heterogeneous catalytic reactions supporting some recent comments by *Clarke et al*^[23].

Received: July 31, 1987 [FC 113]

- [1] C. Kemball, *Adv. Catal.* 11 (1959) 223; P. H. Emmet, *Catal. Rev.* 7 (1972) 1; R. L. Burwell Jr., *ibid.* 7 (1972) 25.
- [2] C. B. Lebrilla, W. F. Maier, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 1606; J. M. Cogen, W. F. Maier, *ibid.* 108 (1986) 7752.
- [3] J. R. Anderson, C. Kemball, *Proc. R. Soc. London A226* (1954) 472; R. L. Burwell Jr., B. K. C. Shim, H. C. Rowlinson, *J. Am. Chem. Soc.* 79 (1957) 5142; Y. Inoue, J. M. Herrmann, H. Schmidt, R. L. Burwell Jr., J. B. Butt, J. B. Cohen, *J. Catal.* 53 (1978) 401.
- [4] R. L. Burwell Jr., *Acc. Chem. Res.* 2 (1969) 289.
- [5] G. C. Bond, P. B. Wells, *Adv. Catal.* (1964) 91.
- [6] A. Beeri, E. Berman, R. Vishkautsan, Y. Mazur, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 6413.
- [7] Reviews of gas-phase hydrogen atom chemistry: a) W. E. Jones, S. D. Macknight, L. Teng, *Chem. Rev.* 73 (1973) 407; b) H. G. Wagner, J. Wolfrum, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 10 (1971) 604; c) E. W. R. Steacie: *Atomic and Free Radical Reactions*, 2nd Ed., Reinhold, New York (1954).
- [8] T. Kyogoku, T. Watanabe, S. Tsunashima, S. Sato, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 56 (1983) 19; J. A. Cowfer, D. G. Keil, J. V. Michael, C. Yeh, *J. Phys. Chem.* 75 (1971) 1584; E. E. Daby, H. Niki, B. Weinstock, *ibid.* 75 (1971) 1601.
- [9] L. E. Compton, G. D. Beverly, R. M. Martin, *J. Phys. Chem.* 78 (1974) 559; R. Klein, J. R. McNesby, M. D. Scheer, L. J. Schoen, *J. Chem. Phys.* 30 (1959) 58; B. de B. Darwent, R. Roberts, *Discuss. Faraday Soc.* 14 (1953) 55.
- [10] A. H. Turner, R. J. Cvetanović, *Can. J. Chem.* 37 (1959) 1075.
- [11] H. I. Schiff, E. W. R. Steacie, *Can. J. Chem.* 29 (1951) 1.
- [12] J. H. Beynon, J. R. Gilbert: *Application of Transition State Theory to Unimolecular Reactions*, Wiley, New York (1984); W. Fort: *Theory of Unimolecular Reactions*, Academic Press, New York (1973); P. J. Robinson, K. A. Holbrook: *Unimolecular Reactions*, Wiley-Interscience, New York (1972).
- [13] M. S. Gordon, D. G. Truhlar, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 5412.
- [14] B. Bak, J. Rastrup-Andersen, *Acta Chem. Scand.* 16 (1962) 111.
- [15] S. Siegel, G. V. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* 82 (1960) 6082, 6087.
- [16] Surface area 2 m²/g; trace analysis (AA) showed 7 ppm of Ni and 6 ppm of Co.
- [17] M. Auwärter, *New Synth. Meth.* (1975) 43.
- [18] J. P. Nogier, J. L. Bonardet, J. P. Fraissard, in G. M. Pajonk, S. J. Teichner, J. E. Germain (Ed.): *Spillover of Adsorbed Species*, Elsevier, Amsterdam (1983), p. 233; M. Che, B. Canosa, A. R. Gonzalez-Elipe, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1*, 78 (1982) 1043.
- [19] B. J. Finlayson-Pitts, *J. Phys. Chem.* 86 (1982) 3499.
- [20] M. J. D. Low, *J. Catal.* 103 (1987) 496.
- [21] J. P. Boitiaux, J. Cosyns, S. Vasudevan, *Preparation of Catalysts* (1983) 123; G. Caturan, G. Strukul, *J. Catal.* 57 (1979) 516.
- [22] B. J. Wood, H. Wise, *J. Catal.* 5 (1966) 135.
- [23] J. K. A. Clarke, R. Darcy, B. F. Hegarty, E. O'Donoghue, V. Amir-Ebrahimi, J. J. Rooney, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1986) 425.

Synthesis and NMR Spectral Data of some Esters Related to the Side Chains in Pluramycin Type Antibiotics**

Heinz Nadig and Urs Séquin*

Abstract: Simple methyl esters can serve as suitable model compounds in the structural elucidation of the side chains in pluramycin type antibiotics. The ¹H-NMR spectra of the model esters are in good agreement with those of the side chains of the corresponding antibiotics with respect to both, chemical shifts and coupling patterns, the former being consistently at lower fields for the natural products.

Antibiotics of the pluramycin type, such as kidamycin (**1a**), hedamycin (**6a**), and the like, are highly substituted 4*H*-anthra[1,2-*b*]pyran-4,7,12-triones. They differ primarily in the constitution of the side chain at C(2)^[1]. Quite often, only very small amounts (less than 1 mg) of these sub-

stances can be isolated. Thus, ¹³C-NMR spectra can normally not be taken, nor is chemical degradation or derivatization possible. Therefore, their constitutions are mostly determined by extensive ¹H-NMR spectroscopy. Modern NMR techniques such as the Fourier transform difference spectra method^[2,3] or two-dimensional spectroscopy have helped a great deal in the detection and assignment of the signals of the side chain protons^[4,5], which are quite often buried under other resonances.

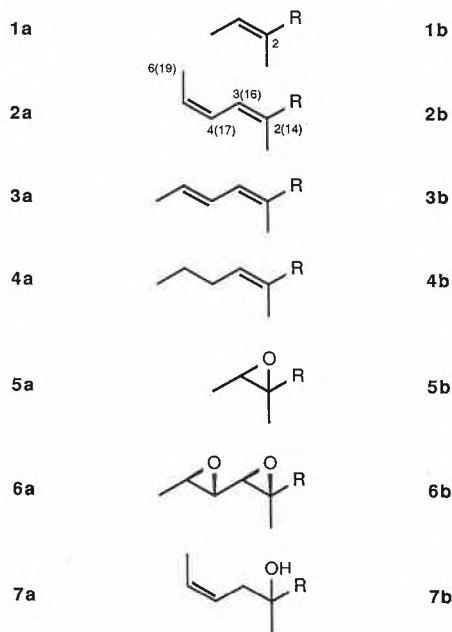
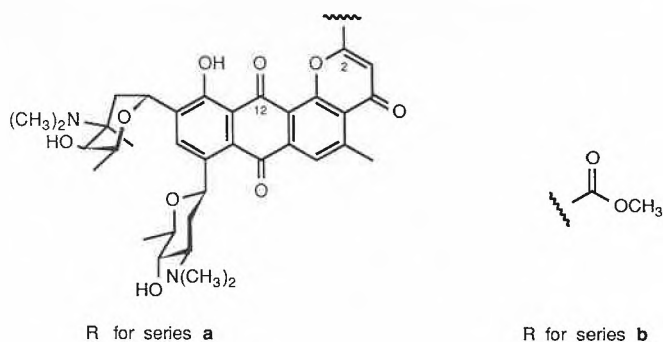
Earlier studies from our laboratory showed that simple methyl esters related to the side chains of the pluramycin antibiotics can serve as valuable model com-

pounds helping the structural elucidation of new pluramycin-like natural products^[6]. The diepoxy ester **6b**, e. g., was used for the assignment of the relative configurations in the side chain of hedamycin (**6a**)^[7]. We now wish to present a compilation and discussion of the spectral differences between the pluramycin antibiotics **1a**–**7a** and the corresponding methyl esters **1b**–**7b**. The conclusions from this compilation should facilitate the structural elucidation of any new pluramycin antibiotics.

All of the model esters are known compounds with the exception of **7b**; however, not all of them were also characterized with an NMR spectrum. The models **3b**, **5b**, and **6b** have been synthesized earlier in our laboratory (cf. experimental part). Ester **2b** had been prepared by *Kim*^[8] some years ago in a palladium-catalyzed reaction. We made the compound in a more conventional way starting with dibromoester **8** (Scheme 1). Treatment with KOH and subsequent reesterification with methanol and sulfuric acid gave the acetylenic ester **10**, which was then hydrogenated over Lindlar catalyst to give **2b**. Whereas *Cason* and *Kalm*^[9] used a bromination-dehydrobromination process to get **4b**, we prepared this ester in analogy to **3b**^[7] in a simple Reformatsky condensation with subsequent dehydration, which however resulted in the formation of some of the isomeric ester having the double bond in the 3-position. Compound **7b** was made starting with 1-bromo-2-butyne (**11**),

*Correspondence: Privatdozent Dr. U. Séquin
Institut für Organische Chemie
Universität Basel
St. Johannis-Ring 19, CH-4056 Basel

**Acknowledgement: Financial support of this work was provided by the Swiss National Science Foundation (grant No 2.629-0.82).



which was condensed with the anion of THP-protected methyl lactate (**12**, THP = tetrahydropyranyl). The resulting acetylenic ester **13** was deprotected with pyridinium *p*-toluenesulfonate (PPTS) and finally hydrogenated over Lindlar catalyst (Scheme 2).

The spectra of the esters **2b–4b** and of **7b** closely resemble those of the corresponding rubiflavins C-1 (**2a**), -C-2 (**3a**), -D (**4a**), and -E (**7a**) with respect to the relative positions of the resonances and to the coupling patterns (see Table 1). This is clearly a corroboration of the constitutions derived recently for the side chains of these antibiotics^[3]. The data compiled in Table 1 show furthermore, that quite constant chemical shift differences are found be-

tween the resonances of the antibiotics and of the corresponding model esters. The resonances of the antibiotics are always at lower fields than those of the esters, which must be due to the magnetic anisotropy effect of the 4*H*-anthra[1,2-*b*]pyran-4,7,12-trione system. The downfield shift is more prominent in pairs of compounds which have a double bond conjugated to the pyrone ring of the antibiotics or to the carbonyl group of the esters, respectively. NOE experiments have shown that the side chain in anthrapyran derivatives of this type tends to be oriented towards the C(12) carbonyl group^[3] and thus lies in the deshielding cone of this group. The deshielding is largest for H-C(16), where the chemical shift difference between anti-

biotic and ester is ca. 0.7–0.9 ppm. In compounds without this α,β -double bond the deshielding is reduced to ca. 0.2–0.4 ppm. In accord with the conformation mentioned for the compounds with the α,β -double bond, the deshielding of the methyl group at C(14) is smaller than in the compounds lacking the double bond. Small but rather constant chemical shift differences are observed for the resonances of the remaining protons (ca. 0.1–0.35 ppm in α,β -unsaturated and ca. 0 to 0.2 ppm in α,β -saturated compounds).

The fact, that the spectral differences between the antibiotic side chains and the model esters are either quite small or rather constant, makes that simple esters are indeed good models for the side chains in pluramycin antibiotics and can help structural determinations in this class of natural products.

Experimental Part

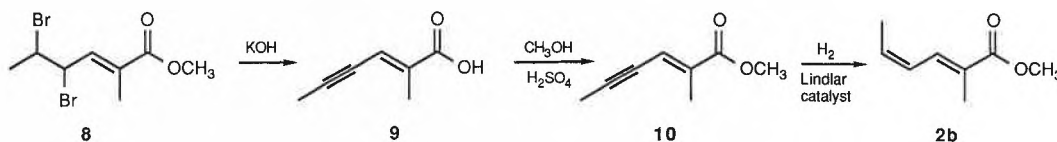
General remarks: Elemental analyses were carried out in the analytical laboratory of the Institut für Organische Chemie (E. Thommen), Universität Basel; NMR spectra were measured on a Bruker WH 90 at 90 MHz for ¹H and at 22.63 MHz for ¹³C (K. Aegerter). Mass spectra (EI, 70 eV) were recorded on a AEI MS 30 (Dr. J.-P. Stadelmann, Institut für Physikalische Chemie der Universität Basel) or on a VG 70-250 in our institute. UV spectra were measured on a Beckmann Mod. 25, IR spectra on a Perkin-Elmer 1310. HPLC equipment: Spectra Physics pump and gradient mixer SP 8700, detector SP 8400, Knauer column LiChrosorb RP-18 (7 μ m, 8 \times 250 mm).

Methyl (E)-2-methyl-2-butenolate (1b) was obtained by esterification of tiglic acid (FLUKA) with methanol and sulfuric acid.

(2E)-2-Methylhex-2-en-4-ynoic acid (9): The dibromoester **8**^[7] (5 g, 17 mmol) and KOH (6.5 g, 116 mmol) were suspended in water (70 mL) and refluxed for 5 h. After cooling, the reaction mixture was acidified with conc. HCl and extracted with ether (3 \times 100 mL); the ether was removed in vacuo to yield **9** as a yellow solid (1.13 g, 58%). The raw-product was purified by sublimation to give **9** as a white solid (*m.p.* 120–123°C after crystallization from hexane). – UV (EtOH): 255 (16270). – IR (KBr): 3400–2500, 2220, 1690, 1625, 1420, 1280, 1180, 1160, 990, 670. – ¹H-NMR (CDCl₃): 12.40 (s, 1H, COOH), 6.72 (m, 1H, H-C(3)), 2.07 (d, *J* = 2.5 Hz, 3H, H₃-C(6)), 2.03 (d, *J* = 0.7 Hz, 3H, H₃-C(7)). – ¹³C-NMR (CDCl₃): 173.1 (s, C(1)), 137.1 (s, C(2)), 122.9 (d, C(3)), 100.7 and 76.8 (2s, C(4) and C(5)), 14.6 (q, C(7)), 4.8 (q, C(6)). – MS: 124 (*M*⁺, 100), 107 (6.0), 96 (35), 95 (40), 81 (17), 79 (25), 78 (29), 77 (82), 53 (34), 51 (47), 43 (28), 39 (35).

Methyl (2E)-2-methylhex-2-en-4-ynoate (10): The acid **9** (3.8 g, 31 mmol), methanol (5 mL, 125 mmol) and a few drops of conc. H₂SO₄ were refluxed in CCl₄ (15 mL) for 8 h. After cooling, water (50 mL) was added and the solution extracted with CH₂Cl₂ (2 \times 50 mL). The organic layers were washed with 10% aq. NaHCO₃ (2 \times 100 mL) and sat. aq. NaCl (100 mL),

Scheme 1



Scheme 2

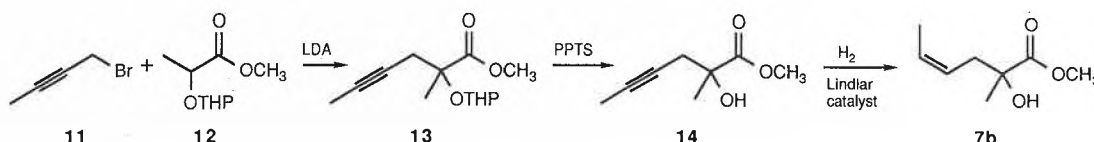


Table 1. Comparison of the ¹H-NMR Spectra of some Pluramycin Type Antibiotics with those of the Corresponding Esters^{a)}.

Antibiotics: Methyl esters:	CH ₃ -C(14) CH ₃ -C(2)	H-C(16) H-C(3)	H-C(17) H-C(4)	H-C(18) H-C(5)	H-C(19) H-C(6)	CH ₃ O	Ref.
Kidamycin (1a)	2.00 s	7.49 br q (7)	2.04 d (7)				[14]
1b	1.82 s	6.82 br q (7.5)	1.76 d (7)			3.72 s	
Δδ ^{b)}	+0.18	+0.67	+0.28				
Rubiflavin C-1 (2a)	2.08 s	8.39 br d (11.5)	6.54 tq (11/2)	6.10 dq (10.5/7)	2.19		[3]
2b	1.92 br s	7.53 dq (11.6/1.3)	6.32 ddq (11.5/10.8/1.4)	5.90 dq (10.6/7)	1.88 br d (8)	3.76 s	
Δδ	+0.16	+0.86	+0.22	+0.20	+0.31		
Rubiflavin C-2 (3a)	2.09 s	7.94 br d (11.5)	6.59 m (11.5/15)	6.39 m (15/7)	2.00 br d (7)		[3]
3b	1.89 s	7.11 dq (10.9/1.5)	6.37 dd (10.9/16)	6.03 dq (16/6.2)	1.86 d (6.2)	3.69 s	[7]
Δδ	+0.20	+0.83	+0.22	+0.36	+0.14		
Rubiflavin D (4a)	2.01 s	7.46 br t (7.5)	2.38 m (7.5)	1.65 m (7.5)	1.08 t (7.5)		[3]
4b	1.87 d (1.5)	6.77 tq (7.3/1.8)	2.20 q (7.2)	1.50 m (7)	0.97 t (7.3)	3.75 s	
Δδ	+0.14	+0.69	+0.18	+0.15	+0.11		
Epoxykidamycin (5a)	1.83 s	3.46 q	1.54 d				[5]
5b	1.46 s	3.26 q (5.5)	1.32 d (5.6)			3.69 s	
Δδ	+0.37	+0.20	+0.22				
Hedamycin (6a)	1.96 s	3.32 d (6)	2.89 dd (4.7/2.1)	3.11 dq (2.2/5)	1.44 d (5.3)		[14]
6b	1.65 s	3.10 d (5.3)	2.69 dd (5.3/2.3)	3.01 dq (2.3/5.3)	1.37 d (5.3)	3.75 s	[7]
Δδ	+0.31	+0.22	+0.20	+0.10	+0.07		
Rubiflavin E (7a)	1.70 s	2.84 m (14)	5.38 m (10.8/14)	5.74 m (10.8/6.8)	1.65 d (6.8)		[3]
7b	1.42 s	2.47 m	5.37 dtq (11/6.8/1.5) ^{c)}	5.67 dtq (11/6/1.1) ^{c)}	1.62 br d (6)	3.76 s	
Δδ	+0.28	+0.37	+0.01	+0.07	+0.03		

^{a)} Chemical shifts in ppm downfield from TMS. In parentheses: coupling constants in Hz. Solvent: CDCl₃.

^{b)} Δδ = δ_{Antibiotic} - δ_{Ester}.

^{c)} Coupling constants determined from decoupling experiments.

then dried (Na₂SO₄). After removal of the solvent, the raw-product was distilled in vacuo to give 1.77 g of **10** (41%, *b.p.* 80–83°C/16 mbar). – UV (EtOH): 258 (14600). – IR (Film): 2950, 2920, 2210, 1710, 1610, 1430, 1355, 1260, 1120, 740. – ¹H-NMR (CDCl₃): 6.57 (m, 1H, H-C(3)), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 2.07 (s and d, 6H, H₃-C(6) and H₃-C(7)). – ¹³C-NMR (CDCl₃): 167.8 (s, C(1)), 137.7 (s, C(2)), 120.6 (d, C(3)), 99.2 and 76.8 (2s, C(4) and C(5)), 51.9 (q, OCH₃), 15.0 (q, C(7)), 4.7 (q, C(6)). – MS: 138 (M⁺, 82), 123 (18), 110 (29), 107 (55), 95 (16), 79 (60), 77 (100), 74 (24), 67 (15), 59 (38), 51 (28), 44 (45).

Methyl (2E, 4Z)-2-methyl-2,4-hexadienoate (2b): The ester **10** (300 mg, 2.2 mmol) was dissolved in hexane (10 mL), Lindlar catalyst (50 mg) was added, and the solution shaken at room-temperature under an atmosphere of H₂. After 3 h, the addition of H₂ was complete; the catalyst was filtered off and the solvent was removed in vacuo to give 293 mg of **2b** (96%, *b.p.* 65–70°C/16 mbar). – UV (EtOH): 266 (22000). – IR (Film): 2950, 1710, 1440, 1270, 1250, 1100, 720. – ¹H-NMR (CDCl₃): see Table 1. – ¹³C-NMR (CDCl₃): 169.1 (s, C(1)), 126.8 (s, C(2)), 133.9 and 132.8 and 124.9 (3s, C(3) and C(4) and C(5)), 51.7 (q, OCH₃), 13.8 (q, C(6)), 12.4 (q, C(7)). – MS: 140 (M⁺, 53), 125 (100), 109 (41), 97 (25), 95 (26), 91 (25), 81 (76), 79 (69).

Methyl (2E, 4E)-2-methyl-2,4-hexadienoate (3b) was prepared as described^[7].

Methyl (2E)-2-methyl-2-hexenoate (4b): Zinc (50 g, 0.76 mol) was activated with 2N HCl for 5 min, then washed with water, acetone and toluene. It was then suspended in dry toluene (250 mL). A mixture of butanal (46 g, 0.64 mol) and methyl 2-bromopropionate (96 g, 0.57 mol) was added dropwise. After addition of ca. ¼ of the mixture and gentle heating, the reaction started. Addition was carried on at a rate to maintain boiling. The reaction mixture was refluxed for additional 30 min and then cooled with ice. After addition of 2N H₂SO₄ (250 mL) the mixture was stirred for 30 min. The two phases were separated and the organic layer was washed with 2N H₂SO₄ (200 mL), 10% aq. KHCO₃ (200 mL), and water (2 × 200 mL), then dried (Na₂SO₄). The solvent was removed in vacuo to give 60.5 g (66%) of crude methyl 3-hydroxy-2-methyl-hexanoate as a yellow oil.

19 g (0.12 mol) of the raw product and 20 g of P₂O₅ (adsorbed on an inert support, Fluka Nr. 79610) in toluene (125 mL) were refluxed for 90 min. After cooling, the pH was adjusted to 8 with 2N NaOH. The two phases were separated, the organic layer washed with 10% aq. KHCO₃ (100 mL), sat. aq. NaCl (100 mL), and water (100 mL), then dried (Na₂SO₄). The solvent was removed in vacuo and the raw-product distilled to give 3 g of a 1:2-mixture (according to GC) of **4b** and methyl (3E)-2-methyl-3-hexenoate (18%, *b.p.* 70–76°C/15 mbar).

A sample of this mixture was separated by HPLC on a Knauer RP-18-column with CH₃OH/water (8:2) as solvent. The products were isolated from the eluates by addition of aq. NaCl and extraction with CH₂Cl₂. In this way, 120 mg of **4b** and 86 mg of its isomer could be isolated. Data of **4b**: ¹H-NMR (CDCl₃): see Table 1. – ¹³C-NMR (CDCl₃): 168.7 (C(1)), 142.4 (C(3)), 127.8 (C(2)), 51.6 (OCH₃), 30.8 (C(4)), 22.0 (C(5)), 13.8 (C(6)), 12.3 (C(7)). – MS: 142 (M⁺, 17), 127 (11), 111 (17), 101 (19), 55 (87), 43 (100).

Data of **methyl (3E)-2-methyl-3-hexenoate** (cf.^[10]): ¹H-NMR (CDCl₃): 5.45 (m, 2H, H-C(4) and H-C(5)), 3.70 (s, OCH₃), 3.12 (m, 1H, H-C(2)), 2.03 (m, 2H, H₂-C(5)), 1.28 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H₃-C(7)), 1.02 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H₃-C(6)). – ¹³C-NMR (CDCl₃): 175.5 (C(1)), 133.8 (C(3)), 128.0 (C(4)), 51.7 (OCH₃), 42.8 (C(2)), 25.5 (C(5)), 17.5 (C(7)), 13.5 (C(6)). – MS: 142 (M⁺, 4.0), 127 (3.7), 113 (1.8), 111 (2.2), 88 (22), 83 (36), 82 (15), 67 (19), 55 (100), 41 (59).

Methyl (2RS, 3SR)-2,3-epoxy-2-methylbutanoate (5b) was prepared as described^[11].

Methyl (2RS, 3SR, 4RS, 5RS)-2,3,4,5-diepoxy-2-methylhexanoate (6b) was prepared as described^[7].

Methyl 2-hydroxy-2-methyl-4-hexynoate (14): To a solution of diisopropylamine (2.8 mL, 20 mmol) in tetrahydrofuran (THF, 5 mL), BuLi (8.2 mL of a 1.6 M solution in hexane) was added at 0°C. After stirring for 10 min, the solution was cooled to –70°C. A solution of THP-protected methyl lactate (**12**, 2.39 g, 12.7 mmol, prepared in analogy to^[12]) in 10 mL of hexane/THF (1:1) was added dropwise and the resulting mixture stirred for 30 min at –70°C and for another 30 min at 0°C. Then the reaction mixture was cooled again to –70°C and 1-bromo-2-butyne (**11**, 1.7 g, 12.7 mmol, prepared according to^[13] from 2-butyne-1-ol obtained from EGA-Chemie) in 10 mL of hexane/THF (1:1) was added dropwise. The solution was stirred for 3 h, during which the temperature slowly rose to room temperature. Then the reaction was quenched with 0.5 N HCl (50 mL) and the product extracted with ether (2 × 50 mL). The combined etheral layers were washed with 10% aq. KHCO₃ (50 mL) and sat. aq. NaCl (2 × 50 mL), dried (Na₂SO₄), and evaporated to give the THP-protected ester **13** (2.84 g, 93%) as a yellow oil. The raw product was purified by column chromatography (silica gel, CH₂Cl₂/0–10% CH₃OH), yielding 1.7 g of nearly pure product.

Removal of the protecting group was effected by dissolving **13** (830 mg, 3.5 mmol) and PPTS (80 mg, 0.3 mmol) in EtOH (20 mL) and stirring for 6 h. Then 10% aq. KHCO₃ (20 mL) was added and the product extracted with ether (3 × 20 mL). The etheral layers were washed with sat. aq. NaCl (2 × 20 mL), dried (Na₂SO₄), and evaporated. Purification on a silica gel column with CH₂Cl₂ as eluent gave pure **14** (120 mg). – UV (EtOH): 229 (87). – IR (Film): 3500, 3000, 2960,

2920, 2230, 1740, 1450, 1370, 1280, 1220, 1120. – ¹H-NMR (CDCl₃): 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.43 (br. s, 1H, OH), 2.56 (q, *J* = 2.6 Hz, 2H, H₂-C(3)), 1.78 (t, *J* = 2.6 Hz, 3H, H₃-C(6)), 1.45 (s, 3H, H₃-C(7)). – ¹³C-NMR (CDCl₃): 175.9 (s, C(1)), 79.0 (s, C(4)*), 74.1 (s, C(2)), 73.6 (s, C(5)*), 52.6 (q, OCH₃), 31.5 (t, C(3)), 28.4 (q, C(7)), 3.3 (q, C(6)). – MS: 156 (M⁺, 25), 139 (5), 124 (8), 103 (35), 97 (35), 85 (6), 75 (5), 69 (4), 59 (4), 54 (14), 43 (100).

Methyl (4Z)-2-hydroxy-2-methyl-4-hexenoate (7b): The ester **14** (120 mg) was dissolved in ethyl acetate (10 mL), and Lindlar catalyst (100 mg) was added. The solution was shaken at room temperature under an atmosphere of H₂ for 90 min. Then the catalyst was removed by filtration and the solvent evaporated to give **7b** (100 mg, 82%). – UV (EtOH): 227 (115). – IR (Film): 3500, 3030, 2980, 2960, 1740, 1450, 1380, 1260, 1220, 1160, 1140, 1080, 990, 760. – ¹H-NMR (CDCl₃): see Table 1. – ¹³C-NMR (CDCl₃): 177.2 (s, C(1)), 127.9 (d, C(4)*), 123.9 (d, C(5)*), 74.9 (s, C(2)), 52.5 (q, OCH₃), 37.9 (t, C(3)), 25.5 (q, C(7)), 12.9 (q, C(6)). – MS: 158 (M⁺), 141, 140, 125, 115, 109, 104, 103, 101, 100, 99, 89, 85, 83, 81, 75, 57, 43, 41, 39.

Received: June 30, 1987 [FC 114]

- [1] U. Séquin, *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* 50 (1986) 57.
- [2] G. Massiot, S.K. Kan, P. Gönord, C. Duret, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975) 3277.
- [3] H. Nadig, U. Séquin, *Helv. Chim. Acta* 70 (1987) 1217.
- [4] S.K. Gonda, K.M. Byrne, P.K. Herber, Y. Tondeur, D. Liberato, B.D. Hilton, *J. Antibiot.* 37 (1984) 1344.
- [5] K.M. Byrne, S.K. Gonda, B.D. Hilton, *J. Antibiot.* 38 (1985) 1040.
- [6] U. Séquin, M. Ceroni, *Helv. Chim. Acta* 61 (1978) 2241.
- [7] M. Ceroni, U. Séquin, *Helv. Chim. Acta* 65 (1982) 302.
- [8] J.I. Kim, *Taehan Hwahakoe Chi* 27 (1983) 441 [cf. *Chem. Abstr.* 100 (1984) 156199r].
- [9] J. Cason, M.J. Kalm, *J. Org. Chem.* 19 (1954) 1947.
- [10] P.E. Pfeffer, L.S. Silbert, *J. Org. Chem.* 36 (1971) 3290.
- [11] U. Séquin, *Tetrahedron Lett.* 20 (1979) 1833.
- [12] M. Miyashita, A. Yoshikoshi, P.A. Grieco, *J. Org. Chem.* 42 (1977) 3772.
- [13] P.J. Ashworth, G.H. Whitham, M.C. Whiting, *J. Chem. Soc.* (1957) 4633.
- [14] U. Séquin, *Tetrahedron* 34 (1978) 761.

COLUMNA ANALYTICA

In dieser Kolumne schreibt
Prof. Dr. H. M. Widmer
Analytische Forschung und Koordination
Ciba-Geigy AG, FO 3.2
CH-4002 Basel

regelmässig eigene Meinungsartikel oder lädt Gäste ein, allgemein interessierende Angelegenheiten der modernen Analytik zu kommentieren. Einwendungen aus dem Leserpublikum sind nicht unerwünscht (Adresse: siehe oben) und werden in angemessener Weise berücksichtigt.

In der Umweltanalytik und Arbeitshygiene sind verschiedentlich chromatographische Systeme als Überwachungsanalytoren (Monitoren) mit Erfolg eingesetzt worden. Bereits 1978 hat Georges Grass (Ciba-Geigy AG, Basel) einen mobilen, automatisierten gaschromatographischen Monitor entwickelt, den man als *totales integriertes Analysensystem* bezeichnen kann. Es umfasste in einer einzigen Kombination nicht nur sämtliche Schritte einer Analyse wie: Probenahme, Proben-transport, Probenaufbereitung (Anreicherung von Spurensubstanzen), Stofftrennung (Gaschromatographie), Stoffnachweis (Detektion) und Datenverarbeitung, sondern auch eine in das System integrierte Eichung. Dieser Gasmonitor konnte selbsttätig und unüberwacht Zehntausende von Einzelanalysen vornehmen und aufzeichnen, bei einer für die damalige Zeit doch beachtlichen Probenfrequenz von rund einem Dutzend Analysen pro Stunde samt Kalibrierung/Eichung. Hinzu kam der Vorteil, dass diese Monitoren an Ort

Analytik in fließenden Systemen (2)

und Stelle, eben als Überwachungssysteme, eingesetzt werden konnten.

Das Funktionsprinzip eines solchen gaschromatographischen Monitors ist in Fig. 1 dargestellt. Wird bei der Probenahme ein auf der Gasdiffusion basierender «Schnüffler» vorgeschaltet, so können mit diesem Automat auch flüchtige Substanzen aus flüssigen Medien (z. B. Abwasser-Monitor) erfasst werden. Der zentrale Gaschromatograph, durch Schlauchleitungen mit örtlich verschiedenen Probennahmesonden in bis zu hundert Metern Distanz verbunden, ermöglicht sogar die kontinuierliche Überwachung eines ganzen Raumes oder Geländes. In Fig. 2 sind die Resultate eines derartigen Vierstellen-Automats aufgezeichnet; die überwachte Substanz war Dimethylsulfat. Dieses Beispiel demonstriert die Reproduzierbarkeit der einzelnen Messwerte, die sich durch die Abwesenheit eines «Memory Effects» auszeichnen.

Voraussetzungen für ein so flexibles Analysensystem waren einerseits die Möglichkeiten zur Schaffung von *instrumentellen Modulen*, die analytische Teilschritte ausführten und miteinander gekoppelt werden konnten, und andererseits die mobilen Phasen, in denen die Analysenschritte ausgeführt wurden. Es handelte sich somit um eine Form der *Analytik in fließenden Systemen*.

Diese auf der Grundlage der Gaschromatographie (GC) entwickelten Monitoren waren natürlich auch für die Prozessüberwachung und Prozesssteuerung interessant, doch verhinderte das Handicap der GC, nur flüchtige Substanzen erfassen zu können, eine breite Anwendung in der industriellen Spezialitätenchemie, wo die zu analysierenden Stoffe oder Formulierungen überwiegend polarer Natur sind oder ein relativ grosses Molekulargewicht haben.

Es ist daher naheliegend, die Prinzipien der Gasmonitoren, nämlich den modularen Aufbau und das fließende Analysensystem, auf eine mobile, kondensierte (flüssige oder überkritische) Phase zu übertragen, um so industriell bedeutungsvolle Analysensysteme zu schaffen. Bei einem solchen Vorgehen erkennt man bald, dass die Flüssigchromatographie (HPLC) als modulare Einheit keine entscheidende Rolle spielt, da sie zeitaufwendig ist und in vielen Fällen durch andere effiziente Trennmethode (Extraktion, Gasdiffusion) sowie durch selektive nasschemische Reaktionen in einem Manifold und spe-

zielle Detektoren ersetzt werden kann. Das Resultat ist ein «Flow Injection Analysis» (FIA)-System, das für industrielle Überwachungsaufgaben, also als *FIA-Monitor* eingesetzt wird. Das Potential eines solchen Analysensystems und seine Anwendungsbreite sind gross. In Form eines analytischen Online-Interfaces zwischen chemischem Messgut und Steuerinstrument kann es leicht in ein übergeordnetes prozessmesstechnisches System integriert werden.

In der Tat hat die FIA in der chemischen Industrie hier und dort bereits Fuss gefasst, und ihr Einsatz hat sich bei analytischen Untersuchungen von pharmazeutischen (z. B. Tabletten, Auflösegeschwindigkeit) und agrochemischen Produkten sowie von Pflanzenmaterialien (Rückstandsanalytik) bewährt. In diesem Zu-

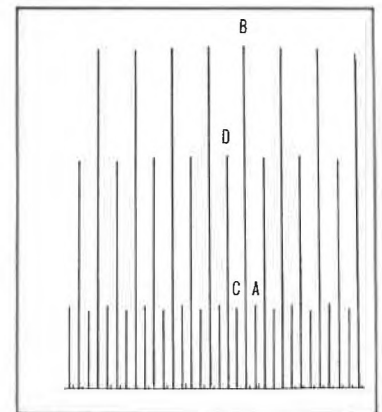


Fig. 2. Signale eines Dimethylsulfat-Monitors (Vierstellen-Automat). Die aufgezeichneten chromatographischen Peaks A, B, C und D stammen von örtlich verschiedenen Probenahmestellen.

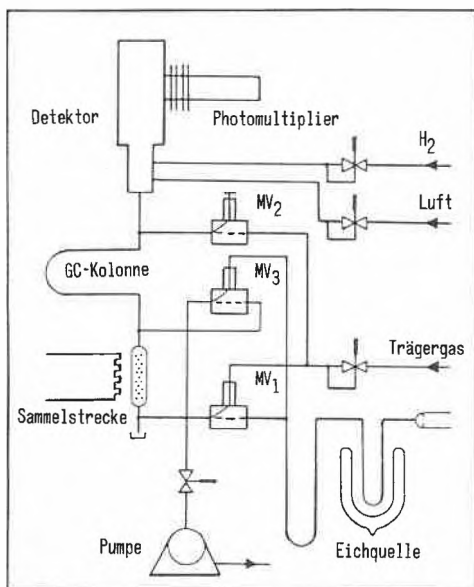


Fig. 1. Funktionsschema eines gaschromatographischen Monitors.

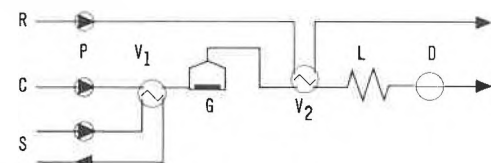


Fig. 3. Monitor zur Überwachung eines Syntheseschritts (Azo-Kupplung) bei der Herstellung von Farbstoffen. R: Reagentstrom mit Diazoniumsalz; C: wässriger Carrierstrom mit Puffer; S: Probestrom aus «Bypass» (bzw. Reaktionskessel); P: Pumpe; V₁: Probeneinspritzventil; V₂: Reagenteinspritzventil; G: Mischkammer, ausgerüstet mit Magnetrührer; L: Reaktionsstrecke; D: Durchflussphotometer.

sammenhang möchte ich auf eine von der Firma Tecator AB zusammengestellte Bibliographie aufmerksam machen, in der die frühe FIA-Literatur bis 1983 erfasst (400 Zitate) und die somit eine gute Orientierungshilfe ist. Die Anwendungsgebiete sind aber nicht Gegenstand unserer heutigen Betrachtung; vielmehr stehen im Blickpunkt die prozesstechnischen Vorteile der FIA, obwohl es auf dem Markt noch keinen betriebstauglichen, sprich exakteren FIA-Monitor gibt.

Charakteristisch für die Prozesse der chemischen Industrie ist, dass die Umsetzungen, die es zu überwachen gilt, in den verschiedensten Medien ablaufen, und es dafür eine einheitliche Analytik im klassischen Sinne nicht gibt. Je länger je mehr werden in der chemischen Industrie Verfahren zur Herstellung von Produkten gleichbleibender Qualität bei optimaler Ausbeute verlangt, was eine kontinuierliche Kontrolle im Prozess, also eine Online-Analytik voraussetzt. Zudem muss eine solche Überwachungstechnologie einen sehr grossen dynamischen Bereich in den Griff bekommen, wie ihn kaum eine klassische Analysenmethode bewältigen kann, da es doch darauf ankommt, Substanzen zu erfassen, die in zuweilen heterogenen Reaktionssystemen sowohl in hohen Konzentrationen (Ausbeuteüberwachung) als auch in Spuren (Indikation für Abweichungen von der Norm) vorliegen können. In der klassischen Analytik erforderten solche Problemstellungen langwierige Probevorbereitungen, die nur im analytischen Laboratorium durchgeführt werden konnten. Es wurde schon darauf hingewiesen (vgl. *Chimia* 41 (1987) 202), dass die FIA wegen der Möglichkeit zur wiederholbar präzisen hydrodynamischen Verdünnung diese Schwierigkeiten elegant zu überwinden vermag und sich daher für die chemische – im Gegensatz zur physikalischen (z. B. Temperatur- oder Druckmessung) – Online-Prozessüberwachung anbietet.

Ohne auf Details der Produktionsanlage einzugehen, sei an einem Beispiel das Potential des im Betrieb eingesetzten FIA-Monitors erörtert. Der Einfachheit halber wählen wir eine Azo-Kupplung, bei der ein Farbstoff entsteht. Im Reaktionskessel wird zu einer wässrigen «Buchstabensäure» kontinuierlich ein Diazoniumsalz gegeben. Nach kurzer Reaktionszeit bildet sich der Farbstoff, der photometrisch im sichtbaren Bereich des Spektrums nachgewiesen werden kann.

Den Aufbau des FIA-Monitors zeigt Fig. 3. Im analytischen System läuft die gleiche chemische Umsetzung ab wie im Kessel. Die Reaktionslösung wird ständig mit hoher Geschwindigkeit aus dem Kessel im «Bypass» zum FIA-Monitor gepumpt und dort in Intervallen von 150 Sekunden in den Analysator eingespritzt, mit der Pufferlösung in einer Mischkammer rasch vermischt und dann ausgewaschen, wobei eine exponentielle Verdünnung erreicht wird (Verdünnungsgradient). Zu dieser sich exponentiell verdünnenden Lösung

(Probengradient) wird nun nach der Methode der «Reversed FIA» die Reagenslösung (Diazoniumsalz) eingespritzt (durch das Ventil V_2) und zwar im Punkt, wo der Verdünnungskoeffizient den Wert von ca. 3000 erreicht. Die unverbrauchte «Buchstabensäure» bildet somit zusätzlichen Azofarbstoff, was im Durchflussphotometer als ein dem abklingenden Gradienten-

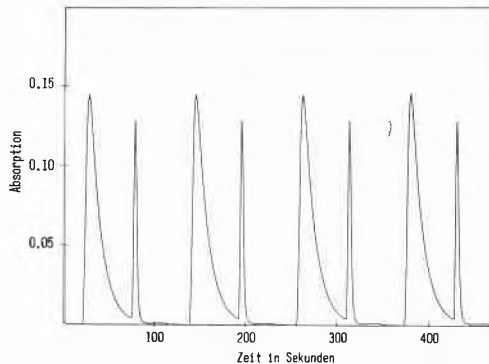


Fig. 4. Resultat von vier Reagens-Injektionen (reversed flow injection) in den Gradienten der Probe bei einem Verdünnungskoeffizienten von ca. 3000.

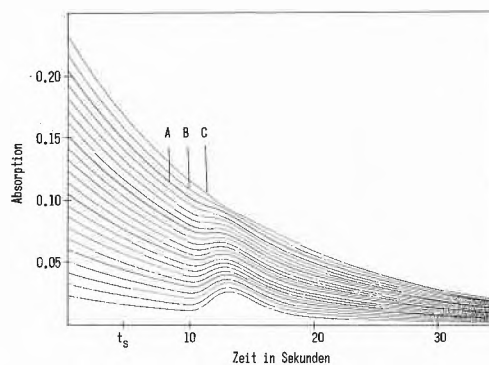


Fig. 5. Resultat einer Reaktionsüberwachung mit Einzelanalysen im Intervall von $2\frac{1}{2}$ Minuten. Kurvenschar A: Verhalten vor Reaktionsendpunkt; Kurve B: Verhalten am Reaktionsendpunkt; Kurve C: Verhalten nach Erreichen des Reaktionsendpunkts.

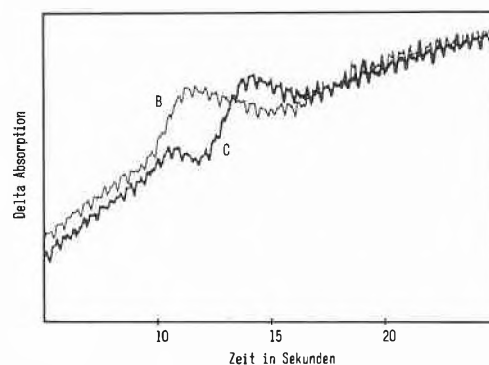


Fig. 6. Erste Ableitung der Kurvenfunktionen von B und C (vgl. Fig. 5).

signal aufsitzender Peak (Additionsanalyse) registriert wird. In Fig. 4 sind die Signale für vier aufeinanderfolgende Reagens-Injektionen in den Probengradienten wiedergegeben. Sie bestätigen eindrücklich die prozesstechnisch erforderliche Wiederholbarkeit. Während des sich über längere Zeit erstreckenden Verfahrens steigt die Hintergrund-Absorption entsprechend der Mehrbildung des Produkts im Kessel an, und man beobachtet die in Fig. 5 gezeigte Kurvenschar, wobei wie erwartet die Höhe oder Fläche des aufsitzenen Peaks mit jeder weiteren Analysenprobe abnimmt und der Reaktionsendpunkt (Kurve B) erreicht wird. Die Kurven A kennzeichnen die Situation vor und Kurve C die nach dem Reaktionsendpunkt. Bezeichnenderweise führen die verschiedenen Kurven zu mathematisch unterscheidbaren ersten Ableitungen (siehe Fig. 6), so dass diese von einem Computer laufend erfasst, verarbeitet und zur Steuerung des Prozesses (Prozessleitsystem) verwendet werden können.

Das Beispiel macht die Betriebstauglichkeit der FIA deutlich. Wenn die Entwicklung und Vermarktung zweckmässiger Geräte zügig weitergehen, sind dieser Technologie kaum mehr Grenzen gesetzt. Auf analoge Weise lässt sich zeigen, dass die FIA in Kombination mit Biosensoren (z. B. Glucose-Sensor) und ionenselektiven Elektroden besonders gut für die Überwachung von Fermentationsbrühen geeignet ist.

In allen diesen Anwendungen tritt ein wichtiges analytisches Merkmal zutage: Aufgrund der redundanten Messung von chemischen Parametern (z. B. Konzentration) kann bereits nach wenigen Messungen durch Extrapolation eine prospektive Aussage über ein chemisches System gemacht werden. Somit erhält die industrielle Analytik schlechthin einen gewaltigen Auftrieb, denn bis vor wenigen Jahren konnte ja die Analytik nur für retrospektive Aussagen benutzt werden. Ihre Möglichkeiten beschränkten sich in der Industrie zumeist auf die Qualitätskontrolle am Endprodukt. Mit den neuen Möglichkeiten kommen wir aber zu den Informationen über ein chemisches System, die wir zur Steuerung eines Prozesses benötigen. Die FIA ist eine analytische Methode, die sich aus dieser Sicht geradezu in idealer Weise in ein Prozessleitsystem integrieren lässt. Die FIA ist in der Prozessmesstechnik nicht mehr Verheissung, sondern Wirklichkeit geworden; ihre Möglichkeiten werden sogar anwachsen, wenn die Technik weiter entwickelt wird. An der Forschungsfront beschäftigt man sich schon mit der Miniaturisierung der FIA.

Es ist daher zu hoffen, dass die Gerätehersteller die grosse Chance wahrnehmen und dem industriellen Verfahrensentwickler und Produktionsmanager das Hilfsmittel in die Hände legen, auf das diese seit langem gewartet haben.

Gene Technology: a Challenge for a Chemist**

Willi Bannwarth*

Some years ago the chemical synthesis of DNA fragments was a rather time-consuming and extremely difficult matter performed by a few specialists consuming a great number of PhD thesis and post-doctoral fellows. The goals were not always clear since one did not know in early days for what the synthetic DNA fragments could be applied. With the emergence of gene technology, this has changed drastically. DNA fragments were needed for various techniques in this new area. This has stimulated the development of new chemical ways, new approaches and devices for their synthesis. In turn the easy accessibility has created new applications of synthetic DNA fragments. In this respect chemists have had a great influence on the rapid development of gene technology. – The great number of publications still dealing with DNA chemistry shows that chemists have not yet lost their interest. Future challenges like reliable RNA synthesis on solid support or DNA probe techniques will ensure that chemists will also have a further impact in gene technology.

1. Introduction

The traditional synthesis of DNA fragments by solution chemistry has been totally replaced by synthesis on a solid support. Furthermore, the synthesis involving P^{III} -chemistry has been proved to be much faster and more efficient compared with the P^V -chemistry applied in earlier days of chemical DNA synthesis. The range of improvements can best be judged by the fact that the synthesis of the first gene for the alanyl-specific *t*RNA (106 bases) required twenty men-years^[1] whereas nowadays using the highly developed new methods this takes only a few days.

The whole process of chemical DNA synthesis can be divided into three parts:

- synthesis of building blocks and functionalization of the support;
- stepwise build-up of the desired nucleotide sequence on a solid support;
- deprotection, purification, and isolation of the DNA fragment after synthesis on a solid support.

For the synthesis of the building blocks there exist now very good procedures and good quality building blocks are also commercially available. The stepwise synthesis of the DNA fragment using the building blocks is in most laboratories performed by automatically operating machines. The bottleneck in the whole process of DNA synthesis is the deprotection/purification/isolation procedure. Future developments will therefore concentrate besides a simultaneous synthesis of DNA fragments mainly on automated work up procedures for synthetic DNA fragments.

Synthetic DNA fragments can be used as linkers or adaptors in order to facilitate the insertion of DNA to be cloned into vectors, as primers for enzymatic DNA synthesis and sequencing by the dideoxy method as well as for site-specific mutagenesis. Gene expressions can be modulated by the use of synthetic control units. Whole genes can be assembled with synthetic DNA fragments. Large-scale syntheses lead to milligram amounts of DNA in order to perform physical studies.

A new area of application is the detection of infectious diseases and genetic defects by the help of synthetic DNA fragments.

All the developments in the synthesis of DNA fragments have resulted in the fact, that even fragments composed of more



Willi Bannwarth: Born on April 22, 1947 in Bad Säckingen (Germany). Apprenticeship at Dynamit Nobel AG (1964–1966); Engineering School Isny/Allgäu (1966–1969); Nuclear Research Center Jülich (1969), work on boride particles for high temperature reactors; Hoffmann-La Roche AG, Basel (1969–1970), work on steroid synthesis. Graduate studies in chemistry at the University of Münster (1970–1973), work on anionic 1,3-cycloadditions with Prof. T. Kauffmann (1973–1974); Ph. D. thesis under the supervision of Prof. W. Pfeleiderer (1974–1977) at the University of Konstanz on «Synthese und Eigenschaften von Pteridinnucleotiden». Post-doctoral fellow with Prof. A. Battersby (1977–1978) at the University of Cambridge (UK), work on vitamin B₁₂ precursors. Demonstrator in Inorganic Chemistry at the University of Konstanz (1978–1979). Since 1979 at Hoffmann-La Roche AG, Basel; synthesis of phospholipids, since 1981 nucleotide chemistry.

than 100 bases (100mers) can be synthesized by routine work. Therefore, there does not seem to be any further challenge for a chemist to improve the existing methods.

But there is an increasing demand for modified DNA, e.g. with unnatural bases or functional groups, and thus a new area for a chemist to perform creative synthetic work.

Innovative work is furthermore possible by transferring the knowledge obtained in DNA synthesis to other areas somehow related.

A third field is the development of new «tools» or approaches to be applied in gene technology.

1.1. Chemical Synthesis of DNA Fragments

In principle there exist four different methods for a chemical synthesis of DNA fragments. They are illustrated schematically in Fig. 1 for the formation of a dinucleoside monophosphate.

The *diester method* was the first strategy used for a chemical synthesis of DNA fragments. The condensation between a nucleoside-5'-monophosphate and the 3'-hydroxy function of a further nucleoside leads to the desired dinucleoside monophosphate. In order to get the 5'-3'-internucleotide linkage found in nature all the functions which do not take part in this condensation reaction have to be protected

* Correspondence: Dr. W. Bannwarth
Central Research Units/Bio 15/1
F. Hoffmann-La Roche & Co. Ltd.
Grenzacherstrasse
CH-4002 Basel

** This article is based on a lecture given by the author at various universities in Europe in 1986 (ROCHE LECTURE 1986).

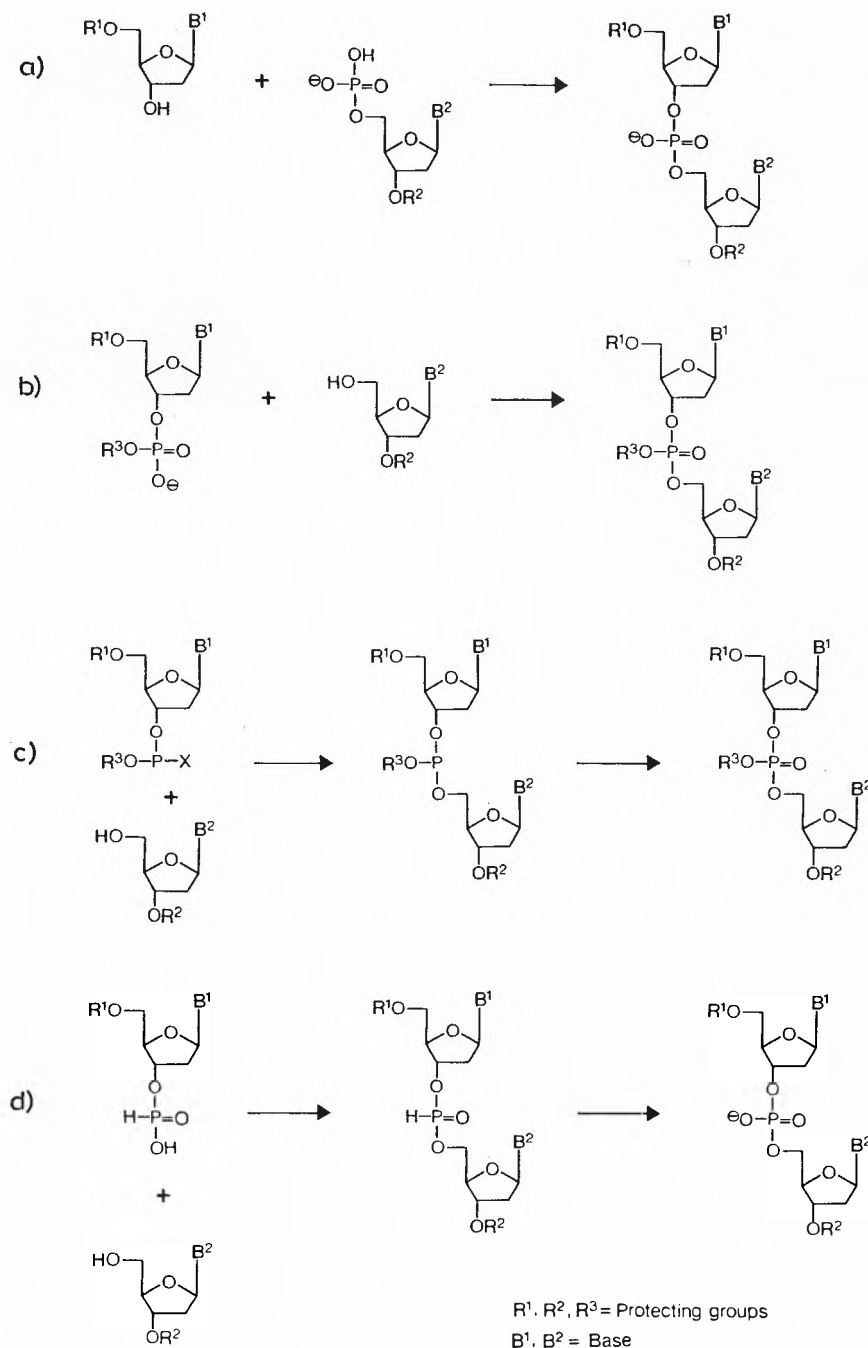


Fig. 1. Methods for chemical DNA synthesis: a) «diester method», b) «triester method», c) «phosphite method», d) «phosphonate method».

in an appropriate way. The method has its limitations in the fact that the product is a phosphodiester and therefore an ionic compound which causes problems during purification on a larger scale. The activation of the 5'-phosphate leads to an activation of already formed internucleotide phosphodiester linkages as well which leads then to a great number of side products. Regardless of these disadvantages Khorana has successfully synthesized the DNA fragments for the construction of the first gene using this approach^[1].

The triester procedure is very similar to the diester procedure except that one condenses a nucleoside-3'-phosphodiester with another nucleoside. The product of this condensation is a phosphotriester. Be-

ing neutral compounds, they can be purified easily on large scale by silica gel chromatography. A disadvantage is the need of an extra protecting group which has to be compatible with all the other protecting groups. On the one hand it should be stable under the conditions used during the synthesis of the DNA fragment and on the other hand it should be possible to cleave off this protecting group selectively and quantitatively after the synthesis. This approach was originally introduced by Letsinger^[2,3].

In the phosphite procedure the internucleotide linkage is performed via P^{III} compounds. Nucleoside-3'-phosphorochloridite intermediates used in the early days of development of this approach by

Letsinger et al.^[4] proved to be too reactive and therefore too difficult to handle in routine synthesis. With the introduction of phosphoramidites by Caruthers^[5,6] this approach became very powerful. In order to transform the phosphite intermediates after the condensation step to the corresponding phosphotriesters an oxidation has to be introduced as an additional step.

The latest development is the phosphonate procedure^[7,8] which is based on an old observation by Todd et al.^[9] showing that phosphonates can be activated by acid chlorides for the formation of an internucleotide linkage. In its speed and the coupling yields the approach is comparable with the phosphite method. It has the advantage that a protecting group at the phosphorus is not necessary. A single oxidation step at the end of the formation of all the internucleotide bonds is sufficient to transform all the phosphite into phosphate functions. A critical point in this procedure is the activation of the phosphonate which has to be performed in situ in order to reach a good coupling performance.

From all these methods the diester method is not in practice anymore. The triester method is still used, especially in Europe, Japan, and Russia, and tremendous efforts are still being made in order to speed up this procedure to the same levels as the other methods^[10,11]. The method of choice at the moment is the phosphite procedure. Whether the phosphonate procedure can keep up with the phosphite method has to be shown in the future.

1.2. Protecting Groups

In order to avoid side reactions during the formation of the internucleotide linkage a whole set of different but compatible protecting groups is necessary. The 5'-hydroxy function is protected as 4,4'-dimethoxytrityl (DMT) ether; this protecting group can be introduced regioselectively into the 5'-position and can be removed under very mild acidic conditions. The 3'-hydroxy function is mainly protected as an ester; this ester group can be attached to a solid support material via a so-called spacer arm and the cleavage is performed under basic conditions. The exocyclic amino groups of the bases adenine, guanine, and cytosine are protected as amides, that are also cleaved under basic conditions after the synthesis of the DNA fragment. All these protecting groups (Fig. 2) were already developed and introduced by Khorana^[1]. They have survived all the changes in DNA chemistry and methodology.

A problem seemed to be the relatively low stability of the glycosidic linkage of *N*-benzoyl protected 2'-deoxyadenosine under acidic conditions. This has caused the development of a whole set of alternative protecting groups in order to stabilize the glycosidic bond thereby reducing

the rate of depurinations during the cleavage of the DMT group in the course of the synthesis of a DNA fragment^[12-14]. The problem can be circumvented as well, by modulating the acidic conditions for the cleavage of the DMT group. When zinc bromide^[15] is used there is virtually no depurination but the rate of cleavage of the DMT group decreases with growing DNA fragment. The acid of choice is dichloroacetic acid which removes the DMT group very rapidly and causes only a minimum of depurination^[16]. Some people claimed the need for an extra protecting group at the O⁶-position of guanine in order to obtain good results in the phosphite procedure^[17]. The problem can be circumvented without protection of the O⁶-position of guanine by applying the synthesis cycle for the addition of building blocks in a modified manner^[18].

In order to get very good results with the triester approach it was claimed that this O⁶-protection of guanine is essential^[19,20]. The protecting group at the phosphorus in the triester procedure is mainly the *o*-chlorophenyl group^[21] whereas in the phosphite procedure either the methyl^[5,6] or the β -cyanoethyl group is being applied^[22]. In the phosphonate procedure there is no need for a phosphorus protecting group which makes the system more flexible. This could be of interest with regard to a decent chemical RNA synthesis.

There were attempts to use the same protecting group for all the functional groups that have to be protected except the 5'-hydroxy function. Since one has to deal with completely different functional groups several steps are necessary in order to achieve a complete deprotection after the synthesis of the DNA fragment. It makes rather sense to use a combination of different protecting groups which can then be cleaved off by a single chemical procedure.

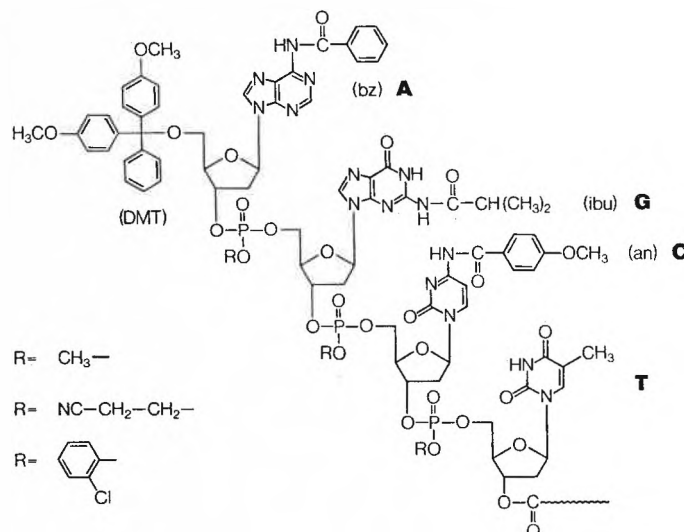


Fig. 2. Commonly used protecting groups in chemical DNA synthesis.

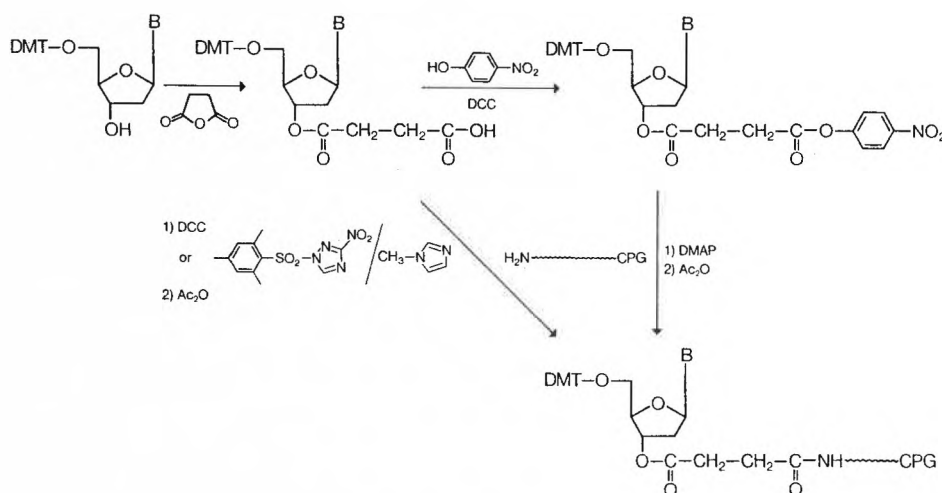


Fig. 3. Functionalization of the controlled pore glass (CPG) support.

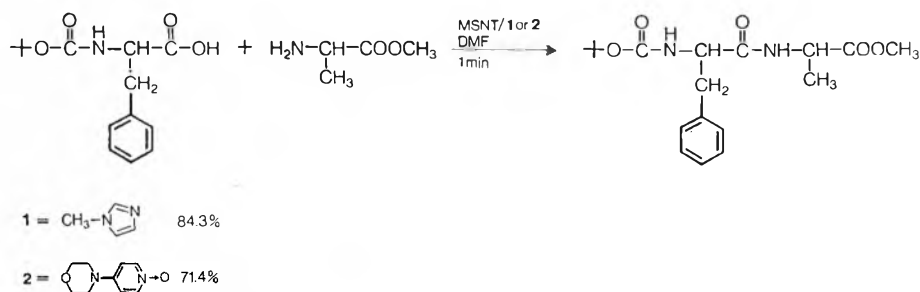


Fig. 4. Formation of the dipeptide Phe-Ala with the help of 1-(2-mesitylenesulfonyl)-3-nitro-1H-1,2,4-triazole (MSNT) and a catalyst.

2. Synthesis on Solid Support

The synthesis of DNA fragments in solution has been almost completely replaced by their synthesis on a solid support. This holds even true for the synthesis of larger amounts of DNA for physical studies. A synthesis on a solid support has the advantage that all the purification steps necessary in solution chemistry can be replaced by simple washing procedures, thus decreasing the time needed to assemble DNA fragments drastically. Moreover, the scale of the synthesis can be kept small thus allowing a large excess of reagents to be used which in turn increases the yields of each step appreciably. Because of the low scale (0.2–1.0 μ mol) the syntheses are still economical, despite the large excess of reagents used. In general, the DNA fragments are synthesized on a solid support in a stepwise fashion starting from the 3' end to the 5' direction.

2.1. Solid Support

As support material mainly polystyrene^[23] and polyamides^[24] have been used for the triester approach whilst silica^[25] was used in the beginning for the phosphite approach. The preferred support material regardless of the strategy is now controlled pore glass (CPG) bearing a long-chain alkylamine function^[16,26].

2.1.1. Functionalization of the support

The nucleoside of the 3' end of the DNA fragment to be synthesized has to be coupled to the solid support. This attachment is performed via a succinyl spacer according to Fig. 3. Unreacted amino functions of the support are capped by acylation.

For the estimation of the degree of load-

ing an aliquot of the derivatized support is treated with acid then producing the orange colored dimethoxytrityl cation which can be measured quantitatively by spectrophotometry at $\lambda = 495$ nm. The average loading obtained is in the range of 2.5–3.0 $\mu\text{mol}/100$ mg CPG support. Lately we found that the coupling between the

3'-succinate and the amino group of the support is more efficiently performed with 1-(2-mesitylenesulfonyl)-3-nitro-1*H*-1,2,4-triazole (MSNT) in the presence of *N*-methylimidazole^[27].

Since this derivatization is based on the formation of an amide bond we have tried this condensation system for the formation

of peptide bonds by synthesizing dipeptides (Fig. 4). The peptide bond is formed very rapidly, and under proper conditions there is virtually no racemization.

2.2. Triester Method

The principle exists in a stepwise building up of the DNA fragment on the solid support (Fig. 5) starting from the 3' end. An excess of building unit is condensed to the 5'-hydroxy function of the nucleoside attached to the solid support using mainly MSNT as condensing agent.

The reaction can be speeded up by the addition of catalyst like *N*-methylimidazole or certain 4-amino-substituted pyridine-*N*-oxides^[28,29], thus leading to relatively short coupling times of less than 10 min. The reaction can be speeded up further by applying phosphodiester building blocks carrying such catalysts linked to the phosphorus protecting group^[11]. A limitation of this approach is the relatively difficult synthetic access to these compounds as well as the more drastic conditions for the removal of this modified protecting group compared to the *o*-chlorophenyl group^[30]. An interesting new alternative is a modified DMT group bearing such a catalytic function^[11].

There exists also the possibility of applying longer building blocks (dimers, trimers) during the building up of the desired DNA fragment.

After the condensation, unreacted hydroxy functions are capped by acylation. Cleavage of the DMT group at the 5'-hydroxy function of the elongated DNA fragment gives then the possibility to add the next building block. During the addition of one building block there is always a repetition of three steps: condensation, capping, and cleavage of the DMT group. This standardization of the process is the basis for the automation of DNA synthesis in so-called «gene machines» working by the triester approach.

2.3. Phosphite Method

The principle (Fig. 6) is very similar to that of the triester procedure. The building blocks are phosphoramidites which can be activated for a reaction with the 5'-hydroxy function with weak acids like tetrazole, *N*-methylanilinium trifluoroacetate (TAMA)^[32] or 5-nitrophenyltetrazole^[33]. Unreacted hydroxy functions are capped by acylation. Then one has to introduce an additional step, compared to the triester approach, that is the oxidation of the phosphite triester to the corresponding phosphate triester. After cleavage of the DMT group another building unit can be hooked on to the growing DNA chain.

This procedure is applied in most of the commercially available machines. All the protecting groups are the same as in the triester approach except for the phosphorus protecting group which is here methyl or more commonly β -cyanoethyl.

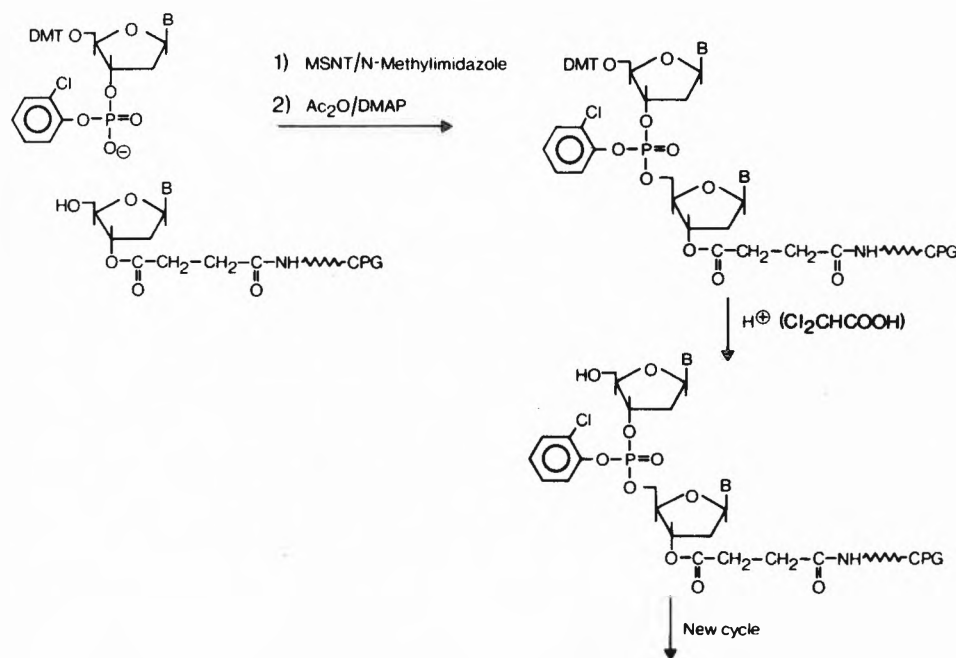


Fig. 5. «Triester method» for the chemical DNA synthesis on a solid support.

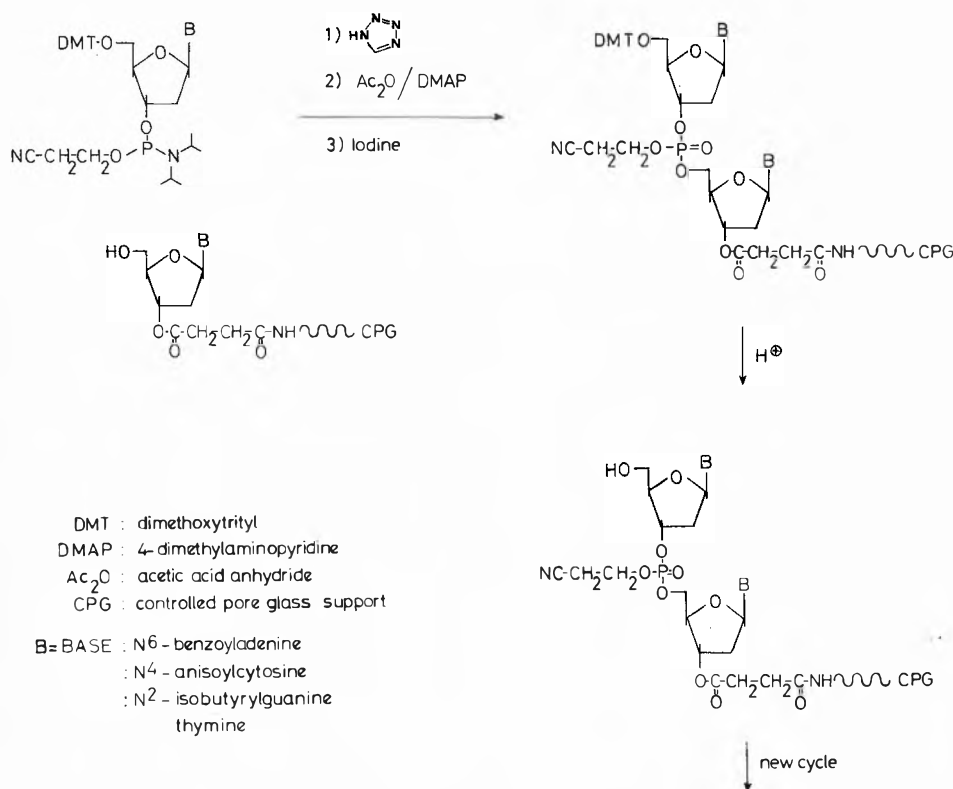
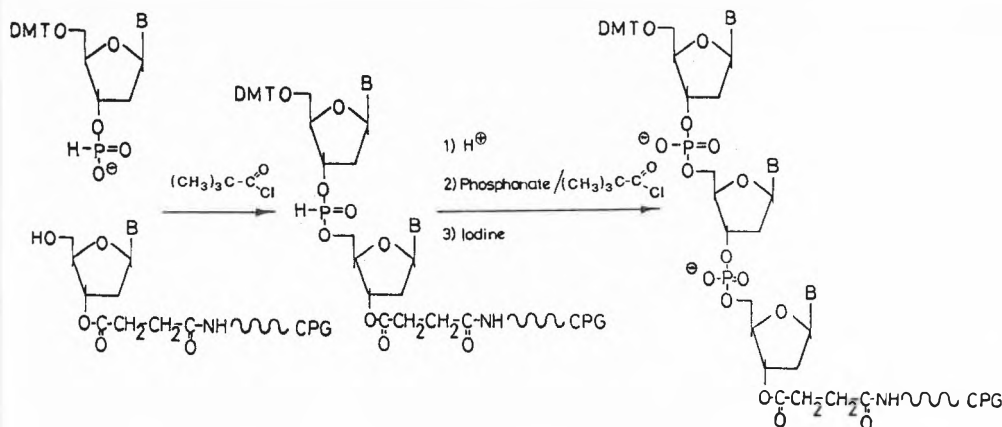


Fig. 6. «Phosphite method» for the chemical DNA synthesis on a solid support.



DMT : dimethoxytrityl

CPG : controlled pore glass support

B = BASE : N⁶-benzoyladenine
 : N⁴-anisoylcytosine
 : N²-isobutylguanine
 thymine

Fig. 7. «Phosphonate method» for the chemical DNA synthesis on a solid support.

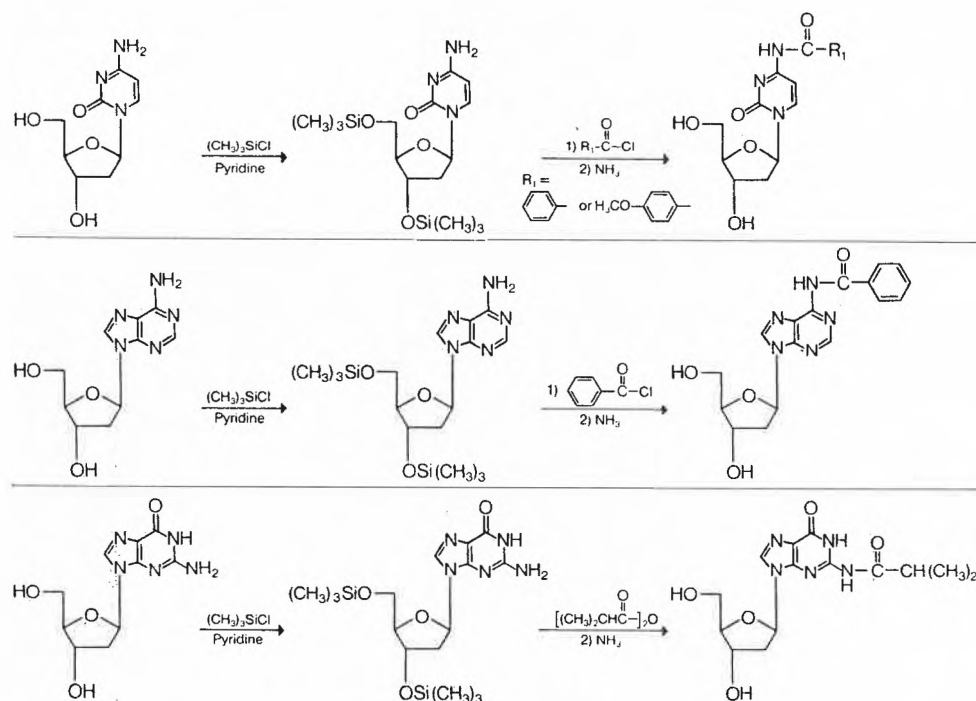


Fig. 8. Transient protection of the exocyclic amino function of bases C, A, and G.

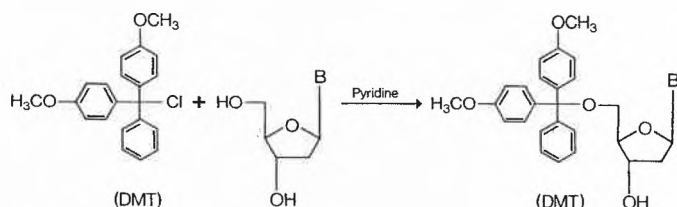


Fig. 9. Regioselective introduction of the DMT group into the 5' position of 2'-deoxynucleosides.

2.4. Phosphonate Method

This method (Fig. 7) is the newest development in the synthesis of DNA fragments on a solid support^[7,8,34-36]. The condensation is performed via activation of the phosphonate building blocks by acid chlorides. But since the activated species is so highly reactive, good coupling yields can only be achieved if the activation is carried out *in situ* in the presence of the hydroxy function to be condensed with.

The method shows several advantages compared to the triester and the phosphite approach. There is no need for a protecting group at the phosphorus, and a single oxidation step at the end of a synthesis on a solid support transforms all the phosphite internucleotide linkages into the desired phosphodiester internucleotide linkages. The time for the condensation and the coupling yields are comparable to the phosphite approach. The system is more flexible because of the lack of a phosphorus protecting group as far as the other protecting groups are concerned, and this is certainly advantageous in the synthesis of RNA fragments^[36]. Furthermore, the phosphonate internucleotide linkages can be transformed very easily to other internucleotide phosphate analogues^[37]. The fidelity with respect to point mutations during the chemical synthesis seems to be lower than with the phosphite procedure^[34]. The method will certainly have its implication in chemical DNA synthesis but only the future will show whether the method can keep up or substitute the well-established phosphite and triester procedures on solid support.

2.5. Building Units

The introduction of the protecting groups into the exocyclic amino functions is performed via transient protection in a one-pot procedure^[38] (Fig. 8). The 5'- and the 3'-hydroxy function of the corresponding nucleoside are protected intermediately as trimethylsilyl ethers. After acylation and cleavage of the silyl ethers, the *N*-protected nucleosides are obtained by crystallization. This step is followed by the regioselective introduction of the dimethoxytrityl group into the 5' position^[39] (Fig. 9). The resulting protected nucleosides are the key compounds for the preparation of all the building units currently applied in chemical DNA synthesis regardless of the approach (Fig. 10). They can be transformed to the corresponding 3'-succinates for the functionalization of the support (cf. Section 2.1.1). Furthermore, they can be used to synthesize 3'-phosphodiester, 3'-phosphoramidite, and 3'-phosphonates utilized as building blocks in the triester, phosphite, or phosphonate approach, respectively.

The preparation of the 3'-phosphodiester is mainly performed according to Reese et al.^[40,41] by a phosphorylation with *o*-chlorophenyl phosphordi(1,2,4-triazol-

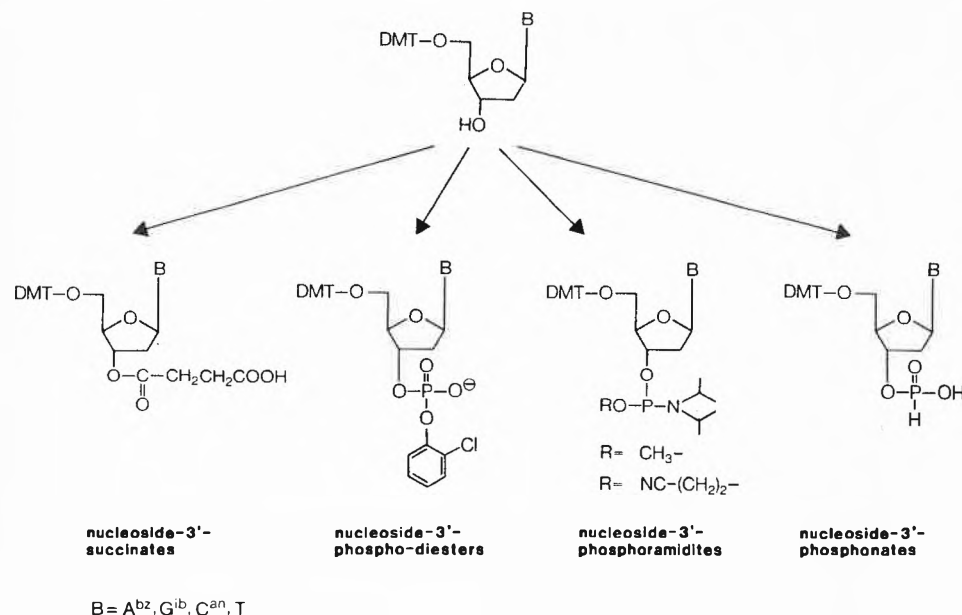


Fig. 10. 5'-DMT-2'-deoxynucleoside as key compound for the preparation of all possible building units applied in solid phase DNA synthesis.

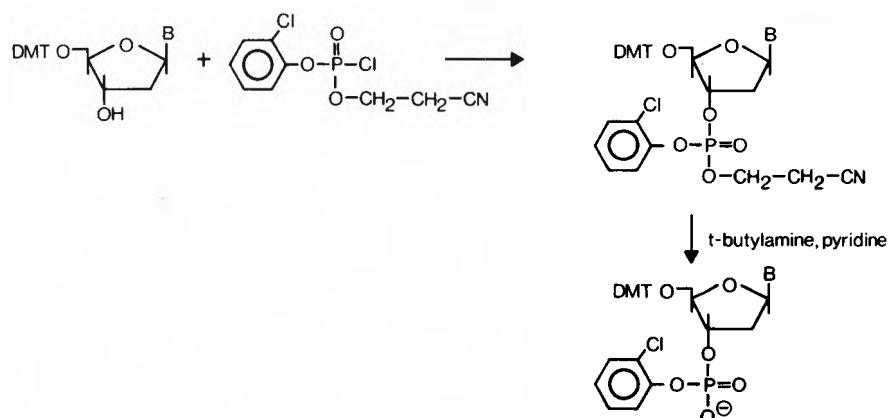


Fig. 11. Preparation of 3'-phosphodiesters via the corresponding 3'-phosphotriesters.

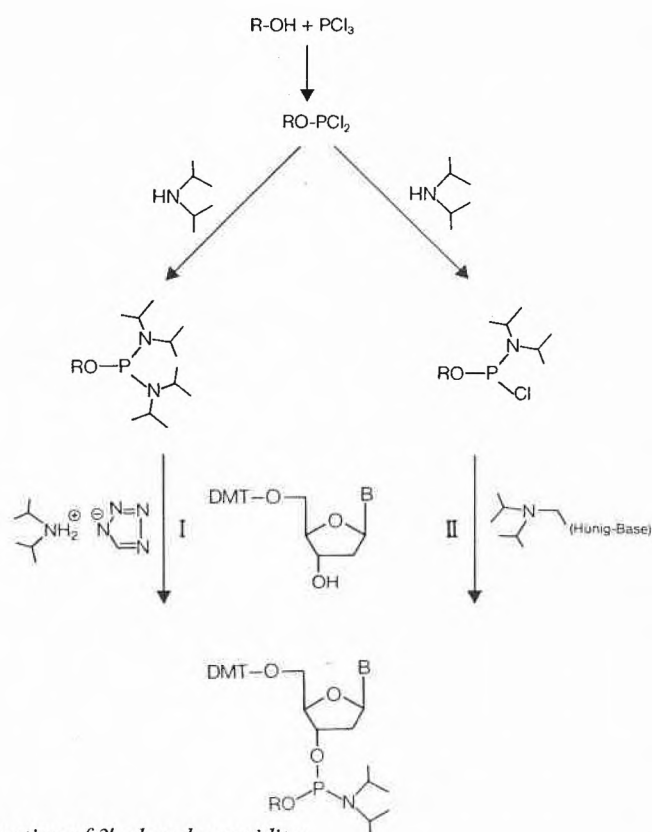


Fig. 12. Preparation of 3'-phosphoramidites.

ide). We prefer to prepare them via the corresponding phosphotriesters^[42] since they can be purified by short column chromatography on silica^[43]. From these the β -cyanoethyl group is cleaved off by a quantitative β -elimination using *tert*-butylamine^[44,45] (Fig. 11).

For the preparation of the 3'-phosphoramidites as building units there exists a number of different procedures^[6,46-49] and even in situ prepared 3'-phosphoramidites can be applied^[50-53]. The two ways commonly used for the preparation of amidites are outlined in Fig. 12. We favor way I since the reaction proceeds in a very clean manner and the intermediates are stable enough to allow their storage over a longer period. Since the purity of the building units is one of the critical points as far as the coupling yield is concerned, we prefer to purify all our phosphoramidites by short column chromatography^[43,54].

In order to decrease the number of coupling steps for a given DNA-sequence to be synthesized it is also possible to use dimer building blocks^[55-59].

The 3'-phosphonates applied as elongation units in the phosphonate procedure can also be synthesized by different routes^[7,34,48]. The preparation outlined in Fig. 13 seems to be the most efficient and convenient way^[60].

3. Purification and Isolation

3.1. Cleavage of the Protecting Groups

After synthesis the DNA fragments are still attached in completely protected form to the solid support. The protecting groups have to be cleaved and the DNA fragments must be removed from the solid support. The chemical steps involved during this process are summarized in Fig. 14 for DNA fragments synthesized by the triester, the phosphite, and the phosphonate approach.

A DNA fragment synthesized by the triester procedure is first treated with an aldoximate in order to remove the *o*-chlorophenyl protecting group^[21]. This treatment leads also to a partial removal from the support material. The ammonia treatment is needed for the cleavage of the base protecting groups and removes the fragment totally from the support. A final treatment with 80% acetic acid removes the DMT group if it is not used as a purification handle in HPLC reversed phase purification. Of course, the cleavage of the DMT group can also be performed directly in the course of the cycle for the addition of the last building unit prior to the treatment with aldoximate.

The first deprotection step in the phosphite procedure is a treatment with thiophenol when methylphosphoramidites were applied as building blocks, in order to remove the methyl protecting group by a

nucleophilic substitution^[61]. This is followed by treatment with concentrated ammonia and 80% acetic acid like in the triester procedure. If cyanoethyl amidites were applied as building units the thiophenol treatment can be omitted since the β -

cynoethyl group is removed also with ammonia via a β -elimination process. The same treatment (ammonia, acetic acid) is used for the deprotection when DNA fragments were synthesized by the phosphonate procedure.

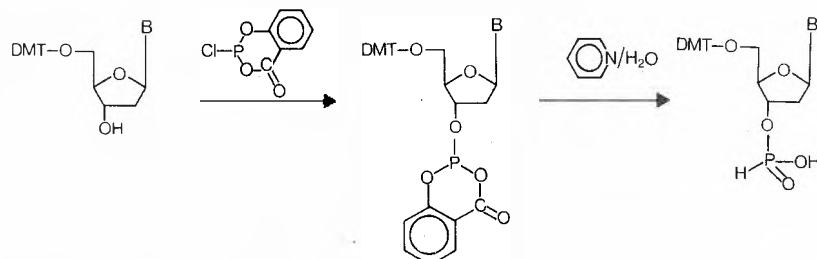
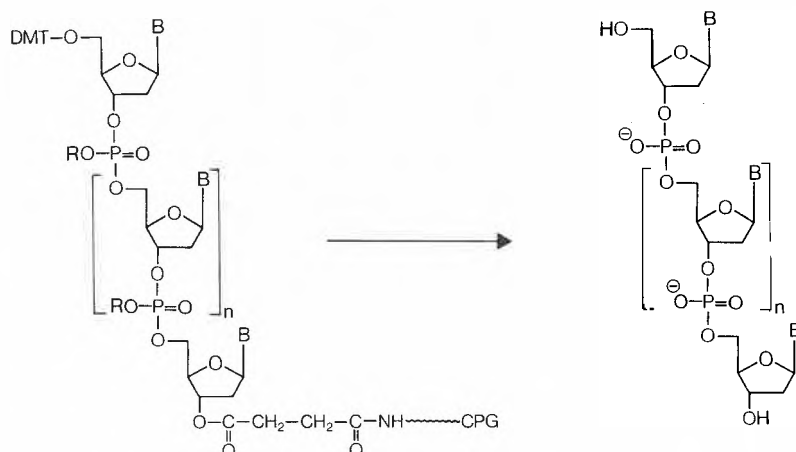


Fig. 13. Preparation of 3'-phosphonates.



Method	R	Deprotection
Triester	<i>o</i> -Chlorophenyl	a) Aldoximate b) ammonia c) acetic acid
Phosphite	Methyl	a) Thiophenol b) ammonia c) acetic acid
	β -Cyanoethyl	a) Ammonia b) acetic acid
Phosphonate	H	a) Ammonia b) acetic acid

Fig. 14. Cleavage of the protecting groups and removal from the support after solid phase DNA synthesis.

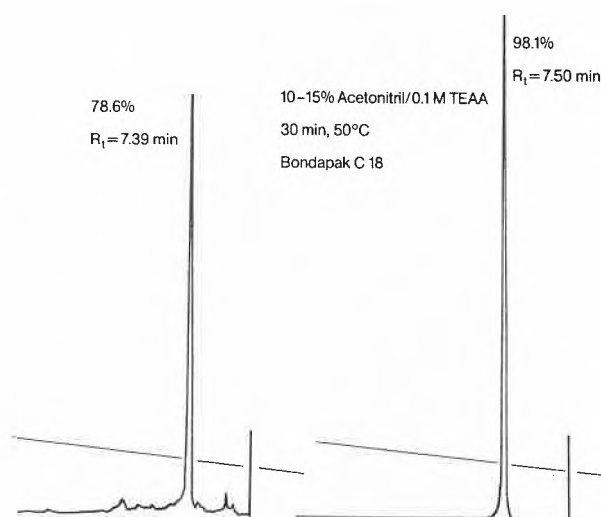


Fig. 15. Purification of a tetradecamer (14mer) DNA fragment by reversed phase HPLC (crude and purified).

3.2. Purification

The purification of the crude DNA fragments obtained after deprotection is either performed by high performance liquid chromatography (HPLC) or gel electrophoresis. If necessary, a prepurification on DEAE-Sephadex A25 or Sephadex G50 can be performed. Both methods are relatively time-consuming and alternative simpler and more economical procedures would be really welcome.

The HPLC procedure can be carried out either on ion exchange or reversed phase columns (Fig. 15). In order to achieve good separation of the desired DNA fragment from failure sequences, the DMT group is often used as a lipophilic handle and is cleaved off quantitatively only after the separation. On the other hand this endangers loss of material during the preparation for the HPLC purification since the DMT group is now much more accessible to cleavage compared to the completely protected DNA fragment, possibly due to the neighbouring group participation of phosphorus.

For most applications of synthetic DNA fragments, a purification by preparative gel electrophoresis is more economical because several fragments can be purified simultaneously on a polyacrylamide «UV-shadowing» gel.

After electrophoresis, the glass plates are removed and the absorbing DNA fragments are visualized with a UV-lamp ($\lambda = 254 \text{ nm}$) by holding a thin layer chromatography plate with a fluorescence dye behind the gel. The bands with the desired nucleotides are cut out, they are extracted and then desalted on short disposable reversed phase cartridges. Alternatively, the DNA fragments can be isolated from the gel slices by electroelution. The amount of individual pure DNA fragment obtained is measured by UV spectroscopy.

4. Developments

4.1. Miscellaneous

When we started off with the synthesis of DNA fragments on a solid support the yield per complete cycle for the addition of one building block was in the range of about 80–85% for the triester procedure and about 90–95% for the phosphite procedure. Such a yield is by far too low in order to be able to synthesize longer fragments up to 50mers without severe isolation and purification problems (Fig. 16). One of the ways to circumvent the difficulties is the addition of larger building blocks (e.g. dimers and trimers) to the growing DNA chain in order to decrease the number of coupling steps for a given nucleotide sequence. The synthetic work for the preparation of the different possible building blocks is enormous (16 possible dimers and

64 possible trimers) since they have to be prepared all by solution chemistry. Once they are synthesized one has to stick to the methodology they are being prepared for, which limits somehow flexibility.

We therefore preferred to concentrate on improvements of the yields in the chemistry and in the technology of synthesis on solid support as such so that monomer building blocks can be applied, of which only four are necessary and which can be synthesized in a short time.

By applying very pure building blocks, ultrapure reagents and solvents in combination with controlled pore glass as solid support and appropriate cycles the yields

per cycle could be increased substantially in the triester as well as in the phosphite approach (Fig. 17 and 18). For this purpose all the building blocks were purified by short column silicagel chromatography followed by a precipitation step.

The reactions were performed in a simple glass frit system^[62] (Fig. 19). This system is very efficient and should be applied whenever only a few DNA fragments are needed from time to time and when these cannot be obtained from a good friend. The building blocks needed can be obtained from a commercial source and only a small chemical background is needed to run the system^[63].

Due to the chemical differences between the triester and the phosphite procedure the cycles for the addition of a building block were considerably different (Tables 1 and 2). They were rather complex and therefore difficult to automate. Our aim was to simplify both cycles and to adapt them to each other so closely that we would be able to construct a relatively simple machine with a low number of valves and tube connections which could be operated by either procedure without changing solvents or reagents. These evaluations resulted in very simple cycles (Tables 3 and 4) using the same solvents for both procedures (acetonitrile and dichloroacetic acid). The automation of these cycles was performed by constructing a simple machine consisting in principle of two six-way valves, one for the building blocks and the condensation or activation agent and the other one for the solvents and reagents which are delivered by a small overpressure of argon (Fig. 20). The building blocks are delivered by pneumatically driven syringes. It is a two-column system and can be operated either semiautomatically by pressing buttons and thereby activating the valves or completely automatically by putting the sequences of the DNA fragments to be synthesized into the computer.

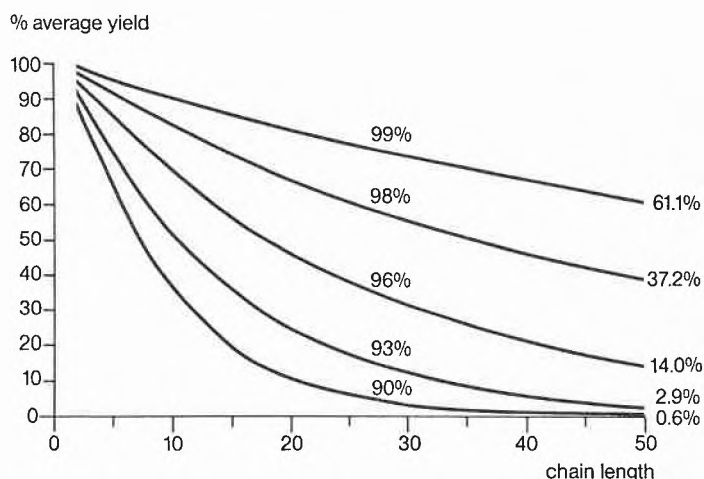


Fig. 16. Dependence of the overall yield on average coupling yields.

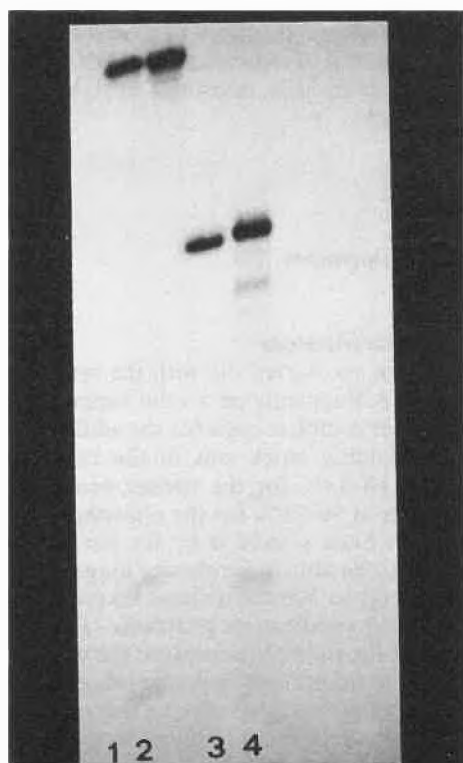


Fig. 17. Purified and crude 32mer (lane 1,2) and 20mer (lane 3,4) synthesized by the triester method (autoradiograph).

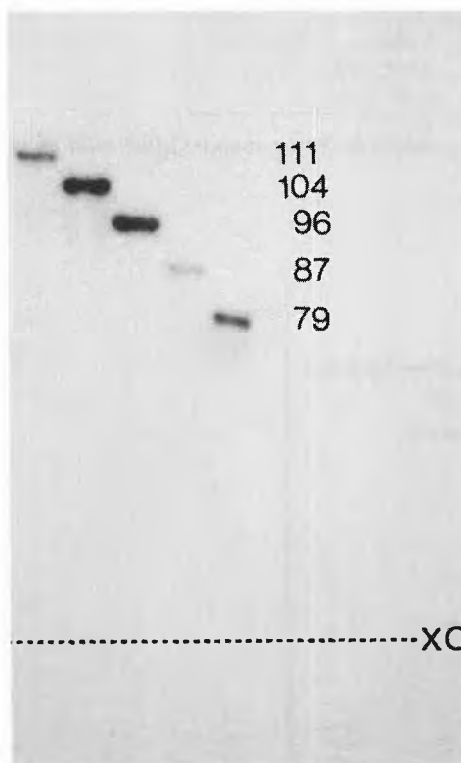


Fig. 18. Synthesis of a complete vaccinia promoter and fragments thereof by the phosphite method (autoradiograph).

4.2. Simultaneous Synthesis of DNA Fragments

The increasing demand for chemically synthesized DNA fragments has stimulated not only the chemical research in this area but also technical developments by looking for procedures for a simultaneous synthesis of DNA fragments. One of the greatest ideas in this domain was the simul-

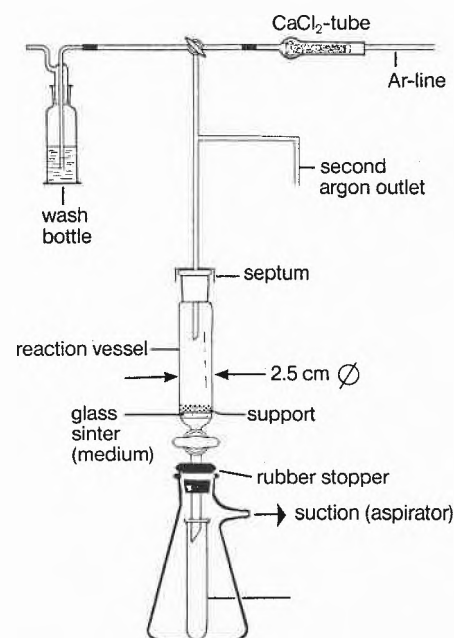


Fig. 19. Simple device for solid phase synthesis of DNA fragments.

Table 1. Usual «triester cycle» for the addition of one building block.

Step	Purpose	Amount [mL]	Time [min]
1) sat. ZnBr ₂ in dichloromethane/isopropanol (85/15)	detritylation	3 × 1	3 × 2
2) methanol	wash	1.5	1
3) dichloromethane/isopropanol	wash	1.5	1
4) pyridine p. a.	wash	2 × 1.5	2 × 1
5) pyridine anhydr.	wash	2 × 1.5	2 × 2
6) condensation mixture	chain elongation	1	30–40
7) DMAP/THF	capping	1	2
AC ₂ O/lutidine		0.5	
8) THF	wash	2 × 1.5	1
9) dichloromethane/isopropanol (85/15)	wash	2 × 1.5	1
			48–58

Table 2. Usual «phosphite cycle» for the addition of one building block.

Step	Purpose	Amount [mL]	Time [min]
1) sat. ZnBr ₂ in dichloromethane/isopropanol (85/15)	detritylation	3 × 1	3 × 2
2) methanol	wash	1.5	1
3) dichloromethane/isopropanol (85/15)	wash	1.5	1
4) acetonitrile p. a.	wash	2 × 1.5	2 × 1
5) acetonitrile anh.	wash	2 × 1.5	2 × 2
6) activated amidite	chain elongation	0.75	5
7) DMAP/THF	capping	1	2
AC ₂ O/lutidine		0.5	
8) THF	wash	1.5	1
9) THF/lutidine/water (2/1/2)	hydrolysis	1	2
10) I ₂ -solution	oxidation	1	3
11) THF	wash	3 × 1.5	2
12) methanol	wash	1.5	1
13) dichloromethane/isopropanol (85/15)	wash	1.5	1
			31

Table 3. Simplified «triester cycle».

Step	Purpose	Amount [mL]	Time [min]
1) acetonitrile	wash	3 × 1.5	1.5
2) dichloroacetic acid	detritylation	3 × 1.5	1.5
3) acetonitrile	wash	4 × 1.5	2.0
4) condensation mixture	chain elongation	0.7	15
			20

Table 4. Simplified «phosphite cycle».

Step	Purpose	Amount [mL]	Time [min]
1) acetonitrile	wash	3 × 1.5	1.5
2) dichloroacetic acid	detritylation	3 × 1.5	1.5
3) acetonitrile	wash	4 × 1.5	2.0
4) condensation mixture	chain elongation	0.7	3
5) acetonitrile	wash	2 × 1.5	1
6) I ₂ -solution	oxidation	1.5	2
			11

Table 5. Cycle applied in «multisynthesis» of DNA fragments.

Step	Valve-Position	Reagent or Solvent	Purpose	Time [min]
1)	1	3% dichloroacetic acid in dichloroethane	detritylation	5
2)	2	acetonitrile	wash	4
3)	2	activated amidites ^{a)}	elongation	5
4)	2	acetonitrile	wash	0.5
5)	3	Ac ₂ O/lutidine ^{b)} DMAP/THF ^{c)}	capping	0.5
6)	4	acetonitrile	wash	0.5
7)	5	I ₂ -solution ^{d)}	oxidation	1.5
8)	6	acetonitrile	wash	2
				19

^{a)} 200 µL solution containing 10 mg amidite and 6 mg tetrazole per disk.

^{b)} Acetic anhydride/lutidine/THF (1/1/8; v/v).

^{c)} 6.5% DMAP in THF.

^{d)} 0.2 M iodine in THF/lutidine/H₂O (78/20/2; v/v).

Abbreviations: Ac₂O: acetic anhydride; DMAP: 4-dimethylaminopyridine; THF: tetrahydrofuran.

taneous synthesis of DNA fragments on segmental support material. The idea was realized first using filter disks as solid support and phosphotriester chemistry^[64]. The system was later adapted to a continuous flow system^[65] and also extended to the phosphite procedure^[66], but only the synthesis of decamers was reported. Cellulose filter disks allow only moderate coupling yields regardless of the procedure which limits their use to the synthesis of short DNA fragments. Another disadvantage when working with cellulose filters is the sorting of the papers after each elongation cycle which is tedious and extremely difficult to automate.

Therefore, it is really desirable to perform a simultaneous synthesis of DNA fragments on a suitable support like controlled pore glass, and the system should be easily accessible to an automation. Our contribution to the solution of this problem is a mechanical device composed of disks stacked on a central shaft (Fig. 21) so that each disk can be rotated individually^[27]. Apart from the hole in the central shaft, each disk contains four small holes and a larger one and each hole is situated 72° from the next one. The larger hole is the reaction chamber which contains frits at its bottom and top and is loaded with the appropriate amount of support, preferably controlled pore glass. Disks 1 and 14 are metal plates that ensure a symmetrical pressure delivered from the spring-loaded nut. Disks 2 and 13 contain no reaction chambers; they serve for the fitting of the tubing for the inlets and outlets of solvents and reagents.

Before a simultaneous synthesis is being started, all reaction disks have to be brought into their right positions for the first DNA elongation. In all possible positions the small holes together with the reactions chambers maintain a column-like system throughout the pile of disks. The coupling reactions are initiated by injecting the appropriate amount of A, T, G or C building block into each of the four positions. In this manner all the nucleotide sequences are elongated simultaneously. All reactions and washings during one elongation cycle are likewise performed simultaneously.

The reaction cycle is performed with a continuous flow by switching a six-way valve from position 1 to position 6 according to the scheme in Table 5. Solutions and reagents other than the building blocks are delivered by a small overpressure of argon. After completion of the cycle the spring-loaded nut is loosened and the disks are brought into the positions for the next elongation cycle.

Whenever the synthesis in one of the disks is completed, its reaction chamber is turned into the «empty» position thus allowing the synthesis to be continued in all the other disks. Like this, the device cannot only be used for the synthesis of DNA fragments which differ in the sequence but also in the chain length. An important

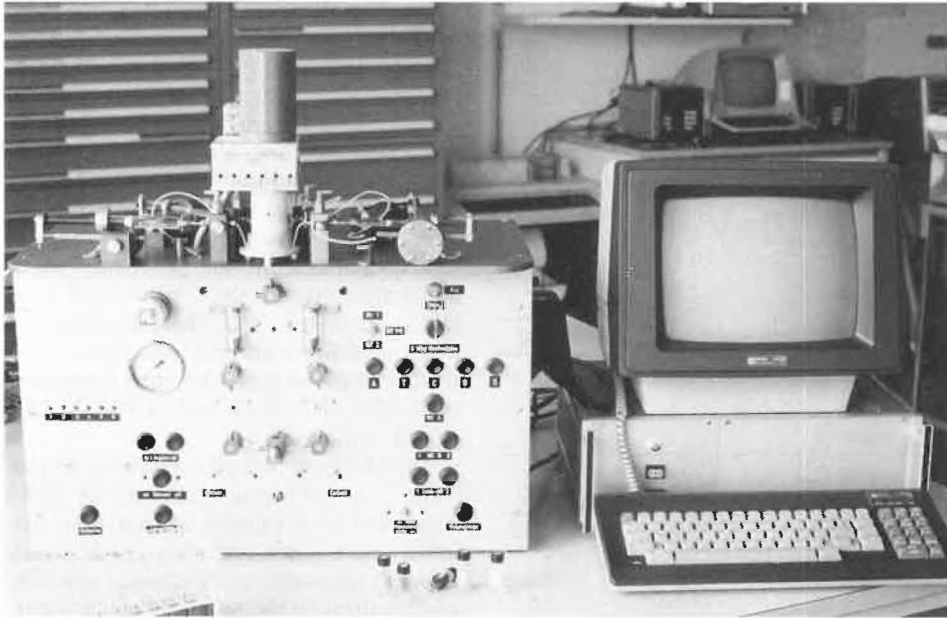


Fig. 20. Home-made automatically operating DNA synthesizer (constructed together with Dr. H. R. Kiefer, BII, and P. Wehrli, ZFE).

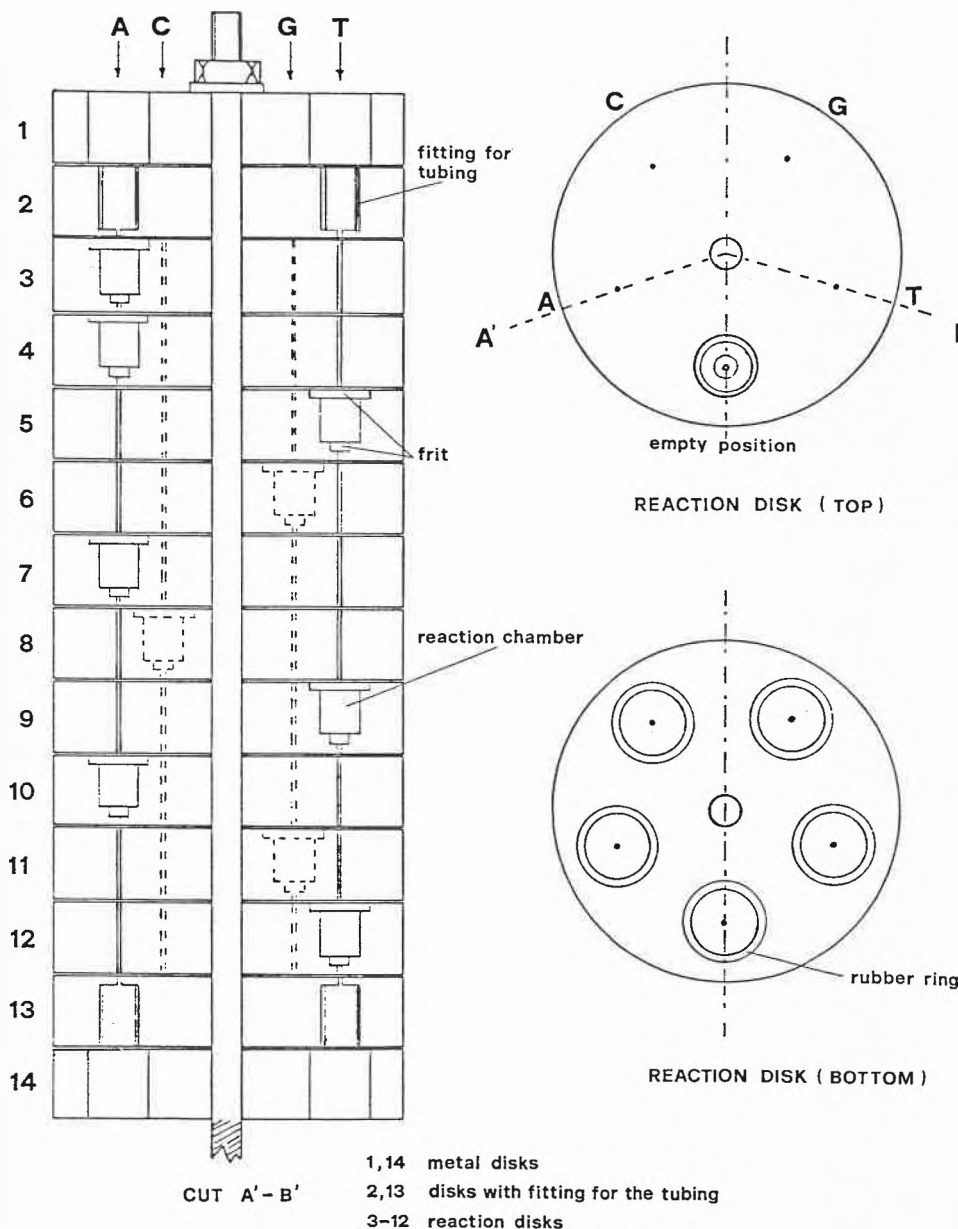


Fig. 21. Principle of our disk system for multisynthesis of DNA fragments.

feature are the rubber rings beneath each hole in a disk which avoid leaking. The number of disks is virtually not limited. The most we have done so far was the simultaneous synthesis of 29 DNA fragments. By inserting additional holes it is also possible to include modified bases and the like into the system. The performance of the device is very satisfactory (Fig. 22) and no difference in effectivity from the first to the last disks could be seen. The system as we use it at the moment is shown in Fig. 23. The automation of the system is underway, but this will be performed in a linear version in which the circular disks are replaced by bars, which results in one-dimensional movements which are possibly easier to automate compared to circular movements. All sorts of suitable support material can be used with the system and the use of the device can be adapted to all kinds of processes involving repetitive steps.

4.3. Characterization of Synthetic DNA Fragments

Due to the small scale of synthesis (0.1–0.5 μmol) normally applied when the fragments are being prepared for use in gene technology and due to the complexity of DNA molecules it is virtually impossible to elucidate the structure of these DNA fragments by spectroscopic methods. Therefore special techniques for the determination of the nucleotide sequence of such synthetic DNA fragments had to be developed. Currently there exist two procedures and they both work on a picomol level.

4.3.1. Wandering spot procedure

This method developed by Wu et al.^[67–69] is certainly the most reliable one showing even very small traces of impurities or incorrect sequences.

The procedure is based on a partial digest of the 5' radioactively labeled DNA fragment to be sequenced with snake venom phosphodiesterase. This is followed by a two-dimensional separation first by electrophoresis on cellulose acetate sheets and then by chromatography on diethylaminoethyl (DEAE)-cellulose sheets. This produces after autoradiography a two-dimensional pattern of spots of which the sequence can be deduced (Fig. 24).

The method has the disadvantage that the whole procedure is highly time-consuming and for practical reasons restricted to chain lengths of about 20mers. A modified protocol involving a two-dimensional separation on polyethyleneimine-cellulose thin layer sheets was reported recently^[70].

4.3.2. Maxam-Gilbert sequencing on a solid support

Attracted by the impressive performance of reactions on a solid support we

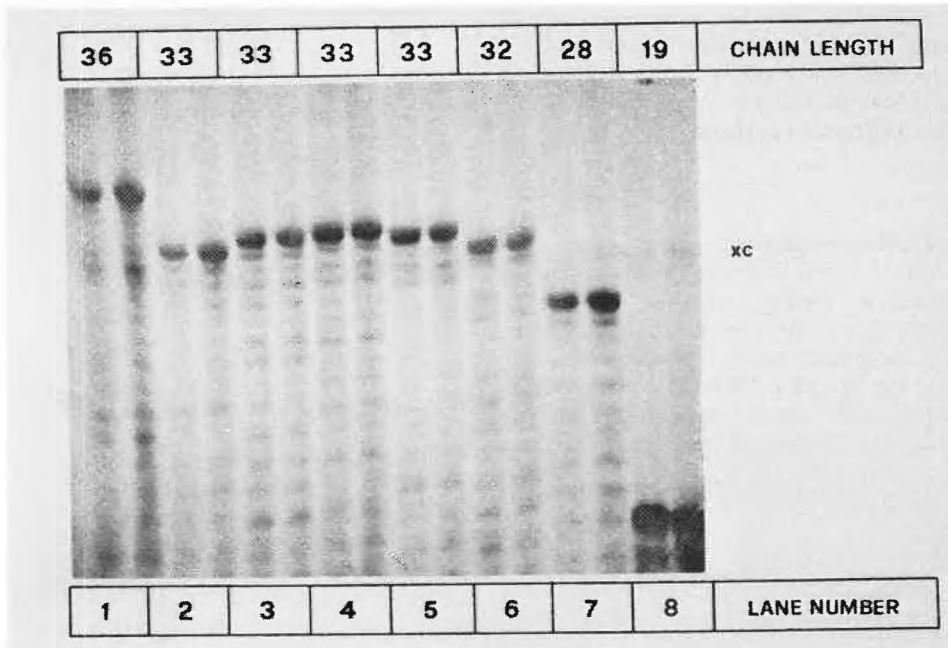


Fig. 22. UV-shadowing gel of crude mixtures of DNA fragments obtained by multisynthesis.

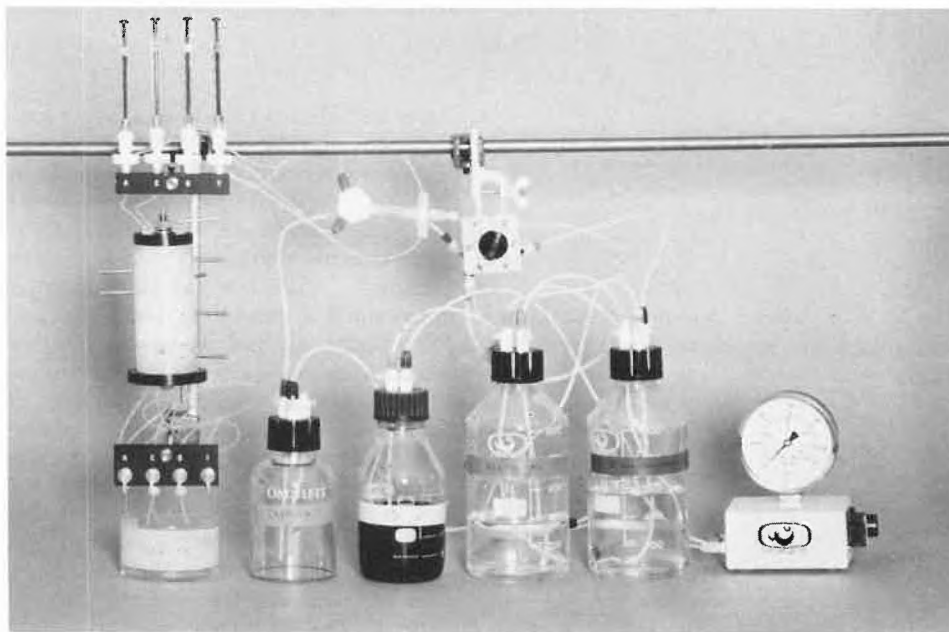


Fig. 23. Complete device for multisynthesis of DNA fragments.

Binding of DNA on DEAE-Cellulose

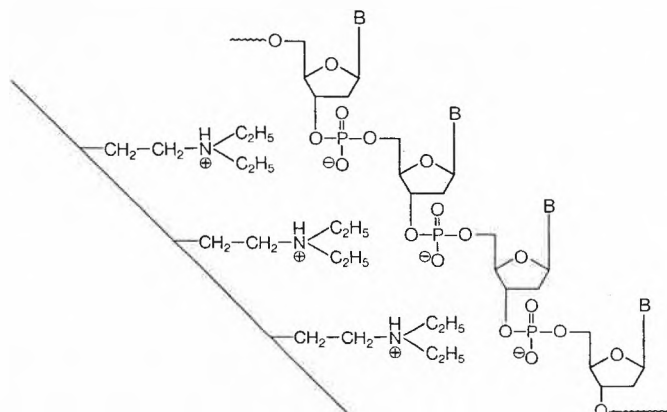


Fig. 25. Fixation of DNA fragments on DEAE-cellulose.

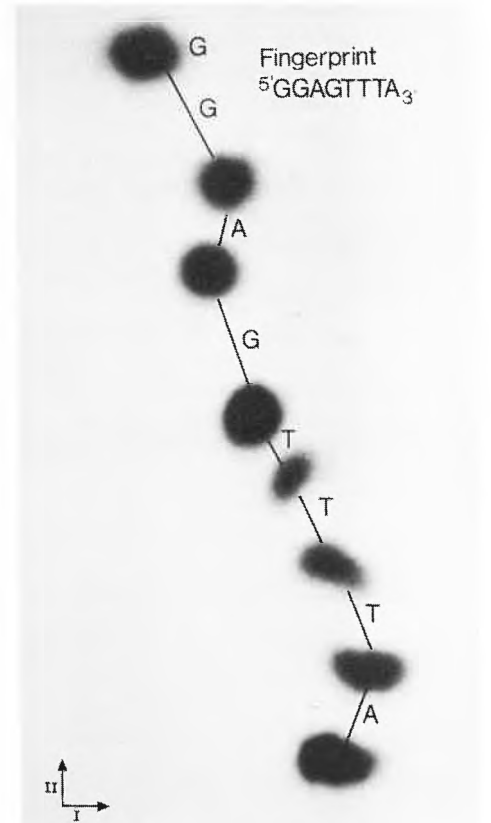


Fig. 24. Wandering spot sequencing of a DNA fragment. I: cellulose acetate electrophoresis, II: homochromatography.

were looking for possibilities to apply this technology also for the identification of synthetic DNA fragments. This work was based on a series of publications describing the sequencing of DNA after fixation on ion exchange paper^[71-73] by the Maxam-Gilbert procedure.

In this case the DNA is bound by adsorptive immobilization on DEAE-cellulose (Fig. 25). This technique offers the chance to avoid the numerous precipitation steps normally involved in the Maxam-Gilbert procedure thereby enhancing the speed for the sequencing tremendously.

The Maxam-Gilbert method itself is based on controlled chemical cleavages of DNA which should be labeled with ³²P preferably at the 5' end^[74]. The DNA is submitted to a set of cleavage reactions which are based on modification of the heterocyclic parts of the molecule (Fig. 26). These reactions are fairly base specific and lead to strand cleavages at the corresponding bases. From each of the reactions one obtains a set of fragments corresponding to the position of the base within the DNA. If the products of the four reactions are separated side by side on a polyacrylamide gel one obtains a pattern of bands from which the sequence can be deduced (Fig. 27).

When we applied the published conditions to our synthetic DNA fragments the results were rather poor. We obtained

plementary sequence being, for example, a part of the gene to be looked for. Such hybridization is performed on a solid matrix which allows to remove all unbound DNA and to select from unspecific binding^[82].

In order to apply such gene probes at least part of the amino acid sequence of the

protein has to be known which is normally obtained from microsequencing of this protein. From this known amino acid sequence one can deduce a synthetic gene probe (Fig. 31). Since the code for most amino acids is degenerated this probe represents in general the possible set of coding sequences of this part of the protein.

The synthesis of such degenerated probes does not raise synthetic problems. Instead of an elongation with one certain building block a mixture of building blocks representing the degeneracy at this position is applied. Since the reactivity of the various building blocks is in the same order of magnitude all the possible sequences are built up in nearly the same ratio. Although mixtures containing a large number of different coding sequences have been applied successfully^[83] one tends always to focus on stretches of the protein with low degeneracy.

One of the problems with radioactive-labeled gene probe mixtures is the relatively low signal for probes with a high content of individual sequences. This can be overcome by adding enzymatically a radio-labeled oligomer tail to this probe^[84]. Such a tail normally does not influence the hybridization between the probe and the gene but increases the signal several times.

If it is possible to deduce the probes for different regions of the gene to be isolated the chances of isolating the right gene can be increased substantially.

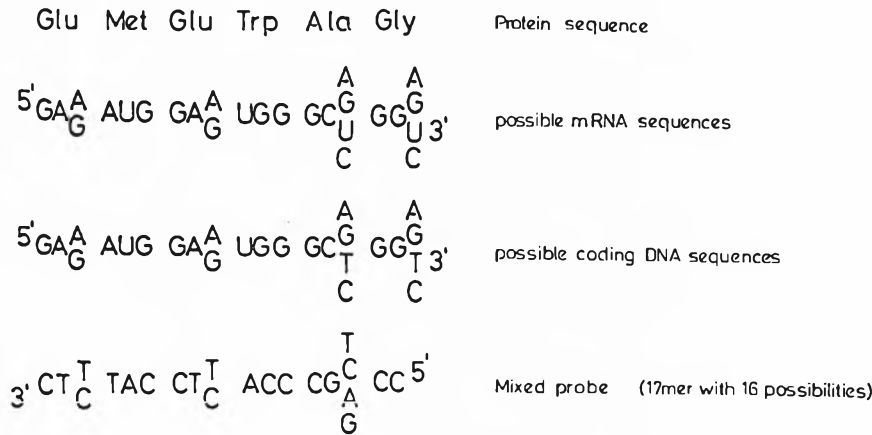


Fig. 31. Deduction of a mixed probe from a given amino acid sequence in a protein.

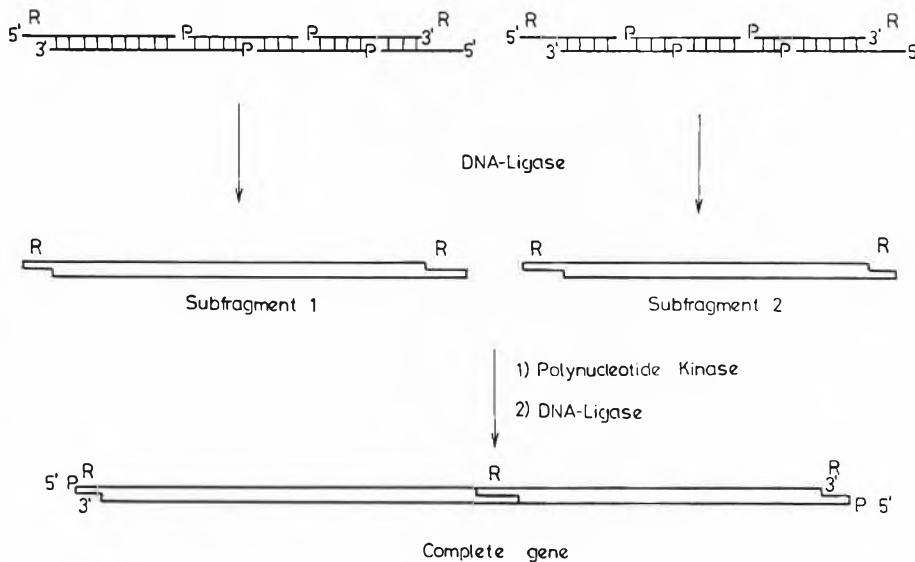


Fig. 32. Cassette system for gene synthesis.

Synthetic env-gene (AIDS)

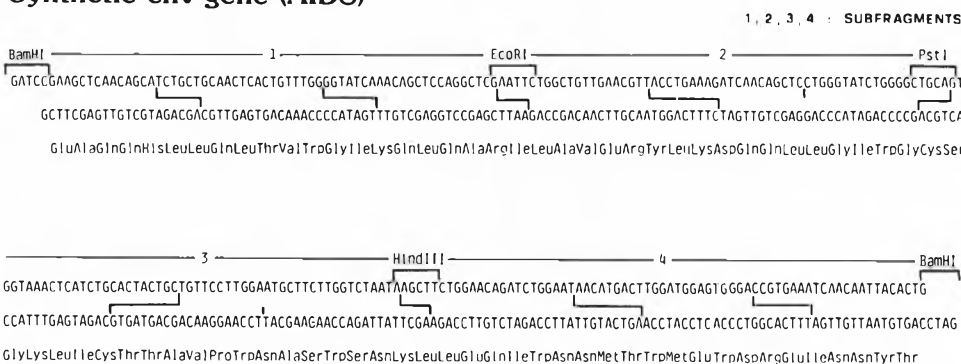


Fig. 33. Synthesis of part of the env-gene of HIV-1 by the cassette system.

5.1.2. Unique probes

A reduction of the complexity of a given probe is possible if the codon usage is also taken into consideration. Certain codons of all the possible ones for a certain amino acid are used preferentially. Together with some additional rules one can sometimes even deduce a unique probe sequence^[85]. A loss of selectivity due to possible base pair mismatches in these probes can be compensated by an increased probe length. Another alternative is the insertion of modified bases for certain codon degeneracies^[86-90].

5.2. Gene Synthesis

The term gene synthesis means in reality that DNA fragments are chemically synthesized which are then assembled enzymatically to yield the desired gene. This procedure allows the introduction of new restriction sites for endonucleases. Like this, segments of the gene can be cut out and replaced by other ones without having to synthesize the whole gene again. Furthermore, chemical synthesis of genes allows the adaptation of the codons to the expression systems.

In principle, there exist two different ways to perform such a gene synthesis:

- a) The DNA fragments for both strands of the gene are designed in such a way that there is always enough overlap to facilitate the sealing of the single-stranded nicks by the action of DNA ligase^[91-96]. In order to perform the ligation all the fragments have to be phosphorylated either by polynucleotide kinase or in the course of the synthesis by a chemical phosphorylation procedure. The gene can be divided into subfragments which

than can be joined together to form the complete gene (Fig. 32). We have also practiced this approach for example for the synthesis of part of the env-gene of HIV-I (Fig. 33)^[97]. Normally the gene carries then also suitable restriction sites at the ends ready for the insertion into an appropriate vector.

b) Relatively long DNA fragments with only relatively short overlaps are synthesized (Fig. 34). The resulting gaps are filled in with DNA polymerase and the holes closed by DNA ligase. Cleavage with appropriate restriction enzymes creates then the sticky ends needed for the insertion of the gene into the vector^[98,99]. Compared to the first procedure less synthetic work has to be performed but up to date it is too early to say which method will be the superior one.

5.3. Synthesis of Control Units for Gene Expressions

In order to «express» a certain gene it has to be flanked by elements which control its expression. This control can be performed on the transcription as well as on the translation level. Furthermore, terminators guarantee that the right length of the gene product is obtained (Fig. 35). These double-stranded control units are either synthesized chemically to modulate the expression of a certain gene of interest or to study the regulatory mechanism for gene expressions. The rules for the synthesis of such elements are the same as for gene synthesis.

5.4. Site-Specific Mutagenesis

Chemically synthesized DNA fragments are a powerful tool for the introduction of virtually all types of mutations^[100] (Fig. 36). The mutations are mainly introduced on single-stranded M13 bacteriophage templates. This offers the additional advantage that the created mutations can be directly sequenced by the dideoxy method using the universal primer for M13^[101].

There exists a great number of methods and they are steadily being improved. As a general rule it can be stated that the longer the mutagenic primer the better the efficiency for mutagenesis. Longer primers bind stronger to the target sequence and the chance of binding to other sites of the vector is reduced. The main application of site-specific mutagenesis is protein engineering.

5.5. DNA Probe Technology

A rapidly growing field for another application of DNA fragments is the so-called DNA probe technology^[102]. Although currently only carried out in research laboratories this technique will certainly have a much wider application once the current problems with sensitivity and radioactive labels can be circumvented.

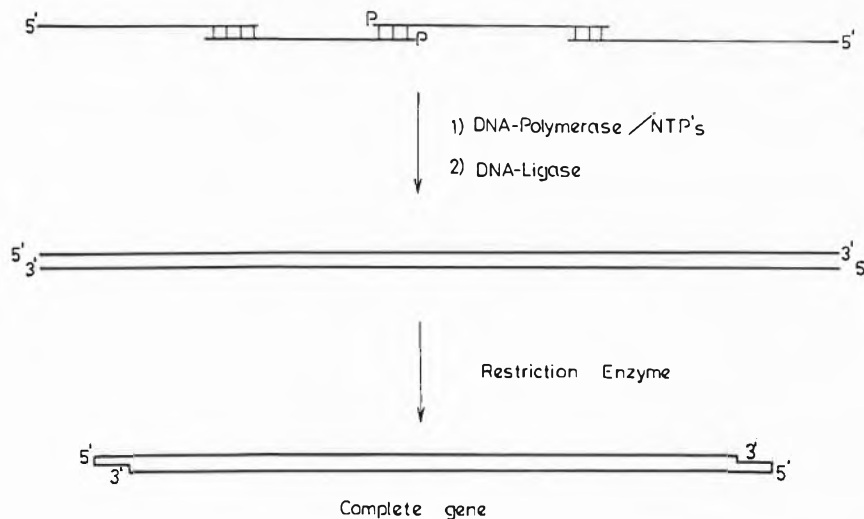


Fig. 34. Alternative strategy for gene synthesis.

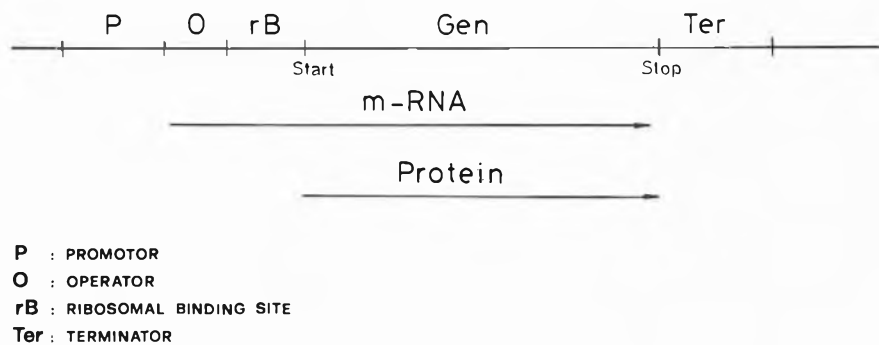
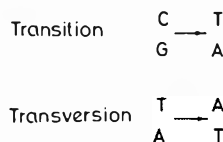


Fig. 35. Control units for the modulation of gene expression.

Transitions, Transversions



Insertions, Deletions

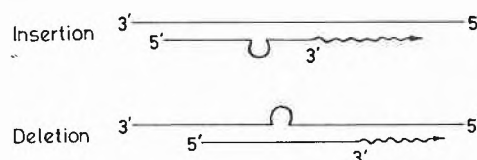


Fig. 36. Insertion of mutations by primers (DNA fragments).

The main goals with this approach is the diagnosis of genetic and infectious diseases and of cancer.

5.5.1. Genetic diseases

Under certain conditions it is possible to discriminate a duplex between a DNA fragment and a target DNA with one mismatch from the perfectly matched duplex^[103]. This bears the potential to diagnose genomic DNA for point mutations. Such point mutations are the cause of a number of genetic diseases^[104] like in β -thalassemia and α -antitrypsin deficiency^[105,106].

5.5.2. Infectious diseases

The diagnosis of infectious diseases is currently carried out mainly with immunological methods. Here the DNA probe technology will have a great impact especially in such cases where an immunological-based diagnosis is not possible like in latent viral infections.

5.5.3 Cancer

Another application is the diagnosis for certain oncogenes which are connected to some form of cancer.

At present all the tests are carried out using radioactive labels as reporter molecules. Since this limits a wider application search has began to look for alternative non-radioactive reporter systems. Besides that new techniques for the hybridization process are constantly being developed great efforts are undertaken to overcome the detection limits either by increasing the sensibility or by amplifying the target DNA^[107].

6. Conclusion and Outlook

The rapidly growing demand for DNA fragments has led to the fact that the chemical synthesis of these compounds became a routine matter. In most laboratories it is performed as an automated process by machines and little impact can be given by a chemist. But one should bear in mind that these machines only link the building blocks together to the desired, but completely protected DNA fragment. The bottleneck of the whole process of chemical DNA synthesis is the purification and isolation after the deprotection steps and here improvements are heavily wanted.

Furthermore, there are other fields in which chemists have still a number of problems to solve. Up to date the chemical synthesis of RNA on a solid support still represents a difficult task. Chemists are also deeply involved in the synthesis of modified DNA or DNA fragments with modified bases or subunits which cannot be prepared by routine methods.

With the steadily improving methods for the chemical synthesis of DNA fragments, chemists had a great influence on the rapid progress in gene technology.

In future this influence certainly will hold on but will probably be less drastic as during the development of automated DNA synthesis.

Acknowledgement: I would like to express my sincere thanks to my co-workers Bela Galko, Beat Heierli, Patrick Iaiza, Erich Küng, and Michael Ott not only for their excellent experimental and theoretical input in this work but also for putting up with me as a slave driver. Furthermore, I would like to thank our colleagues from ZFE (Drs. W. Arnold, A. Dirscherl, G. Englert, W. Vetter, M. W. Meister) for spectroscopic data as well as their interpretation and C,H,N analysis, numerous colleagues from in- and outside Roche who were helpful to us in one or the other way, and Miss A. Iff and S. Holzher for typing the manuscript, and at last not least F. Hoffmann-La Roche & Co. for supporting this work.

Received: July 31, 1987 [TR 20]

- [1] H. G. Khorana, *Science* 203 (1979) 614.
- [2] R. L. Letsinger, V. Mahadevan, *J. Am. Chem. Soc.* 88 (1966) 5319.
- [3] R. L. Letsinger, K. K. Ogilvie, *J. Am. Chem. Soc.* 89 (1967) 4801.
- [4] R. L. Letsinger, J. L. Finnan, G. A. Heavner, W. B. Lunsford, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975) 3278.
- [5] S. L. Beaucage, M. H. Caruthers, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 1859.
- [6] L. J. McBride, M. H. Caruthers, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 245.
- [7] P. J. Garegg, T. Regberg, J. Stawinski, R. Strömberg, *Chem. Scr.* 25 (1985) 280.
- [8] B. C. Froehler, M. D. Matteucci, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 469.
- [9] R. H. Hall, A. Todd, R. F. Webb, *J. Chem. Soc.* (1957) 3291.
- [10] V. A. Efimov, A. A. Buryakova, I. Y. Dubey, N. N. Polushin, O. G. Chakhmakhcheva, Y. A. Ovchinnikov, *Nucleic Acids Res.* 14 (1986) 6525.
- [11] B. C. Froehler, M. D. Matteucci, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 278.
- [12] L. J. McBride, M. H. Caruthers, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 2953.
- [13] B. C. Froehler, M. D. Matteucci, *Nucleic Acids Res.* 11 (1983) 8031.
- [14] A. Kume, R. Iwase, M. Sekine, T. Hata, *Nucleic Acids Res.* 12 (1984) 8525.
- [15] V. Kohli, H. Blöcker, H. Köster, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 2683.
- [16] S. P. Adams, K. S. Kavka, E. J. Wykes, S. B. Holder, G. R. Galluppi, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 661.
- [17] R. T. Pon, M. J. Damha, K. K. Ogilvie, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 2525.
- [18] R. T. Pon, N. Usman, M. J. Damha, K. K. Ogilvie, *Nucleic Acids Res.* 14 (1986) 6453.
- [19] C. B. Reese, A. Ubasawa, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 2265.
- [20] A. Chollet, E. Ayala, E. H. Kawashima, *Helv. Chim. Acta* 67 (1984) 1356.
- [21] C. B. Reese, R. C. Titmas, L. Yau, *Tetrahedron Lett.* 19 (1978) 2727.
- [22] N. D. Sinha, J. Biernat, J. McManus, H. Köster, *Nucleic Acids Res.* 12 (1984) 4539.
- [23] G. Ike, S. Ihuta, M. Sato, T. Huang, K. Itakura, *Nucleic Acids Res.* 11 (1983) 477.
- [24] M. J. Gait, H. W. Matthes, M. Singh, B. S. Sproat, R. C. Titmas, *Nucleic Acids Res.* 10 (1982) 6243.
- [25] F. Chow, T. Kempe, G. Palm, *Nucleic Acids Res.* 9 (1981) 2807.
- [26] V. A. Efimov, S. V. Reverdatto, O. B. Chakhmakhcheva, *Nucleic Acids Res.* 10 (1982) 6675.
- [27] W. Bannwarth, P. Iaiza, *DNA* 5 (1986) 413.
- [28] B. S. Sproat, W. Bannwarth, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 5771.
- [29] See ref. [10].
- [30] M. Sekine, T. Hata, *J. Org. Chem.* 52 (1987) 948.
- [31] B. S. Sproat, P. Rider, B. Beijer, *Nucleic Acids Res.* 14 (1986) 1811.
- [32] J. L. Fourrey, J. Varenne, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 4511.
- [33] T. Tanaka, K. Fujino, S. Tamatsukuri, M. Ikehara, *Chem. Pharm. Bull.* 34 (1986) 4126.
- [34] B. C. Froehler, P. G. Ng, M. D. Matteucci, *Nucleic Acids Res.* 14 (1986) 5399.
- [35] P. J. Garegg, I. Lindh, T. Regberg, J. Stawinski, R. Strömberg, C. Henrichson, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 4051.
- [36] P. J. Garegg, I. Lindh, T. Regberg, J. Stawinski, R. Strömberg, C. Henrichson, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 4055.
- [37] B. C. Froehler, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 5575.
- [38] G. S. Ti, B. L. Gaffney, R. A. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 1316.
- [39] H. Schaller, G. Weimann, B. Lerch, H. G. Khorrana, *J. Am. Chem. Soc.* 85 (1963) 3821.
- [40] J. B. Chattopadhyaya, C. B. Reese, *Nucleic Acids Res.* 8 (1980) 2039.
- [41] S. S. Jones, B. Rayner, C. B. Reese, A. Ubasawa, M. Ubasawa, *Tetrahedron* 36 (1980) 3075.
- [42] S. De Bernardini, F. Waldmeier, C. Tamm, *Helv. Chim. Acta* 64 (1981) 2142.
- [43] B. J. Hunt, W. Rigby, *Chem. Ind. (London)* (1967) 1868.
- [44] H. M. Hsiung, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 5119.
- [45] H. M. Hsiung, S. Inouye, J. West, B. Sturm, M. Inouye, *Nucleic Acids Res.* 11 (1983) 3227.
- [46] J. L. Fourrey, J. Varenne, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 1963.
- [47] S. L. Beaucage, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 375.
- [48] J. E. Marugg, A. Burik, M. Tromp, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 2271.
- [49] T. Tanaka, S. Tamatsukuri, M. Ikehara, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 199.
- [50] A. D. Barone, J.-Y. Tang, M. H. Caruthers, *Nucleic Acids Res.* 12 (1984) 4051.
- [51] H. J. Lee, S. H. Moon, *Chem. Lett.* (1984) 1229.
- [52] M. F. Moore, S. L. Beaucage, *J. Org. Chem.* 50 (1985) 2019.
- [53] J. Nielson, M. Taagaard, J. E. Marugg, J. H. van Boom, O. Dahl, *Nucleic Acids Res.* 14 (1986) 7391.
- [54] T. Dörper, E. L. Winnacker, *Nucleic Acids Res.* 11 (1983) 2575.
- [55] G. Kumar, M. S. Poonian, *J. Org. Chem.* 49 (1984) 4905.
- [56] W. Bannwarth, *Helv. Chim. Acta* 68 (1985) 1907.
- [57] W. Herdering, A. Kehne, F. Seela, *Helv. Chim. Acta* 68 (1985) 2119.
- [58] A. Wolter, J. Biernat, H. Köster, *Nucleosides Nucleotides* 5 (1986) 65.
- [59] K. Miura, K. Sawadaishi, H. Inoue, E. Ohtsuka, *Chem. Pharm. Bull.* 35 (1987) 833.
- [60] J. E. Marugg, M. Tromp, E. Kuyl-Yeheskiely, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 2661.
- [61] E. E. van Tاملen, S. V. Daub, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 3526.
- [62] H. Ito, Y. Ike, S. Ikuta, K. Itakura, *Nucleic Acids Res.* 10 (1982) 1755.
- [63] H. R. Kiefer, W. Bannwarth, *Immunol. Methods* 3 (1985) 69 (Ed.: I. Lefkovits, B. Pernis; Academic Press, New York).
- [64] R. Frank, W. Heikens, G. Heisterberg-Moutsis, H. Blöcker, *Nucleic Acids Res.* 11 (1983) 4365.
- [65] H. W. D. Matthes, W. M. Zenke, T. Grundstroem, A. Staub, M. Wintzerith, P. Chambon, *EMBO J.* 3 (1984) 801.
- [66] J. Ott, F. Eckstein, *Nucleic Acids Res.* 12 (1984) 9137.
- [67] E. Jay, R. Bambara, R. Padmanabhan, R. Wu, *Nucleic Acids Res.* 1 (1974) 331.
- [68] C. P. D. Tu, E. Jay, C. P. Bahl, R. Wu, *Anal. Biochem.* 74 (1976) 73.
- [69] C. P. D. Tu, R. Wu, *Methods Enzymol.* 65 (1980) 621.
- [70] D. M. Black, P. T. Gilham, *Nucleic Acids Res.* 13

- (1985) 2433.
- [71] A. Rosenthal, S. Schwertner, V. Hahn, H. D. Hunger, *Nucleic Acids Res.* 13 (1985) 1173.
- [72] V. G. Korobko, V. N. Nobrynin, I. V. Severtsova, N. S. Bystrov, S. A. Chuvpilo, M. N. Kolesov, *Nucleic Acids Res. Symp. Ser.* 7 (1980) 365.
- [73] S. A. Chuvpilo, V. V. Kravchenko, *FEBS Lett.* 179 (1985) 34.
- [74] A. M. Maxam, W. Gilbert, *Methods Enzymol.* 65 (1980) 499.
- [75] W. Bannwarth, unpublished results.
- [76] Details of the procedure are available on request.
- [77] W. Bannwarth, A. Trzeciak, *Helv. Chim. Acta* 70 (1987) 175.
- [78] J. Engels, E. Uhlmann, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 1023.
- [79] T. Horn, M. S. Urdea, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 4705.
- [80] B. A. Connolly, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 463.
- [81] R. W. Ellis, *Pharm. Res.* 3 (1986) 195.
- [82] E. M. Southern, *J. Mol. Biol.* 98 (1975) 503.
- [83] A. S. Whitehead, G. Goldberger, D. E. Woods, A. F. Markham, R. Colten, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 80 (1983) 5387.
- [84] M. L. Collins, W. R. Hunsaker, *Anal. Biochem.* 151 (1985) 211.
- [85] R. Lathe, *J. Mol. Biol.* 183 (1985) 1.
- [86] E. Ohtsuka, S. Matsuki, M. Ikehara, Y. Takahashi, K. Matsubara, *J. Biol. Chem.* 260 (1985) 2605.
- [87] T. Huynh-Dinh, N. Duchange, N. M. Zakin, A. Lemarchand, J. Igolen, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82 (1985) 7510.
- [88] F. H. Martin, M. M. Castro, *Nucleic Acids Res.* 13 (1985) 8927.
- [89] T. Huynh-Dinh, B. Langlois d'Estaintot, P. Allard, J. Igolen, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 431.
- [90] T. A. Millican, G. A. Mock, M. A. Chauncey, T. P. Patel, M. A. W. Eaton, J. Gunning, S. D. Cutbush, S. Neidle, J. Mann, *Nucleic Acids Res.* 12 (1984) 7435.
- [91] D. V. Goeddel, D. G. Kleid, F. Bolivar, H. L. Heyneker, D. G. Yansura, R. Crea, T. Hirose, A. Kraszewski, K. Itakura, A. D. Riggs, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 76 (1979) 106.
- [92] R. Wetzel, D. G. Kleid, R. Crea, H. L. Heyneker, D. G. Yansura, T. Hirose, A. Kraszewski, A. D. Riggs, K. Itakura, D. V. Goeddel, *Gene* 16 (1981) 63.
- [93] R. Brousseau, R. Scarpulla, W. Sung, H. M. Hsiung, S. A. Narang, R. Wu, *Gene* 17 (1982) 279.
- [94] Y. A. Ovchinnikov, V. A. Efimov, I. N. Ivanova, S. V. Reverdatto, N. P. Skiba, O. G. Chakhmakheva, *Gene* 31 (1984) 65.
- [95] J. Engels, M. Leineweber, E. Uhlmann, *Angew. Chem.* 96 (1984) 969; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 961.
- [96] B. S. Sproat, M. J. Gait, *Nucleic Acids Res.* 13 (1985) 2959.
- [97] U. Certa, W. Bannwarth, D. Stüber, R. Gentz, M. Lanzer, S. Le Grice, F. Guillot, I. Wendler, G. Hunsmann, H. Bujard, J. Mous, *EMBO J.* 5 (1986) 3051.
- [98] J. J. Rossi, R. Kierzek, T. Huang, P. Walker, K. Itakura, *J. Biol. Chem.* 257 (1982) 9226.
- [99] R. C. Scarpulla, S. A. Narang, R. Wu, *Anal. Biochem.* 121 (1982) 356.
- [100] K. Itakura, J. J. Rossi, R. B. Wallace, *Annu. Rev. Biochem.* 53 (1984) 323.
- [101] J. Messing, B. Gronenborn, B. Müller-Hill, P. H. Hofschneider, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 74 (1977) 3642.
- [102] L. S. Lerman (Ed.): *DNA Probes*, Cold Spring Harbor Lab., New York (1986).
- [103] R. B. Wallace, M. Schold, M. J. Johnson, P. Dembeck, K. Itakura, *Nucleic Acid Res.* 9 (1981) 3647.
- [104] J. V. Neel, *Can. J. Genet. Cytol.* 20 (1978) 295.
- [105] M. Piratsis, Y. W. Kan, A. Cao, B. J. Connor, R. L. Teplitz, R. B. Wallace, *N. Engl. J. Med.* 309 (1983) 284.
- [106] V. J. Kidd, R. B. Wallace, K. Itakura, S. L. C. Woo, *Nature (London)* 304 (1983) 230.
- [107] R. K. Saiki, S. Scharf, F. Faloona, K. B. Mullis, G. T. Horn, H. A. Erlich, N. Arnheim, *Science* 231 (1985) 1350.

Schweizer Chemie in Zahlen

Die neueste Ausgabe (im Juli 1978 abgeschlossen) der jährlich in deutscher, französischer und englischer Sprache von der Schweizerischen Gesellschaft für Chemische Industrie (SGCI) veröffentlichten Zusammenstellung wichtiger Daten in handlichem Format (10 × 21 cm, 16 Seiten, flexibler Umschlag) ist nun erhältlich.

Inhaltsverzeichnis: Aussenhandel und Handelsbilanz; Produktion und Umsatz; Preise und Löhne; Beschäftigung; Beschäftigte nach Branchen; Betriebsgrößen in der Chemischen Industrie; Anzahl Beschäftigte in der Chemischen Industrie nach Kantonen; Anzahl Betriebe in der Chemischen Industrie nach Kantonen; Forschung und Entwicklung (F + E); Umweltschutz, Löhne, Sozialleistungen und Spartenanteile in der schweizerischen Chemischen Industrie; Die Schweizer Chemie ist in allen fünf Kontinenten zugegen; Internationale Vergleichsdaten aus dem Bereiche der Chemischen Industrie.

Bestellungen schriftlich oder telefonisch bei:

- SGCI Informationsdienst,
Postfach, CH-8035 Zürich,
Tel.: (01) 363 10 30, Fax: (01) 363 10 18

news from STN International

Engineering Information

Engineering Information, Inc. (Ei) now provides photocopies of articles and conference papers cited in the COMPENDEX and MEET files on the STN International network. Searchers can use the ORDER command on STN to place document orders. STN International is the online network offered cooperatively by the American Chemical Society, the Fachinformationszentrum Energie, Physik, Mathematik GmbH (Federal Republic of Germany), and the Japan Information

Center of Science and Technology, with assistance from the Japan Association for International Chemical Information. STN operates on Messenger software, developed especially for STN by the American Chemical Society's Chemical Abstracts Service. Messenger provides access to all the network's databases worldwide through a single command language.

Fees are \$15 for each article of up to 20 pages and \$0.40 per page for each page over 20. Fees include copyright royalty payments of up to \$3. Royalty payments over \$3 are billed at cost.

Orders are processed within seven working days. Special delivery, overseas airmail postage, and rush service are also available. Payment may be made through a deposit account of \$150 or more, or by MasterCard or VISA credit cards. Annual contracts are available with discounts for high-volume customers.

For more information, contact Engineering Information, Inc., Document Delivery Service, Rm 204, 345 E 47th St, New York, NY 10017. Phone (212) 705-7301 in NY State or outside the continental U.S. From other areas call 800-221-1044.

Neue Nomenklaturempfehlungen der IUPAC

Kommissionen der International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) haben in englischer Sprache die im folgenden beschriebenen Nomenklaturempfehlungen ausgearbeitet.

1. Neutral Molecular Compounds

Dieses 40 Seiten umfassende Dokument ist die revidierte Fassung von Kapitel I-7 des «Roten Buches», d. h. der Sammlung von Nomenklaturregeln der Anorganischen Chemie, die gegenwärtig vollkommen überarbeitet wird. Das Kapitel befasst sich mit Element-

hydriden, deren Substitutionsprodukten und mit einfachen Koordinationsverbindungen.

2. Oxacids

Dieses Dokument umfasst gleichfalls etwa 40 Seiten und ist die revidierte Fassung von Kapitel I-9 des «Roten Buches». Empfohlen wird eine allgemein anwendbare «Wasserstoff-Nomenklatur», in der beispielsweise H_2SO_4 als Dihydrogen-tetra-sulfat(2-) zu bezeichnen ist, und eine weniger allgemein anwendbare «Säure-Nomenklatur», in der H_2SO_4 Tetraoxoschwefelsäure heisst.

3. Boron Hydrides and Related Compounds

Dieser Abschnitt umfasst 50 Seiten und entspricht Kapitel I-11 des «Roten Buches». Er befasst sich mit polyedrischen Polyborhydrid-Clustern, die einen verhältnismässig hohen Grad von Symmetrie aufweisen, und erläutert anhand zahlreicher Abbildungen die dafür vorgeschlagenen Namen.

4. The Nomenclature of Steroids

In diesem nahezu 50 Seiten langen Typoskript werden die seit 1972 geltenden Regeln für die Steroid-Nomenklatur erweitert, um neuere Entwicklungen zu berücksichtigen.

5. Nomenclature of Thermal Analysis: Part V - Symbols

Symbole für die wichtigsten in der Thermoanalyse verwendeten Grössen werden in diesem aus 2 Seiten bestehenden Dokument festgeschrieben.

Die IUPAC bittet jetzt alle an den hier genannten Themen interessierten Fachkollegen, die Empfehlungen zu begutachten, bevor diese abschliessend beraten werden. Zu diesem Zweck sind Kopien der Texte erhältlich von:

- Prof. Dr. H. Grunewald, VCH Verlagsgesellschaft,
Postfach 1260/1280, D-6940 Weinheim
(Bundesrepublik Deutschland)

Preis-Verleihungen

Ruzicka-Preis 1987

Am 15. September hat der Schweizerische Schulrat den Ruzicka-Preis 1987 für Chemie und die Silberne Ruzicka-Medaille an Privatdozent Dr. *Alfons Baiker* vom Technisch-chemischen Laboratorium der ETH Zürich vergeben, «in Würdigung seiner hervorragenden Beiträge zum Verständnis der heterogenen Katalyse».

Die heterogene Katalyse, bei welcher chemische Reaktionen durch Festkörperoberflächen katalysiert werden, erhält eine stark zunehmende Bedeutung. Sie ermöglicht es, die Reaktionen energiesparend und selektiv durchzuführen, was im Hinblick auf Ressourcen und Umweltbelastung immer wichtiger wird. Bereits heute werden viele chemische Verbindungen durch katalytische Prozesse hergestellt, und diese Tendenz wird sich in der Zukunft verstärken. Neben der Bedeutung für die Synthese ist die für den Umweltschutz hervorzuheben (katalytische Entgiftung von Abgasen aus Verbrennungsprozessen, z. B. von Automobil- und Industrieabgasen).

Alfons Baiker hat sich mit einer Reihe für die Katalyse grundlegender Fragen befasst, so z. B. dem Stofftransport in porösen Feststoffkatalysatoren und dem Zusammenhang zwischen der Struktur von Festkörperoberflächen und ihrer katalytischen Aktivität. Untersuchungen zum Mechanismus katalytische Reaktionen sowie die Weiterentwicklung der Charakterisierungsmethoden für Katalysatoren und innovative Wege zur Modifizierung von Festkörperoberflächen führten zur Herstellung von neuartigen Katalysatorsystemen, z. B. feindispersierten trägergebundenen Oxiden und trägergebundenen Metallkatalysatoren ausgehend von amorphen metallischen Leigerungen.

Der Preis erinnert an den 1976 verstorbenen Nobel-Preisträger und ETH-Professor *Leopold Ruzicka* und wurde dieses Jahr zum 31. Male verliehen. Die Auszeichnung wurde vom Präsidenten des Schweizerischen Schulrats, Prof. *Heinrich Ursprung*, im Rahmen eines wissenschaftlichen Kolloquiums an der ETH Zürich überreicht.

Alfons Baiker wurde 1945 in Zürich geboren. Nach der Eidgenössischen Maturitätsprüfung (Typus C) studierte er Chemie an der ETH Zürich (Promotion 1974). Anschließend war er als wissenschaftlicher Mitarbeiter und ab 1977 als Oberassistent am Technisch-chemischen Laboratorium der ETHZ tätig. In diese Zeit fiel ein Weiterbildungsaufenthalt am Imperial College in London als Austauschstipendiat des «International Younger Research Worker Interscheme». Nach einer Forschungs- und Lehrtätigkeit (1978–1979) an der Stanford University, California, habilitierte er sich an der ETHZ für das Lehrgebiet der heterogenen Katalyse. Seit 1980 leitet er eine Forschungsgruppe auf dem Gebiet der Grenzflächenchemie. *Alfons Baiker* ist Mitherausgeber der internationalen Zeitschrift *Catalysis Today* und Mitglied des Advisory Boards von *Applied Catalysis*. 1986 wurde seine Arbeit von der Canadian Chemical Society ausgezeichnet.

ESCIS-Sicherheitspreis 1987

Die Expertenkommission für Sicherheit in der Chemischen Industrie der Schweiz (ESCIS) hat den ESCIS-Sicherheitspreis 1987 Prof. Dr. *Peter Bützer*, Altstätten (St. Gallen), zugesprochen. Gewürdigt werden damit seine im Auftrag des Regierungsrates von St. Gallen durchgeführten beispielgebenden Arbeiten zur systematischen Erfassung und Beurteilung der Risiken bei der Herstellung, der Lagerung und dem Transport von gefährlichen Stoffen.

Peter Bützer ist Chemiker und Lehrer an der Kantonsschule Heerbrugg sowie Dozent an der Handelshochschule St. Gallen. Der Preis ist mit sFr. 10 000.- dotiert und wird an der internationalen Chemiefachmesse ILMAC im Oktober in Basel überreicht.

Die ESCIS ist eine unabhängige Kommission, die sich aus Vertretern der Industrie, der Hochschulen, des Bundes (BIGA) und der SUVA zusammensetzt. Sie befasst sich seit über 25 Jahren mit praxisnahen Sicherheitsfragen in der Chemischen Industrie und ist bereits mit verschiedenen technisch orientierten Publikationen sowie Ausbildungskursen an die Öffentlichkeit getreten.

Personalia

Ehrungen

Hans-Christoph Curtius, Dr. phil., Titularprofessor für Klinische Chemie an der Universität Zürich, wurde von der Kanazawa Medical University, Institute of Human Genetics (Japan), zum Gastprofessor ernannt.

Paul S. Pregosin, Dr., Privatdozent für Anorganische Chemie an der ETH Zürich, ist vom Schweizerischen Bundesrat in Würdigung seiner Verdienste in Forschung und Lehre der Titel eines Professors verliehen worden.

Charles Weissmann, Dr. phil. et med., Prof. für Molekularbiologie chemisch-genetischer Richtung an der Universität Zürich, erhielt von der Schweizerischen Krebsliga den Krebspreis 1987.

Ernennungen

Daniel Bellus, Dr. rer. nat., Direktor der Ciba-Geigy AG – AG Forschung und Entwicklung Pflanzenschutz, Chargé de cours à l'Institut de chimie organique de l'Université de Fribourg, a été nommé en qualité de Professeur titulaire.

Paul Suppan, Dr., Maître assistant et Chargé de cours à l'Institut de chimie physique de l'Université de Fribourg, a été nommé en qualité de Professeur titulaire.

Mitteilungen des Schweizerischen Komitees für Chemie – Comité Suisse de la Chimie (CSC)

Das Comité Suisse de la Chimie (CSC) ist die Dachorganisation von in der Schweiz tätigen Chemischen Vereinigungen. In dieser Funktion übernimmt es vor allem Aufgaben, die den Rahmen der einzelnen Mitgliedergesellschaften übersteigen oder von allgemeinem Interesse für die Chemie sind (gesamtschweizerische Koordinationsaufgaben, insbesondere auf den Gebieten Öffentlichkeitsarbeit und Chemieunterricht; Landesvertretungen bei internationalen Organisationen).

ILMAC '87: Informationsveranstaltung

Dienstag, 20. Oktober 1987, 15.00 Uhr
Kongresszentrum der Schweizer
Mustermesse Basel

Nach dem grossen Erfolg im Jahre 1984 – mehr als 900 Teilnehmer – organisiert das CSC auch an der diesjährigen ILMAC (20.–23. Oktober 1987) Vorträge, die sich wiederum in erster Linie an Schüler der Oberstufe von Mittelschulen und ihre Lehrer richten. Eine Kommission (Hochschuldozenten, Gymnasiallehrer, Industriechemiker, Wissenschaftsjournalist) hat – unter Beizug von Fachexperten – ein Programm zusammengestellt, das auch weiteren Kreisen wertvolle Informationen bieten dürfte. Der Eintritt zu den Vorträgen ist für alle Interessenten frei.

In der Schweiz läuft seit Jahren ein *Nationales Forschungsprogramm Werkstoffe*, an dem sich Hochschulen und Industrielaboratorien beteiligen. Das Thema «massgeschneiderte Werkstoffe» ist weltweit höchst aktuell, und manche Resultate der Entwicklungsarbeiten zeigen sich bereits heute in unserem Alltag (vgl. auch das CHIMIA-Editorial auf S. 276 in diesem Heft). Die Informationsveranstaltung ist Teilaspekten dieses riesigen und auch wirtschaftlich extrem wichtigen Arbeitsgebietes gewidmet:

Werkstoffe für morgen – eine Herausforderung für Chemiker

Tagungsleiter: Prof. Dr. *P. Schiess* (Institut für Organische Chemie, Universität Basel)

Geburtstage

Giuseppe Bertossa, Dipl. Ing. Chem., Domat/Ems, Mitglied des SChV, feiert am 29.10.87 den 60. Geburtstag.

Stefan Gäl, Dr., Privatdozent für Chemische Verfahrenstechnik an der Universität Bern, feiert am 08.11.87 den 60. Geburtstag.

Heinrich Hepenstick, Dr. sc. tech., Technischer Direktor Maggi GmbH, Stein am Rhein, Mitglied des SChV, feiert am 30.10.87 den 65. Geburtstag.

Max Larsen, Chemiker HTL, Reinach, Mitglied des SChV, feiert am 29.10.87 den 70. Geburtstag.

Hans Peter Ledergerber, Chemiker HTL, Sektionschef St. Galler Stadtwerke, Mitglied des SChV, feiert am 07.11.87 den 60. Geburtstag.

Rudolf Rometsch, Dr. phil. II, Präsident NAGRA, Bolligen, Mitglied des SChV, feiert am 09.11.87 den 70. Geburtstag.

Paul W. Schindler, Dr. phil. nat., Prof. für Anorganische Chemie an der Universität Bern, Mitglied des SChV, feiert am 07.11.87 den 60. Geburtstag.

Wilhelm Schmidt-Lorenz, Dr., Prof. für Lebensmittel-Mikrobiologie an der ETH Zürich, feiert am 06.11.87 den 65. Geburtstag.

Hermann L. Simon, Dr. sc. tech., Riehen, Mitglied des SChV, feiert am 04.11.87 den 70. Geburtstag.

Lajos Szabo, Dipl. Ing. Chem., Basel, Mitglied des SChV, feiert am 29.10.87 den 60. Geburtstag.

Frieda Wening, Chemikerin HTL, Winterthur, Mitglied des SChV, feiert am 17.10.87 den 90. Geburtstag.

Hans Zschaler, Dr. phil. nat., Bremgarten, Mitglied des SChV, feiert am 18.10.87 den 60. Geburtstag.

Vorträge:

- Prof. Dr. *V. Franzen* (Direktor des Nationalen Forschungsprogramms (NF) Werkstoffe, Basel): «Einführung in die Problematik der modernen Werkstoff-Forschung und Erklärung des Begriffs NF»
- Prof. Dr. *W. Kaiser* (HTL Brugg-Windisch): «Verbundwerkstoffe auf Polymerbasis»
- Prof. Dr. *H. Finkelmann* (Institut für Makromolekulare Chemie der Universität Freiburg i. Br.): «Flüssigkristalle – Materialien mit aussergewöhnlichen Eigenschaften»

Dozenten (Universität, ETH, HTL), die eine Gruppe (Doktoranden, Studenten) zusammenstellen können, erhalten überdies Gratiskarten für den Besuch der Fachmesse ILMAC an einem beliebigen Tag. Dafür ist allerdings aus organisatorischen Gründen eine *Anmeldung an die untenstehende Adresse bis zum 9. Oktober* unter Angabe der Teilnehmerzahl und einer Empfangsadresse für den Kartenversand erforderlich.

- Für das CSC: Dr. *A. Fürst*, KfO
F. Hoffmann-La Roche & Cie AG, 71/113
Grenzacherstrasse 124
4002 Basel

Mitteilungen des Schweizerischen Chemiker-Verbandes (SCV)

Erratum

In der Profil-Darstellung des Schweizerischen Chemiker-Verbandes (SChV), die im Juli/August-Heft dieses Jahrgangs der CHIMIA erschienen ist, fehlt auf Seite 271 bei der Nennung der *Ehrenpräsidenten* der Eintrag: Dr. *Max Rutishauser*, Feldbrunnen. Der SChV-Vorstand bedauert dieses Versehen und bittet den ehemaligen Präsident (1974–1982) sowie alle Leser um Nachsicht.

Markt: Apparate, Chemikalien und Dienstleistungen

Flow Injection Analysis (FIA) – Analyses rapides de sols et de végétaux

Les dosages des éléments nutritifs dans les sols ou les végétaux sont longs à réaliser par les méthodes manuelles classiques. Par contre, les méthodes automatiques classiques demandent un temps de mise en route long et répondent difficilement aux besoins actuels de rapidité.

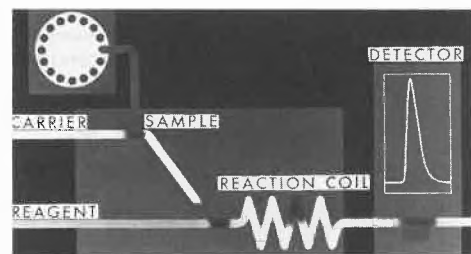


Fig. 1. Principe de fonctionnement du FIAstar. L'échantillon liquide (40 à 200 μ L) est injecté dans un flux liquide non segmenté. Dans ce flux qui le déplace, l'échantillon injecté forme une zone qui se mélange à un flux de réactif additionnel. Un serpentin assure la réalisation de ce mélange et permet ainsi la réaction chimique. Vecteur et réactifs sont pompés à travers les tuyaux et le serpentin (diamètre int.: 0.5 à 0.7 mm) à vitesse et débit constants. Les conditions de réaction sont absolument identiques pour les standards et pour les échantillons. La concentration de l'échantillon injecté est calculée à partir de résultats de standards injectés dans les mêmes conditions.

L'analyseur FIAstar Tecator fournit des résultats en 30 secondes. Les méthodes de routine ont été développées en particulier pour le dosage de l'azote, phosphore, aluminium, bore, ... De nombreux autres éléments sont également dosables avec le FIAstar. L'analyseur est basé sur le principe de l'injection en flux continu non segmenté (méthode FIA – voir Fig. 1 et 2). Sa rapidité et sa simplicité permettent des économies de temps importantes par rapport aux méthodes manuelles. Sa souplesse, les cadences d'analyse possible (80 à

160 échantillons/heure) représentent une sérieuse amélioration par rapport aux analyseurs existants. Les méthodes utilisées sont les méthodes classiques. Tecator fournit des notes d'application détaillées pour chaque paramètre.

L'analyseur FIAstar peut fonctionner soit manuellement, le résultat étant obtenu 30 secondes après l'injection, soit automatiquement, relié à un passeur d'échantillons (80 à 160 échantillons/heure). Lorsque le nombre d'échantillons à analyser est faible, FIAstar est utilisé comme un analyseur polyvalent pour réaliser le dosage des différents paramètres. En effet, le changement de méthode est très rapide et facile (en 4 à 6 minutes) et les résultats sont obtenus sans délai.

► Tecator AB, Box 70, S-26301 Höganäs (Sweden), Tel.: (042) 423 30, Telex: 72695.

Leserdienst 51



Fig. 2. FIAstar est un système compact intégré, piloté par microprocesseur. Il comprend (de gauche à droite) le module de contrôle du détecteur (équipé d'une imprimante graphique 4 couleurs) spectrophotomètre ou photomètre à filtre, l'analyseur et le passeur d'échantillons.



IAP

Personalwahlberatung

Im Auftrag des BVD, Brand-Verhütungs-Dienst für Industrie und Gewerbe, suchen wir einen

UMWELTSCHUTZFACHMANN

Das weitgespannte Aufgabengebiet umfasst z. B. die Erstellung von Risikoanalysen und Umweltverträglichkeitsprüfungen, die Bearbeitung spezieller Probleme des Gewässer- und Umgebungsschutzes.

Diese anspruchsvolle und vielseitige Aufgabe soll einem Hochschulabsolventen in

CHEMIE / BIOLOGIE / ÖKOLOGIE

übertragen werden. Nach einer sorgfältigen Einführung werden Sie Industrieunternehmungen beraten und sind Gesprächspartner von Behörden sowie in- und ausländischen Institutionen. Zudem sind Sie zuständig für die Betreuung der Schnittstellen zu den anderen, traditionellen Sicherheitsbereichen des BVD.

Der Arbeitsort ist Zürich – allerdings müssen Sie die Bereitschaft zu einem gewissen Umfang an Reisetätigkeit mitbringen.

Sind Sie ein engagierter, initiativer Fachmann, der kontaktgewandt ist und den Umgang mit Menschen schätzt? Dann bitten wir Sie um die Zustellung Ihrer Bewerbungsunterlagen inkl. handschriftlichem Begleitbrief an unseren Herrn H. R. Barth, oder Ihren vorgängigen Telefonanruf. Selbstverständlich behandeln wir Ihre Bewerbung vertraulich.

Institut für Angewandte Psychologie

Merkurstrasse 43 8032 Zürich Tel. 01 251 15 14/251 97 87

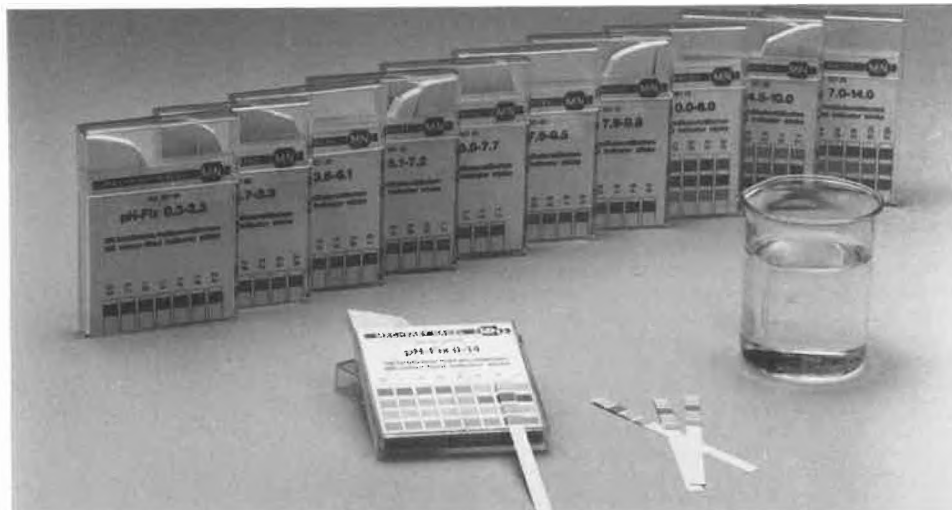
pH-Fix, farbfixierte Indikatorstäbchen

Indikatorstäbchen pH-Fix ermöglichen die schnelle Messung des pH-Werts einer Wasserprobe. Mit ihnen lässt sich auch leicht die Einstellung der Probenlösung während der Analyse kontrollieren, um Analysenfehler zu vermeiden, die bei sehr stark gepufferten Proben auftreten können. Für diesen Zweck sind die Indikatorstäbchen anderen pH-Papieren deutlich überlegen.

Im Gegensatz zu herkömmlichen Indikatorpapieren sind die Indikatorfarbstoffe bei pH-Fix Stäbchen substantiv an die Cellulosefaser gebunden (DE-PS 24 36 257). Dadurch wird das Ausbluten der Farbstoffe selbst in stark alkalischen Lösungen vermieden. Bei den pH-Fix Indikatorstäbchen werden zum Teil neuartige, intensive Farbstoffe verwendet, die das Ablesen erleichtern und damit eine exakte pH-Bestimmung gewährleisten.

► Macherey-Nagel GmbH + Co. KG, Postfach 307, D-5160 Düren, Tel.: (02421) 61071, Telex: 833893.

Leserdienst 52



Ergonomie aus der Steckdose

In der industriellen Montagetechnik, am ergonomisch gestalteten Büroarbeitsplatz, in der Medizintechnik, wo auch immer grosse Hublasten bei extremer Ausladung gefragt sind, ist das Teleskop die passende (in der Tat exakt positionierbare) Lösung dazu: Das Telmag-System 2010 als 2fach-Teleskop und das System 3010 als 3fach-Teleskop mit Schubkräften von 1800 N bis 4000 N.

Das neue Telmag-System verfügt über die Fähigkeit, die innenliegenden Rohre eines ausserordentlich massiven, quadratischen Aluminium-Stativs mit grosser Kraft und exakter Genauigkeit linear herauszuschieben und/oder zurückzuziehen. Das eingebaute Antriebsaggregat ist ein praxisbewährter, starker elektrischer Linearantrieb mit Hohlwelle. Telmag-Teleskope arbeiten geräuschlos und sind als steckerfertige Elemente wartungsfrei montierbar. Denkbar einfach ist denn auch die Verbindung, mit welcher die Teleskope an ihre Unterlagen bzw. an das zu bewegende Objekt fixiert werden. Teure Hebelkonstruktionen fallen weg. Durch verschiedene Trägerhöhen, unterschiedliche Hublängen und Belastungsmöglichkeiten, sowie nun auch mit 2- und 3-teiligen Teleskopproben sind die Telmag-Teleskope äusserst individuell und vielseitig einsetzbar.

► Magnetic Elektromotoren AG, Oristalstrasse 97, Postfach, CH-4410 Liestal, Tel.: (061) 91 55 30, Telex: 96 60 11 mgt ch.

Leserdienst 53



Diagnostic Systems Development

BATTELLE's Biomedical Group based in Geneva is seeking several new members of staff to supplement its multidisciplinary team specializing in the applied research and development of diagnostic systems.

The Biomedical Group develops a wide range of in-vitro diagnostic systems under contract to commercial producers in the USA, Europe and Japan.

Positions are available for the following Ph. D. degree holders to work on immunoassay nucleic acid probe assay and enzyme-based systems for both decentralized and centralized markets.

SENIOR RESEARCHER: *nucleic acid probe systems, novel diagnostic systems*

JUNIOR RESEARCHER: *practical experience of diagnostics development immunoassays*

SENIOR RESEARCHER: *enzyme kinetics, novel diagnostic systems*

JUNIOR RESEARCHER: *enzyme biochemistry*

SENIOR RESEARCHER: *solid-phase and surface reactions.*

Ideal candidates should have an interest or experience in commercialization of diagnostic systems, and be capable of working independently within a multidisciplinary team; fluent english and a working knowledge of French and/or German required: an inventive spirit and marketing experience would be an added advantage.

Candidates of Swiss nationality or holders of a valid work permit are requested to send their application including curriculum vitae, photograph and salary requirements to the Personnel Manager, **Battelle, 7, route de Drize, 1227 Carouge Geneva.**

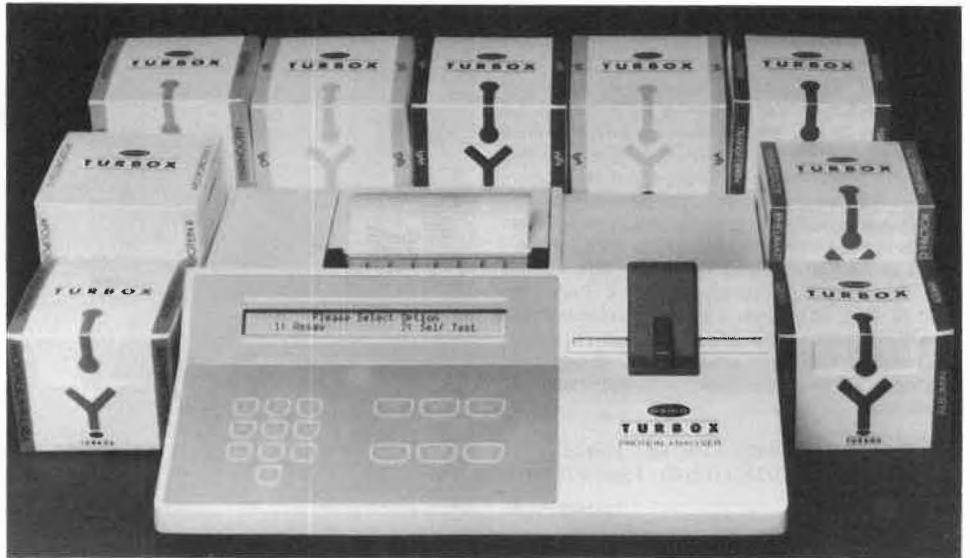
You can also contact our consultant: **Gérald O. Baldin, Director, International Consulting and Development Services, 18, chemin Rieu, 1208 Geneva, who will not send us your application, without your prior approval.**

Proteinanalyse auf Fingerdruck

Ein neues Tischgerät vereinfacht nun die Proteinanalyse im Laboratorium – es hat die Grösse einer Schreibmaschine. Mit Mikroprozessor, Einpunkteichung mit Eichstandardkarte und eingebautem Drucker bietet der «Turbox» hohen Bedienungskomfort. Eine einfache Tastatur mit integrierter Software und Flüssigkristallanzeige ermöglicht die direkte Kommunikation mit dem System. Mit einer Eichstandardkarte in Form einer Kreditkarte werden die Reagentien-Daten ins Gerät eingelesen. Der eingebaute Mikroprozessor erlaubt eine Einpunkteichung, da der Reaktionsverlauf der Kurve reagensspezifisch gespeichert ist. Nach Verdünnung der Probe und Zubereitung von Eichstandardleerwert kann der Anwender die Probe in eine Küvette pipettieren, Antiserum zufügen und bei Raumtemperatur 30 Minuten inkubieren lassen. Die Ergebnisse werden ausgedruckt und die Daten übersichtlich dokumentiert. Das heutige Angebot besteht in den folgenden Assay-Kits: Apolipoprotein A₁ und B, C-reaktives Protein (CRP), Albumin, Mikroalbuminurie, Fibrinogen, Immunglobulin G (IgG), Immunglobulin A (IgA), Immunglobulin M (IgM), Rheumafaktor, Transferrin, α-Glukoprotein (Oros mucoid), Antithrombin III (AT III), Haptoglobin.

►IG Instrumenten-Gesellschaft AG, Räfelstrasse 32, CH-8045 Zürich, Tel.: (01) 461 33 11.

Leserdienst 54



PRIMOFIT – eine neue Rohrverbindung

Dieses neuentwickelte Rohrverbindungs-System für Stahl- und PE-HD-Rohre eignet sich besonders für die Gas- und Wasserversorgung, den industriellen Rohrleitungsbau und die Haustechnik. PRIMOFIT ist eine einbaufertige, vormontierte Rohrverbindung und löst die seit 25 Jahren bewährten Flexkupplungen ab. PRIMOFIT wird in feuerverzinkter Ausführung geliefert. Für Gase steht eine Verbindung mit NBR-Dichtung zur Verfügung, die ebenfalls für Öl und Druckluft geeignet ist. Für die Anwendung in Kalt- und Warmwasserleitung wird eine EPDM-Dichtung angeboten.

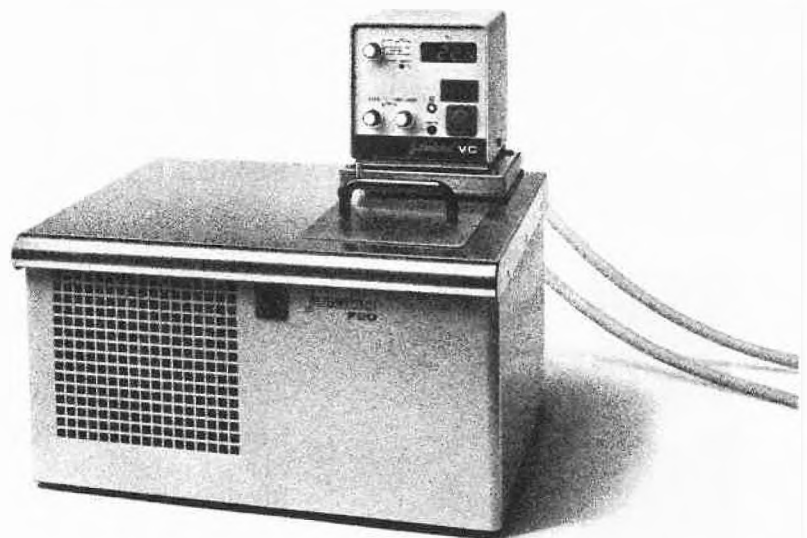


PRIMOFIT zeichnet sich durch seine kompakte, schrumpfschlauchgerechte Form aus und ist besonders verarbeiterfreundlich. Es sind keine Spezialwerkzeuge erforderlich (Rohre einstecken, anziehen, fertig). PRIMOFIT ist eine schubgesicherte und zugfeste Klemmverbindung und erlaubt eine abgewinkelte Montage von bis zu 6° zwischen den Anschlussrohren. PRIMOFIT ist vom SVGW zugelassen und registriert.

►Georg Fischer AG, CH-8201 Schaffhausen, Tel.: (053) 8 11 11, Telex: 89 70 70 40 gf.ch.

Leserdienst 55

DAMIT SICH NIEMAND DIE FINGER VERBRENNT.



Bei uns finden Sie nicht nur ein umfangreiches Angebot an zuverlässigen und fortschrittlichen Thermostaten von Julabo. Wir zeigen Ihnen auch, wie sie in der Praxis optimal eingesetzt werden. Und warum Sie sich auf den ausgebauten ABS-Service verlassen können. So dass sich bei der Anschaffung eines Thermostaten niemand die Finger verbrennt.

Das ABS-Verkaufsprogramm orientiert sich an den Grundsätzen von Qualität und Wirtschaftlichkeit. Es wird ergänzt durch grosszügige Serviceleistungen, prompte Lieferbereitschaft und anwendungsbezogene Kundenberatung.

Verlangen Sie weitere Unterlagen bei:

ABS Auer Bittmann Soulié AG
4002 Basel Postfach, Münchensteinerstr. 87,
Telefon 061 50 50 80, Telex 963 073.
8953 Dietikon Postfach, Rühligrasse 20,
Telefon 01 741 14 44, Telex 825 254.
1227 Carouge-Genève, 16 rue des Moraines,
Téléphone 022 42 32 00, Télex 429 863.

ABS AUER BITTMANN SOULIÉ AG

ABS
Bringt Qualität ins Labor

EDITORIAL

Jubiläum: 10. ILMAC – Internationale Fachmesse für Laboratoriums- und Verfahrenstechnik, Messtechnik und Automation in der Chemie.

Rollen Sie Ihren Teig noch selber? Nai, Sii ... Dieser bekannte Werbespruch ist ein Ausdruck dafür, dass es sich heute kaum mehr in allen Fällen lohnt, alles in der Küche nach alter Hausfrauenart von A bis Z selbst zu machen. Hilfsmittel und Fertigprodukte greifen um sich, erleichtern die Arbeit. Wie gesagt: Von Ausnahmen abgesehen!

Wie ist das im Laboratorium? Im Betrieb? Seit rund 30 Jahren wird die ILMAC organisiert. Welches sind hier die Fortschritte, die Erleichterungen? Erledigen auch wir Chemiker immer noch alles von Hand wie zu Vaters Zeiten? Hier haben z. B. die Automation, der Mikroprozessor oder moderne Apparaturen zur Instrumentalanalyse die Arbeitsweise noch drastischer verändert. Wer bestimmt, immer von Ausnahmen abgesehen, bei Titrationen heute den Umschlagpunkt noch von Auge? Wer kann es sich noch leisten, bei Reihenuntersuchungen mit dem Gaschromatographen die Signale auszuplanimetrieren? Seit Arbeitskräfte rar und teuer geworden sind, und seit sich die Erkenntnis durchgesetzt hat, dass dem menschlichen Ermessen Grenzen gesetzt sind, versucht man, Willkür und Augenmass durch apparative Präzision und Reproduzierbarkeit zu ersetzen. Geisttötende und somit menschliches Versagen fördernde Wiederholungen von irgendwelchen Handlungen werden uns, immer von Ausnahmen abgesehen, durch die moderne Technik abgenommen, so dass wir uns auf kreative Tätigkeiten konzentrieren können.

Diesen Fortschritt in der Laboratoriums- und Messtechnik konnte man in den letzten Jahren von Ausstellung zu Ausstellung verfolgen, wenn man mit wachen Sinnen durch die Hallen schritt und mit den Ausstellern diskutierte.

In welcher Richtung sich dieser Trend nun fortsetzen wird, ist schwer zu sagen. Etwas, das uns schon fast vollkommen scheint, können wir in unserer Phantasie kaum noch als verbesserungsfähig sehen. Und doch wird die Entwicklung weitergehen und uns sicherlich überraschen. Nehmen wir nur zwei Beispiele: Biosensoren und Biochips. Ein weites Feld, vorläufig nur der Forschung, tut sich da auf. Aber rasch werden auch Ergebnisse in die Praxis umgesetzt. Dies dauert vielleicht bei den Biochips noch etwas länger. Wer hätte aber vor Jahren schon geglaubt, dass heute Insektenfühler mit elektrischen Anschlusskabeln als selektive Sensoren für geschlechtsspezifische Lockstoffe von Schädlingen zur Identifikation und zur Analyse dieser Lockstoffe (Pheromone) in Gaschromatographen verwendet werden könnten und somit zur biologischen Bekämpfung der schadenverursachenden Insekten beitragen würden?

Aber wie überall hat jeder weitere Fortschritt auch wieder seinen Pferdefuss: Es muss nicht grober Missbrauch sein, ein sanfter Verrat der Ethik genügt schon. Wie sagte doch *Dante Alighieri* in *La Comedia*? «Je vollkommener eine Sache ist, desto empfindlicher ist sie für gute und böse Behandlung».



(Werner Richarz,
Präsident des ILMAC-Komitees)

NEU

NUKOL™

die KAPILLARSÄULE für die Analyse von

- Freien Carbonsäuren C2–C20
- Acrylsäure
- Glykolen
- Phenolen und Cresolen
- Alkoholen
und vielen anderen polaren,
sauren Verbindungen

Die kurzkettigen, flüchtigen Carbonsäuren erzeugen als Folge der hohen Polarität und der Tendenz zur Wasserstoffbrücken-Bildung bei der Gaschromatographie oft ein starkes Peak tailing und irreversible Adsorption. Dadurch wird die gute Auftrennung und Quantifizierung der Peaks erschwert. Mit der neuen NUKOL-Kapillarsäule, welche chemisch gebunden ist, bietet Supelco die Lösung für die quantitative Bestimmung dieser Carbonsäuren an. Mit dieser Neuentwicklung wurden ausgedehnte Testprogramme bezüglich Reproduzierbarkeit, Langzeitstabilität, Temperaturstabilität etc. durchgeführt. Bei einer Vielzahl von Applikationen hat sie sich bereits ausgezeichnet bewährt. Wir informieren Sie gerne ausführlicher über diese Kapillarsäulen-Neuentwicklung. Fordern Sie die entsprechenden Unterlagen per Telefon oder per Post an.



Halle 331 Stand 643
Tel. 061/26 25 42



SUPELCO
SUBSIDIARY OF ROHM AND HAAS COMPANY

SUPELCO SA · Chemin du Lavasson 2 · 1196 Gland, Switzerland
Phone 022 64 35 64 · Telex SUP 419637 · FAX 022 64 18 17

Ein Griff in die Tasten...



... Und Sie können virtuos mit den gesamten Werken wissenschaftlicher Dokumente umgehen. Aus Datenbanken wie Medline,* Exerpta Medica, Biosis nach Noten alle Daten, Fakten und Informationen herausholen, die Musik sind für Ihre Entscheidungen.

Möchten Sie mehr über **Data-Star** und seine Informationsbereiche wissen? Dann rufen Sie uns doch einfach an.

*In Zusammenarbeit mit der Schweiz. Akademie der medizinischen Wissenschaften.

ILMAC 87
Halle 311, Stand 733



radio-schweiz ag · Schwarztorstr. 61
3000 Bern 14
Tel. 031 65 91 11
Telex 32 192
dirs ch

Two-Dimensional NMR Spectroscopy: A Powerful Tool for the Investigation of Molecular Structure and Dynamics

Richard R. Ernst*

Today chemical research is hardly conceivable without nuclear magnetic resonance. It has proved to be an exceedingly rich source of information for exploring the structure of molecules in solution, for the investigation of solid materials, and for the study of molecular dynamics. In order to cope with the overwhelming information content, an extension to two-dimensional spectroscopy turned out to be indispensable. Two-dimensional spectroscopy has contributed, since its introduction twelve years ago, a large number of new powerful techniques for the elucidation of coupling networks by 2D correlation spectroscopy, for the measurement of internuclear distances by 2D cross-relaxation spectroscopy, and for the investigation of chemical exchange networks by 2D exchange spectroscopy. These new techniques are particularly useful for the analysis of large molecules in chemistry and in biology.

1. Introduction

The development of nuclear magnetic resonance (NMR) during the past decade has been truly exceptional. Very few fields of chemistry are left that are not yet highly dependent on results obtained by NMR spectroscopy. Moreover, its importance extends nowadays into all fields of natural science from solid state physics to molecular biology^[1-3]. Most recently, magnetic resonance has also entered medicine and became a most informative diagnostic tool in clinical applications, both for non-invasive imaging as well as for in-vivo chemical spectroscopy^[1,4].

Nuclear spins act like local reporters that provide information on molecular

structure in their close vicinity. For chemical applications it is most important that the information is obtained directly in chemical terms. Chemical substituents can readily be identified. Bonding networks as well as bond angles are easily deduced. Even the three-dimensional molecular structure can be determined directly in solution, an achievement which is not matched by any other technique. In addition, NMR spectroscopy is an ideal technique for the study of slow chemical dynamics. A great advantage is that chemical reactions may be studied at leisure in dynamic equilibrium. No fancy stopped flow experiments are needed although they can be combined with NMR if desired.

Much of the recent development has proceeded towards applications for large biomolecules, such as proteins and nucleic acids^[2]. It soon turned out that the information content of an NMR spectrum can become overwhelming. And not even the highest conceivable magnetic field strength



Richard R. Ernst: Born 1933 in Winterthur. After his chemistry diploma received at ETH Zürich, he worked from 1958 to 1962 on his PhD thesis at the Laboratorium für Physikalische Chemie under the guidance of Professor Hans Primas. From 1963 to 1968 he was employed by Varian Associates, Palo Alto, California, where he developed NMR Fourier Spectroscopy. Since 1968 he is heading a research group at ETH Zürich working on methodological developments in nuclear magnetic resonance and electron spin resonance, as Privatdozent, Assistant Professor, Associate Professor, and since 1976 as Full Professor. Awards: 1969 Ruzicka Prize, 1983 Gold Medal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine, 1985 honorary doctor's degree ETH Lausanne, and 1986 Marcel Benoist Prize.

is sufficient to resolve and identify all spectral features in a conventional one-dimensional NMR spectrum of a biomolecule. Extensions of NMR spectroscopy to more than one dimension seem to be indispensable in order to accommodate the wealth of information in a frequency plane instead on a frequency axis. This calls for two-dimensional (2D) spectroscopy.

Actually, some of the information contained in an NMR spectrum is of truly two-dimensional nature. Consider, for example, the spin-spin couplings for pairs of nuclear spins. In old-fashioned one-dimensional spectroscopy, spin-spin couplings lead to multiplet splittings of the different chemically shifted resonance lines. Sometimes it is easy to identify spins with mutual couplings based on a detailed analysis of the multiplet structure and comparison of the splittings. But the success of such an analysis might be fortuitous. Who knows whether two lines that apparently form together a doublet represent not two independent chemical shifts? This is an unsolvable question when having just a conventional NMR spectrum at hand.

In fact, spin-spin couplings correlate nuclear spins that are near in terms of the chemical bonding network. But correlation information is two-dimensional information and is best represented by a correlation matrix. Rows and columns can be identified with individual spins, and off-diagonal elements indicate couplings between specific nuclei. Such a correlation map can indeed be measured directly as a 2D correlation spectrum where the diago-

* Correspondence: Prof. Dr. R. R. Ernst
Laboratorium für Physikalische Chemie
Eidgenössische Technische Hochschule Zürich
ETH-Zentrum, Universitätstrasse 22
CH-8092 Zürich

nal contains just the conventional one-dimensional spectrum and cross peaks indicate the strength of coupling between nuclear spins at different chemical shift position (cf. Figs. 5, 13, 20, 23).

The situation is very similar for nuclear cross relaxation which presents an invaluable tool for the measurement of internuclear distances for molecules in solution. Cross relaxation relies on magnetic dipole-dipole interaction between spins. It is therefore also a pair interaction that leads to mutual magnetization exchange between spins at different chemical shifts. Again cross relaxation is most naturally represented by a 2D cross-relaxation spectrum (cf. Fig. 3) where cross peaks measure the rate of magnetization exchange and therefore spatial proximity.

The third phenomenon that also calls for a two-dimensional representation is chemical exchange. Molecular fragments exchange between different chemical environments which are manifested in an NMR spectrum by different chemical shifts. Chemical exchange processes that relate origin and destination of molecular fragments can be visualized in a highly instructive manner by 2D exchange spectroscopy (cf. Fig. 2). In fact, such a 2D spectrum directly represents the chemical exchange matrix. Both, pathways of exchange and rate constants can be determined in a unique manner.

It may have become apparent that 2D spectroscopy has a very central position in NMR spectroscopy. Indeed it has become an indispensable and powerful tool in many fields of application. Before the experimental techniques of 2D spectroscopy shall be described in detail, three prototype applications will be presented in order to motivate the reader to work also through the more technical Sections 5-13. To acquire some basic knowledge on the modern tools of NMR seems to be a must for most practical chemists.

2. Chemical Exchange Processes Studied by 2D NMR Spectroscopy

It is known that heptamethylbenzenium ion can undergo a dynamic exchange process where methyl groups are moved between the six possible sites^[5]. A priori it is unclear whether the dynamics is exclusively due to a 1-2 bond shift as indicated in Fig. 1, or whether intra- or inter-molecular jumps to more remote positions are also feasible. The one-dimensional proton NMR spectrum in Fig. 2, recorded at 40°C, shows the four chemically inequivalent methyl groups, but it does not reveal an indication of exchange. At higher temperatures, however, severe line broadening, coalescence of the four lines, and line narrowing into a single sharp line occur successively. This behavior can be interpreted in terms of a chemical exchange process. Very careful lineshape studies of one-dimensional spectra in connection with computer simulations led to the conclusion that a 1-2 bond-shift mechanism prevails although the distinction of 1-2 bond-shift and random exchange processes is very difficult^[5].

Fig. 2 shows a 2D chemical exchange spectrum of a solution of heptamethylbenzenium ion in 9.4 M H₂SO₄ recorded at 40°C^[6]. The 2D spectrum displays along the marked diagonal four peaks with intensities 2:2:2:1 corresponding to the four types of methyl groups visible also in the 1D spectrum. Three pairs of symmetrically positioned cross peaks, all of equal intensity, indicate exchange exclusively between positions (1, 2), (2, 3), and (3, 4). This confirms immediately and beyond any doubt the predominance of a 1-2 bond-shift mechanism.

The 2D exchange spectrum can be related to the kinetic exchange matrix of the process. The kinetic matrix for a 1-2 bond shift in heptamethylbenzenium ion, formulated in terms of the magnetization of the four magnetically distinct sites, M₁,

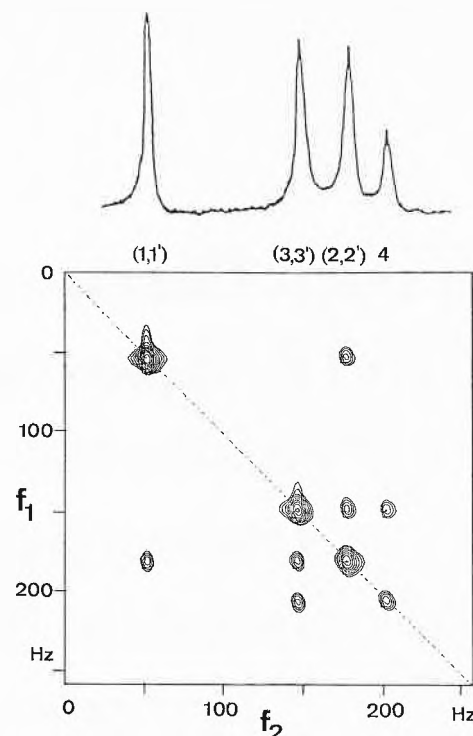


Fig. 2. Contour plot of a 60 MHz proton resonance 2D chemical exchange spectrum of heptamethylbenzenium ion dissolved in 9.4 M H₂SO₄ measured at 40°C with a mixing time $\tau_m = 280$ ms (adapted from Ref. [6]). A one-dimensional spectrum is shown on top. The assignment of the four peaks is in agreement with Fig. 1.

M₂, M₃, and M₄, can be expressed by the rate constant k for an elementary reaction step between two sites on the Born-Oppenheimer surface:

$$\begin{pmatrix} \dot{M}_1 \\ \dot{M}_3 \\ \dot{M}_2 \\ \dot{M}_4 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -2k & 0 & 2k & 0 \\ 0 & -4k & 2k & 4k \\ 2k & 2k & -4k & 0 \\ 0 & 2k & 0 & -4k \end{pmatrix} \begin{pmatrix} M_1 \\ M_3 \\ M_2 \\ M_4 \end{pmatrix} \quad (1)$$

Note that the sites have been ordered according to their appearance in the 2D spectrum. In the initial rate approximation one finds the solution

$$\begin{pmatrix} M_1(t_1, \tau_m) \\ M_3(t_1, \tau_m) \\ M_2(t_1, \tau_m) \\ M_4(t_1, \tau_m) \end{pmatrix} =$$

$$\begin{bmatrix} 2 - 4k\tau_m & 0 & 4k\tau_m & 0 \\ 0 & 2 - 8k\tau_m & 4k\tau_m & 4k\tau_m \\ 4k\tau_m & 4k\tau_m & 2 - 8k\tau_m & 0 \\ 0 & 4k\tau_m & 0 & 1 - 4k\tau_m \end{bmatrix} \cdot \begin{pmatrix} f_1(t_1) \\ f_3(t_1) \\ f_2(t_1) \\ f_4(t_1) \end{pmatrix} \cdot M_0 \quad (2)$$

where M₀ is the equilibrium magnetization of a single CH₃ group and f₁(t₁) ... f₄(t₁) are modulation functions caused by the evolution during a variable time t₁ that precedes the exchange period and is needed in all 2D experiments as described later. While the matrix in Eq. (1) is asymmetric, the one in Eq. (2) is symmetric. The matrix of Eq. (2)

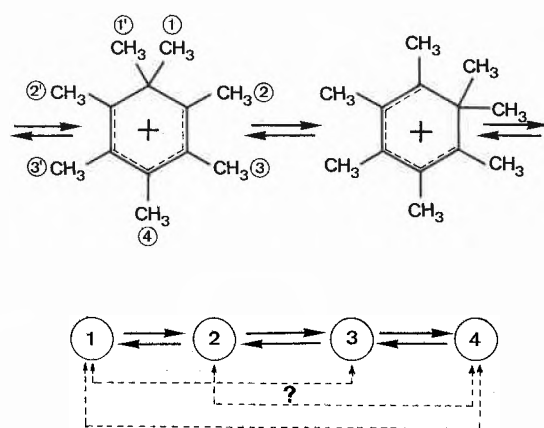


Fig. 1. Chemical exchange processes in heptamethylbenzenium ion. The true chemical exchange network is very complicated and the Born-Oppenheimer surface contains 2520 equivalent minima that differ in the arrangement of the methyl groups. By NMR only four sites, 1, 2, 3, and 4, can be distinguished. In principle, exchange could proceed by a 1-2 bond shift (solid lines) or in addition by random exchange steps (broken lines).

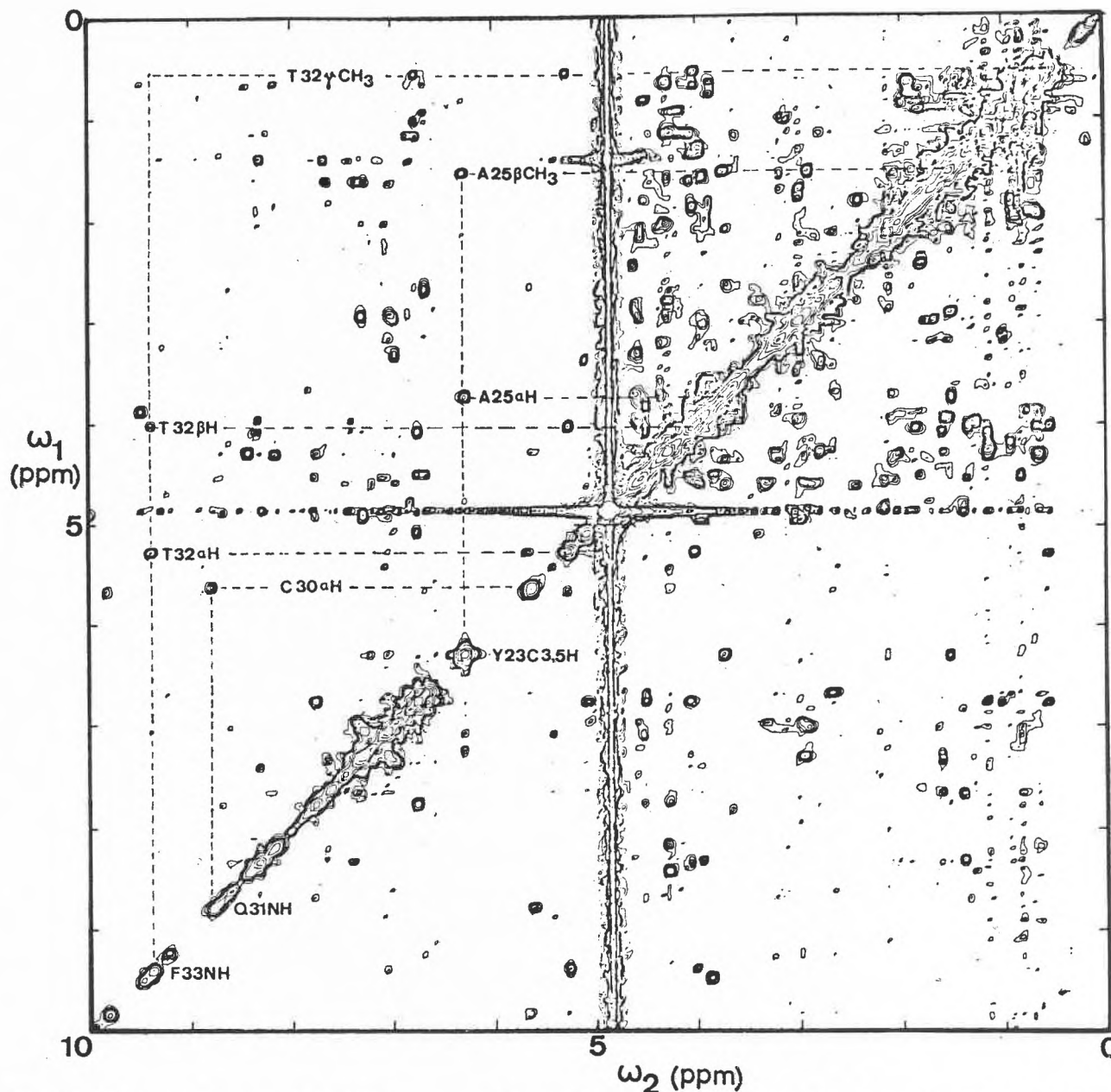


Fig. 3. 360 MHz 2D cross-relaxation (NOESY) spectrum of 20 mM BPTI in $^2\text{H}_2\text{O}$ recorded at 18°C (reproduced from Ref. [9]).

gives directly the intensities of the peaks in the 2D spectrum. Obviously there is close agreement with the experimental spectrum of Fig. 2. All visible off-diagonal peaks have equal intensities, and connect neighbouring sites as expected for 1–2 bond shift. Indeed, it is possible to measure directly the exchange matrix by a simple and straightforward NMR technique.

3. Tertiary Structure of Proteins Determined by 2D NMR Spectroscopy

NMR spectroscopy is in the moment the only technique that allows the determination of the 3D structure of proteins in solution, in contrast to X-ray and neutron scattering which require the sample in single crystalline form. It is known that the crystallization process may alter the tertiary structure and may inhibit motional

processes that proceed in solution where the molecules exert their biological function. The solution structure is therefore of first-rate interest. It can be determined by 2D NMR as has been demonstrated first by *Wüthrich* and coworkers^[2].

The basic sources of geometric information are the cross-relaxation rates R_{ik} between protons i and k which are induced by magnetic dipole-dipole interactions. They depend on the internuclear distance r_{ik} and on the rotational correlation time τ_c of the molecular tumbling process in solution that modulates the dipole-dipole interaction and causes relaxation according to

$$R_{ik} \propto \tau_c / r_{ik}^6 \quad (3)$$

Assuming a constant rotational correlation time τ_c throughout the entire molecule, it is possible to estimate distances r_{ik} for nuclear pairs in the molecule from measured cross-relaxation rates R_{ik} .

Cross-relaxation processes can be visualized by 2D cross-relaxation spectroscopy that is usually known under the name 2D nuclear Overhauser effect spectroscopy, abbreviated NOESY. A cross peak between two chemical shift positions indicates cross relaxation between these two sites, the intensity being proportional to the rate constant. The maximum distance r_{ik} for sizeable cross peaks is about 5 Å. Together with constraints imposed by atomic radii and known bond angles, it is then possible to deduce a most likely structure by a sophisticated computer program such as the distance geometry algorithm^[7] or by molecular dynamics calculations^[8].

Among numerous further biomolecules, the procedure has been applied to the globular protein basic pancreatic trypsin inhibitor (BPTI) with the amino acid sequence RPDFCLEPPYTGGCKARIIRYFYNAKAGLCQTFVYGGCRKRNNFKSAEDCMRTAGGC, using the one-letter codes for the 58 amino acid residues^[2]. A

NOESY spectrum of BPTI is given in Fig. 3. Cross peaks between NH and $C_{\alpha}H$ protons belonging to adjacent amino acid residues are apparent (e.g. F33NH-T32 $C_{\alpha}H$, Q31NH-C30 $C_{\alpha}H$). There are, however, also further proximities among protons of different amino acids more remote in the sequence that lead to strong NOE cross peaks (e.g. Y23 $C_{3,5}H$ -A25 $C_{\alpha}H$) and are important for establishing the tertiary structure of the protein.

However, before such a determination of the tertiary structure of a biomolecule can be attempted, it is necessary to arrive at a proper assignment of the backbone protons to the different amino acid residues. Two sources of information are used

for the assignment, as illustrated by Fig. 4: (i) NH and $C_{\alpha}H$ proton pairs within the same amino acid residue are assigned based on their mutual J coupling constant that is revealed in a 2D correlation (COSY) spectrum. Cross peaks arise in a COSY spectrum between two chemical shift positions whenever the two nuclei are related by scalar spin-spin coupling. It is known that all measurable spin-spin couplings are limited to proton pairs within an amino acid residue. (ii) NH and $C_{\alpha}H$ proton pairs in adjacent amino acid residues can be assigned due to their dipolar cross relaxation which is manifested by cross peaks in a 2D cross-relaxation (NOESY) spectrum. A combination of both spectra

permits a step-by-step sequential assignment, often of all backbone protons.

For this sequential assignment of backbone protons, it is convenient to use a triangular combination of a COSY and a NOESY spectrum as shown in Fig. 5. Because of the basic diagonal symmetry of the individual spectra, all relevant information is contained in a triangular cut. The assignment can now proceed sequentially, for example starting with the N24 $C_{\alpha}H$ -NH COSY cross peak. Cross relaxation between N24NH and Y23 $C_{\alpha}H$ is responsible for a NOESY cross peak that leads to the next residue Y23 where again a NH- $C_{\alpha}H$ COSY cross peak identifies the NH proton of Y23. This proton exhibits cross relaxation to F22 $C_{\alpha}H$ and leads to a further NOESY cross peak, and so on. The assignment can easily be done by inspection.

As an example for the structure determination of proteins in solution, Fig. 6 shows five backbone structures of another protein, the proteinase inhibitor IIA from bull seminal plasma (BUSI IIA). These structures have been derived by the described procedure and are compatible with the distance constraints obtained from NOESY spectra^[11]. Such liquid state structures determined by NMR allow for the first time a comparison with the crystal structures obtained by X-ray scattering.

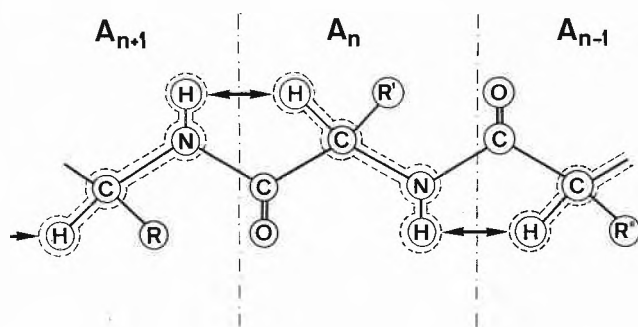


Fig. 4. Nuclear spin coupling network in a polypeptide chain. The broken lines indicate the pathway of the vicinal spin-spin coupling interaction between NH and $C_{\alpha}H$ protons which is mediated by the electron density and proceeds through the bonds. It is revealed in 2D correlation (COSY) experiments. The arrows indicate through-space magnetic dipolar interaction $\propto 1/r_{ik}^3$ which leads to nuclear cross relaxation with a $1/r_{ik}^6$ distance dependence. It is responsible for cross peaks in NOESY spectra. The two mechanisms of coupling provide a continuous network of interactions extending through the entire polypeptide chain.

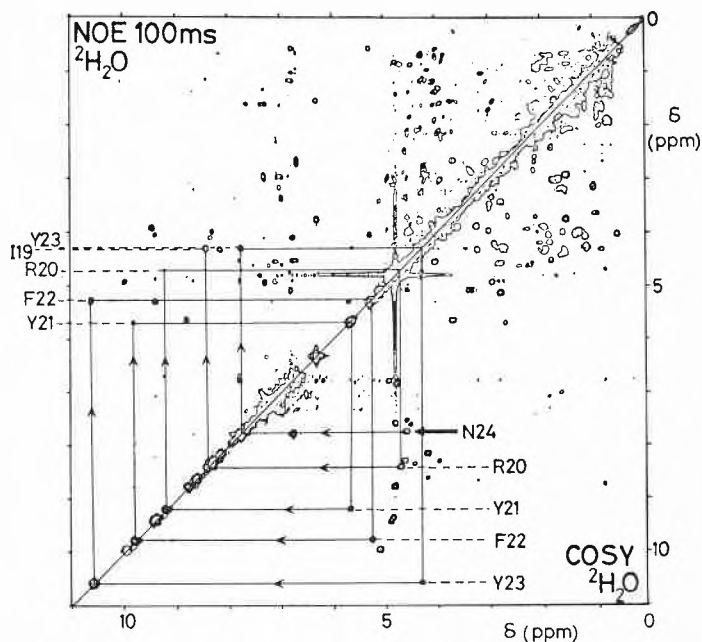


Fig. 5. Triangular combination of a COSY and a NOESY spectrum of BPTI to facilitate the sequential assignment of the backbone protons. J connectivities in the lower half and NOE connectivities in the upper half are indicated by connecting lines starting at the N24 $C_{\alpha}H$ -NH J cross peak and ending at the R20NH-I19 $C_{\alpha}H$ NOE cross peak. The connectivity «snail» allows unambiguous assignments of the backbone resonance (adapted from Ref. [10]).

4. Heterogeneity of Solid Material Investigated by 2D NMR Spectroscopy

The structure of solid materials can be investigated by NMR spectroscopy based on a phenomenon that is related to cross relaxation in liquids. The dipolar interaction among static protons imbedded in a rigid solid leads to «spin diffusion». When the dipolar coupling between spins is stronger than their chemical shift difference, energy conserving flip-flip processes among the spins are feasible that transfer spin order in a diffusive manner over distances up to 100 Å and more. The spin diffusion rate constant is again proportional to $1/r_{ik}^6$ where r_{ik} is the distance of nearest neighbour spins. It should be noted that spin diffusion in solids is based on a purely static Hamiltonian and describes the evolution of non-equilibrium spin states, while cross relaxation in liquid phase requires rapid molecular motion and is not restricted to spins with similar chemical shifts.

Spin diffusion can be exploited to investigate heterogeneity in solids. Nuclear spins in different, sufficiently large domains do not cross-talk while spins in the same domain may take part in spin diffusion. A 2D experiment analogous to 2D exchange spectroscopy in liquids allows one to visualize spin diffusion. Cross peaks between the resonances of two spins in a spin diffusion spectrum indicate then spatial proximity in a solid.

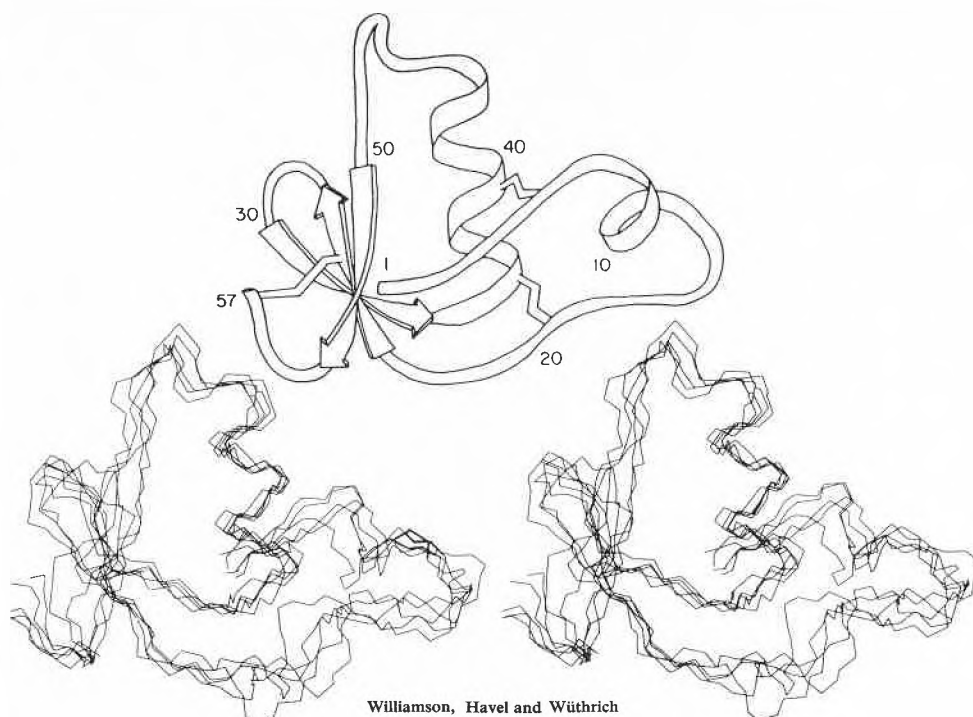


Fig. 6. Stereographic views of 5 computer-optimized backbone structures of BUSI IIA based on distance constraints derived from NOESY spectra. The first 4 residues and the disulfide bonds have been omitted for clarity. In addition, a schematic drawing of the backbone structure is included (reproduced from Ref. [11]).

The utility of spin diffusion shall be illustrated by an investigation of polymer blends obtained by casting the blends from a solution of two or more polymers in a suitable solvent. It is known that the physical properties of polymer blends depend on the heterogeneous or homogeneous domain structure of the blend. It is also known that the micro structure can be affected by the solvent and by the casting procedure.

Fig. 7 shows the solid state one-dimensional proton NMR spectra of two blends of polystyrene and polyvinylmethylether cast by adding petroleum ether to a solution either in toluene (blend B_T) or in chloroform (blend B_C) [12]. The spectra differ only very slightly and do not allow conclusions on heterogeneity.

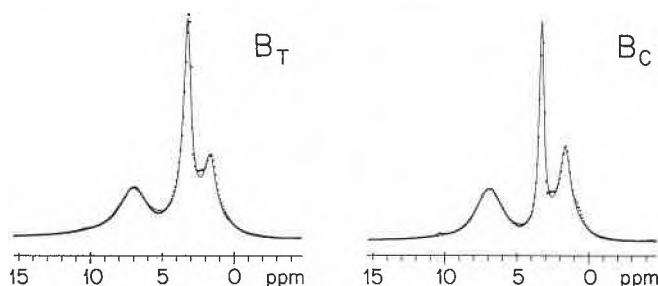


Fig. 7. Solid state proton resonance spectra of two polymer blends. B_T : blend consisting of 44 mol% polystyrene and 56 mol% polyvinylmethylether cast from toluene; B_C : blend consisting of 53 mol% polystyrene and 47 mol% polyvinylmethylether cast from chloroform. The dots represent the experimental signal, the solid lines indicate a computer fit from which the concentrations were determined. Multiple pulse dipolar decoupling by MREV-8 and magic angle sample spinning were employed to enhance resolution (reproduced from Ref. [12]).

2D spin diffusion spectra of the two blends are presented in Fig. 8. The aromatic proton peak is characteristic for polystyrene while the OCH_3 , OCH peak arises from polyvinylmethylether. Spin diffusion between these two peaks provides the required information. Indeed the two 2D spectra differ significantly. The 2D spectrum for the blend B_C shows no cross peaks between the mentioned resonances and must be fully heterogeneous. There seems to be no mixed domain containing the two polymers. The 2D spectrum for the blend B_T , on the other hand, exhibits strong cross peaks between the resonances of different polymers. It contains therefore a homogeneous domain in which the two polymers are mixed on a molecular scale.

It has turned out [13] that the exact com-

position of the various domains cannot be determined based on a 2D spin diffusion spectrum alone. However, in combination with selective saturation experiments, it proved possible to obtain the composition of blend B_T in terms of a simple three-phase model [12]. The pure polystyrene phase contains 8%, the mixed phase 79%, and the pure polyvinylmethylether phase 13% of the total polymer mass. The mixed phase consists to 63% of polystyrene.

Although the experiment is conceptually very simple and the resulting spectra easy to interpret, the experimental requirements for solids are more stringent than in solution. Magic angle sample spinning and multiple pulse dipolar decoupling are needed in order to obtain sufficient spectral resolution.

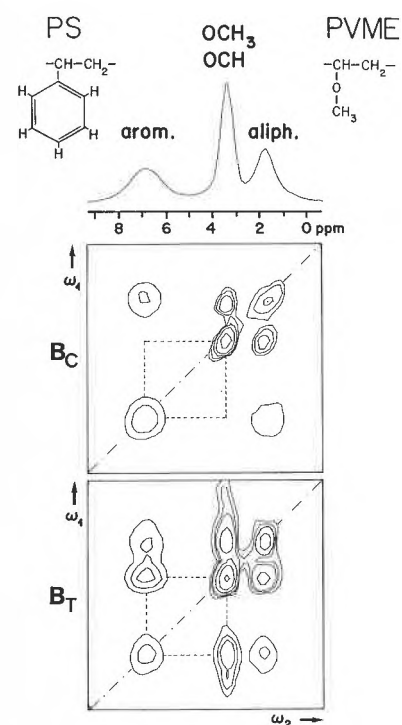


Fig. 8. 2D spin diffusion spectra of the two polymer blends B_T and B_C obtained with the experimental scheme of Fig. 11. The position of expected cross peaks between aromatic protons of polystyrene (PS) and the OCH_3 and OCH protons of polyvinylmethylether (PVME) are marked by broken lines (adapted from Ref. [13]).

5. The Basic 2D Experiments

The 2D spectra described so far have been obtained by the same basic experimental scheme, shown in Fig. 9: A signal $s(t_1, t_2)$ is measured as a function of the real time variable t_2 , while the time parameter t_1 is incremented from experiment to experiment in an extended series of measurements. The two-dimensional time domain signal

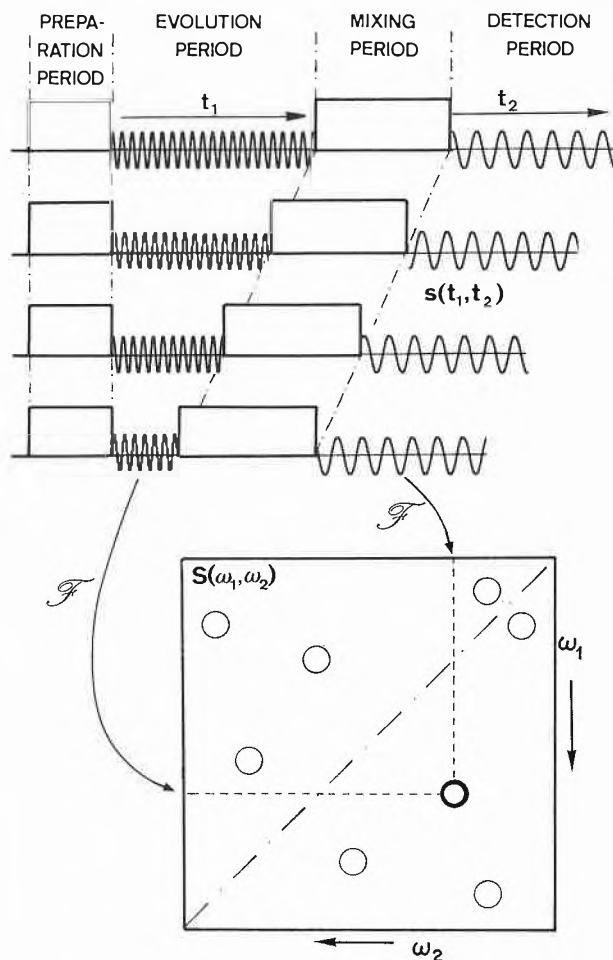


Fig. 9. Schematic representation of a 2D experiment consisting of four periods: preparation, evolution, mixing, and detection. The evolution period t_1 is varied systematically in duration in a series of experiments. The signal $s(t_1, t_2)$ is measured in the detection period as a function of t_2 . The precession during the evolution period causes an oscillatory dependence on t_1 of the initial signal amplitude $s(t_1, 0)$. A two-dimensional Fourier transformation delivers the 2D spectrum shown at the bottom. It can be perceived as a representation of the mixing process that transfers coherence between different transitions.

$s(t_1, t_2)$ is then Fourier-transformed in two dimensions and leads to the 2D spectrum $S(\omega_1, \omega_2)$. This type of time-domain Fourier-transform spectroscopy is the most frequently used approach to 2D spectroscopy although further procedures are conceivable^[1]. It is for example possible to compute 2D spectra from the stochastic response of non-linear systems^[14].

The notion «coherence» is of central importance in 2D spectroscopy^[1]. It denotes the in-phase motion of an ensemble of particles, in our case of spin magnetic moments. This is in contrast to motion of spins with random phases. Coherence is induced by radio frequency (rf) pulses and its components can be attributed to individual transitions between levels in an energy level scheme that proceed in a coherent manner. Sometimes, coherence can be associated with precessing transverse magnetization of a particular spin I_k . In this case, it may be represented symbolically by one of the transverse spin operators I_{kx} or I_{ky} , depending on its phase. (The z axis is the

direction of the external static magnetic field.) In the presence of an additional spin I_l with spin quantum number $I_l = 1/2$, one may also speak of «anti-phase coherence», or more specifically of coherence of spin I_k anti-phase with respect to spin I_l . This implies that the amplitude of coherence of spin I_k has a sign that depends on the sign of polarization of spin I_l with respect to the external field. Anti-phase coherence may symbolically be represented by the operators $I_{kx}I_{lz}$ and $I_{ky}I_{lz}$ ^[1,15] or more loosely visualized by antiparallel transverse vectors belonging to the two I_k transitions with different I_l polarization. This operator description, although useful, will no extensively be applied in the following.

The basic four-phase time-domain experiment, sketched in Fig. 9, starts with the preparation period that serves to excite coherence. Numerous excitation processes are conceivable. In the simplest case a non-selective $\pi/2$ pulse is used as in Figs. 10a–10d, which can be extended into a sequence of several pulses, for example to excite

multiple quantum transitions (Fig. 10e) or in order to transfer polarization to another less sensitive spin species (see Fig. 25).

The purpose of the evolution period is to determine the characteristic resonance frequencies of the molecules before the transfer of coherence by pulses, chemical exchange, or cross relaxation. The evolution during this period is responsible for the frequency spread of the 2D spectrum in the ω_1 direction. It may take place under the natural Hamiltonian or under an effective Hamiltonian caused by a suitable rf perturbation, such as a central refocusing π pulse or a spin decoupling sequence. We may understand the function of the evolution period that precedes the mixing or exchange period by visualizing that the individual spins are «labeled» with their precession frequencies measured during the evolution period in order to determine their origin after the mixing or exchange process.

The following mixing period is in many experiments the most important period. It serves to effect the coherence transfer that is mapped in the form of a 2D spectrum. Coherence transfer can be induced by an unitary transformation caused by a series of rf pulses (cf. Fig. 10a, 10c, 10e). On the other hand it is also possible to initiate an incoherent transfer process that transfers coherence («coherence» can in fact be transferred incoherently!) by chemical exchange, cross relaxation, or by spin diffusion (Fig. 10b and Fig. 11). In some 2D experiments, designed for 2D separation, the mixing period may be absent altogether.

In the final detection period, the coherence resulting from the coherence transfer process is detected and recorded. Again it is possible to let proceed the evolution during detection under a suitably modified Hamiltonian.

A principal and general characteristic of time-domain 2D experiments is the mode of recording. The observation of the signal $s(t_1, t_2)$ is strictly limited to the detection period t_2 . The information on evolution during the evolution period t_1 is obtained indirectly by systematic incrementation of the evolution time t_1 in an extended series of experiments that delivers the 2D data set $s(t_1, t_2)$. The 2D array of time-domain data is then subjected to a 2D Fourier transformation producing the 2D spectrum $S(\omega_1, \omega_2)$. This recording procedure is responsible for the often considerable performance time of 2D experiments requiring frequently several thousand individual experiments for different t_1 values. Usually no reduction in performance time is possible because the amount of information inherent in the 2D spectrum $S(\omega_1, \omega_2)$ must be matched by the data acquisition process. Nevertheless time-saving tricks are known that are applicable in special situations.

It should have become clear that an almost unlimited multitude of 2D techniques is conceivable of which many are already of practical importance. The basic principle is quite general and can be applied to all

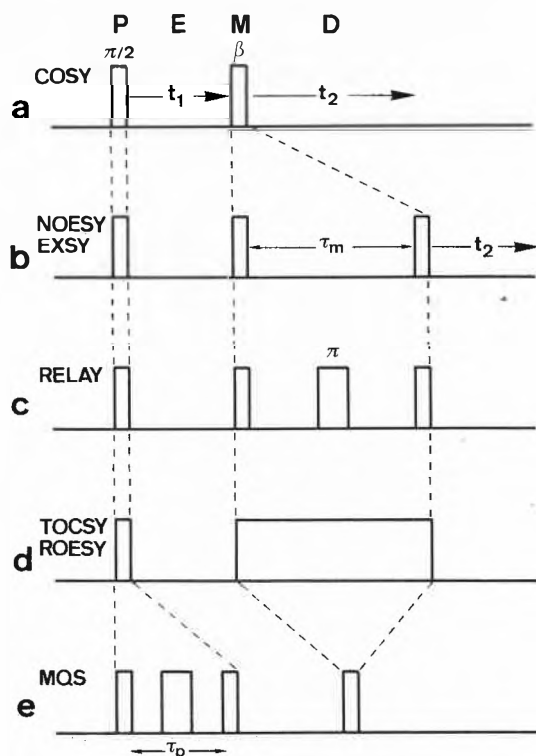


Fig. 10. A collection of some important 2D experiment pulse sequences. The four relevant periods are denoted P = preparation, E = evolution, M = mixing, and D = detection. – (a) Homonuclear 2D correlation spectroscopy (COSY) with a single $\pi/2$ preparation and a single mixing pulse of rotation angle β . – (b) 2D exchange spectroscopy for the investigation of chemical exchange (EXSY) or for cross relaxation (NOESY). During the mixing period z magnetization is exchanged between different sites. Two $\pi/2$ pulses are needed to rotate magnetization from the transverse plane to the z axis and vice versa. – (c) 2D relayed correlation spectroscopy (RELAY COSY). The mixing period involves a two-step coherence transfer effected by two $\pi/2$ pulses. The central π pulse serves to refocus chemical shift precession. Note the similarity to the NOESY experiment of (b). Different coherence transfer pathways are selected in the two experiments by phase cycling. – (d) Total correlation spectroscopy (TOCSY) and rotating frame NOE spectroscopy (ROESY). The transfer of coherence takes place in the presence of an extended period of rf irradiation («in the rotating frame»). – (e) 2D multiple quantum spectroscopy. The initial creation of multiple quantum coherence requires a three-pulse preparation sequence. A single mixing pulse converts non-detectable multiple quantum coherence into observable single quantum coherence.

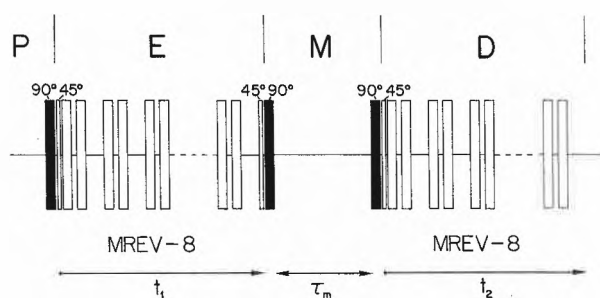


Fig. 11. Experimental pulse scheme for 2D proton spin diffusion measurements. The $\pi/2$ preparation pulse is followed by a MREV-8 multiple pulse dipolar decoupling sequence applied during the evolution period bracketed by two 45° pulses needed in order to rotate the magnetization to and from the average quantization axis. The same procedure is applied during the detection period. During the mixing period, no decoupling is applied in order to allow for spin diffusion. Magic angle sample spinning (not shown) is used throughout the entire experiment to eliminate chemical shielding anisotropy (reproduced from Ref. ^[13]).

fields of spectroscopy although practical difficulties outside of NMR might be severe. So far, most 2D experiments have been performed in NMR together with a few experiments in nuclear quadrupole resonance and in electron spin resonance.

The 2D spectroscopy techniques can be grouped in three classes:

(i) *Experiments of 2D separation.* This class comprises techniques that do not require a mixing period and effect a 2D spread of a 1D spectrum by evolution under two different effective Hamiltonians. Unlike 2D correlation, the number of peaks in the 2D separated spectrum is identical to the number of resonances in the 1D spectrum. Proton and carbon-13 2D J spectra of liquid samples as well as separated local field spectra of solids belong to this category^[1]. Experiments of this type will not be covered by this essay.

(ii) *Experiments of 2D correlation.* The coherence transfer during mixing is caused by an unitary transformation induced by rf pulses. This experiment serves for the investigation of connectivity through J coupling and possibly through dipolar interaction. The simple pulse scheme of the prototype experiment for homonuclear 2D correlation spectroscopy, first proposed by Jeener^[16], is shown in Fig. 10a. It uses a $\pi/2$ preparation pulse that excites all allowed single quantum coherences. The coherence transfer in the mixing period is effected by a single $\pi/2$ pulse which transfers coherence exclusively between transitions of spins that are scalar coupled.

Coherence transfer is restricted to anti-phase coherence, such as $I_k I_l$. A $(\pi/2)_y$ mixing pulse causes the transformation^[15]

$$I_{kx} I_{lz} \xrightarrow{(\pi/2)_y} -I_{kz} I_{lx} \quad (4)$$

Coherence of spin I_k anti-phase with respect to spin I_l is thereby transferred into coherence of spin I_l anti-phase with respect to spin I_k . This is the basic transfer process in pulsed coherence transfer. It leads to an anti-phase square cross-peak multiplet pattern with positive and negative intensities in the arrangement $[\pm \mp]$ which is the basic structure element of all cross peaks in 2D correlation spectroscopy. It is visible in the schematic Fig. 18 and in the experimental Figs. 16, 19, 20, 23. Further examples are heteronuclear 2D correlation spectroscopy (Fig. 25), 2D relayed correlation spectroscopy (Fig. 10c), total correlation spectroscopy (TOCSY, Fig. 10d), and 2D multiple quantum spectroscopy (Fig. 10e).

(iii) *2D exchange experiments.* The transfer of spin order during mixing is effected by an incoherent process. The goal of this class of experiments is the investigation of processes such as chemical exchange, cross relaxation, and spin diffusion in the laboratory or in the rotating frame (Fig. 10b and Fig. 10d).

The 2D exchange experiment used for Fig. 2 employs the pulse scheme of Fig. 10b. After evolution for a time t_1 , a $\pi/2$ pulse re-establishes z magnetization that depends in an oscillatory manner on t_1 . In the course of the mixing time τ_m chemical exchange may take place. The second $\pi/2$ mixing pulse is used for sampling magnetization that exchanged or that remained on the original site.

The same pulse sequence is also used for 2D cross-relaxation spectroscopy (NOESY), an example of which is shown in Fig. 3. Regarding NMR phenomena, it is immaterial whether magnetization is exchanged by chemical exchange or by cross relaxation.

Another application of the 2D exchange pulse sequence is the measurement of proton spin diffusion as exemplified in Fig. 8. The detailed pulse scheme, shown in Fig. 11, has however to take account of two complications: In order to obtain sufficient spectral resolution to distinguish the inequivalent protons it is necessary to eliminate the dipolar interactions during evolution and detection periods. For this purpose one of the well-known multiple pulse dipolar decoupling pulse sequences is applied, such as the MREV-8 sequence. In addition it is also necessary to rotate with about 3 kHz the sample about the magic angle axis to suppress the chemical shielding anisotropy which would otherwise also ruin resolution^[12]. These refinements are required for the resolution shown in Figs. 7 and 8.

It should be noted that the extremely successful NMR imaging experiments used in magnetic resonance (MR) tomography for medical diagnosis are predominantly based on the very same principles^[4]. In particular the Fourier imaging method is intimately related to 2D spectroscopy^[1, 17].

6. Extensions of 2D Correlation Spectroscopy

Numerous useful extensions of the basic 2D experiments have been proposed. We concentrate in the following on the rich family of 2D correlation techniques. The hierarchical tree of techniques is given in Fig. 12 with various members grouped according to the degree of complexity of the resulting 2D spectra in terms of the number of possible cross peaks.

On complexity level "0" is the primordial ancestor, 2D correlation spectroscopy COSY, and also 2D spin echo correlated spectroscopy (SECSY)^[11] that differs exclusively in the spatial arrangement of the peaks in the 2D frequency plane and requires in favourable cases fewer experimental scans to be performed.

The techniques on complexity level "1" produce cross peaks also among next nearest neighbours within the scalar coupling network, displayed either in two dimen-

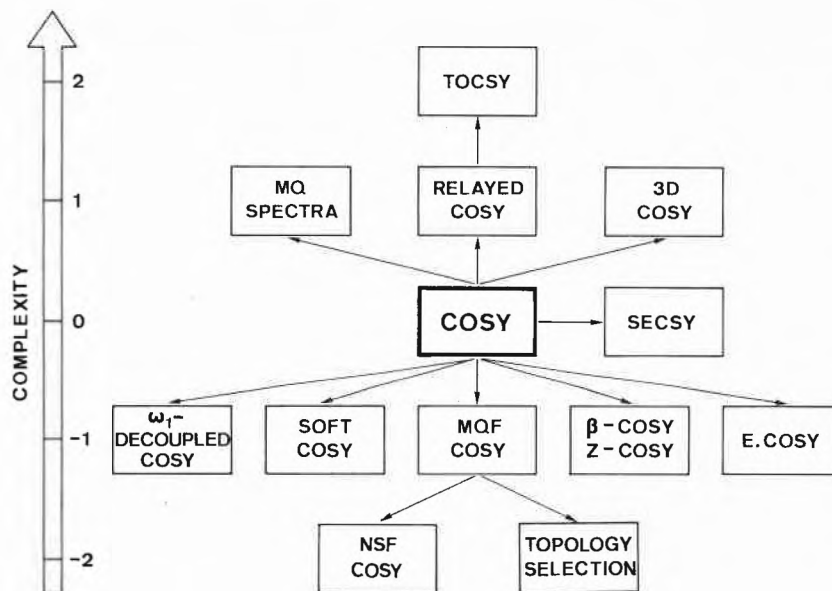


Fig. 12. Hierarchical tree of 2D correlation techniques. The various methods are grouped according to the degree of complexity of the resulting 2D spectra.

sions by relayed COSY and 2D multiple quantum spectroscopy, or in three dimensions by 3D COSY. The maximum number of cross peaks can be obtained by total correlation spectroscopy (TOCSY or HOHAHA) on complexity level "2".

On the other hand, various means for simplifying 2D spectra by restricting coherence transfer have been proposed. On complexity level "-1" one finds techniques that select coherence transfer according to an intermediate multiple quantum coherence stage (MQF COSY) or according to connectivity of transitions in the energy level diagram (E. COSY, β -COSY, z-COSY). Spin decoupling (ω_1 -decoupled COSY) and selective excitation (soft-COSY) are additional means of simplification. Further reduction of the number of cross peaks can be attained on complexity level "-2" by selecting spin systems with a predetermined number of spins (NSF COSY) or with a specific topology of the spin coupling network (topology selection).

Some of these possibilities will be illustrated in the following.

7. Relayed Correlation Spectroscopy

In a conventional 2D correlation (COSY) spectrum cross peaks occur exclusively between nearest neighbours in a spin coupling network. In the case of incomplete spectral resolution, this might sometimes lead to ambiguities in the assignment of resonances. They may be resolved when also two-step relayed coherence transfers, relating next nearest neighbours, are made allowed.

It is easy to conceive a suitable technique for this purpose^[18]. Instead of a single mixing pulse as in Fig. 10a, two mixing pulses are needed, leading to the scheme of Fig. 10c. Chemical shielding precession is undesired during the mixing period τ_m and is refocused by a π pulse applied at the center of the mixing period.

The two-step relayed coherence transfer can conveniently be followed in terms of product operators representing the actual state of the system (density operator). Let us assume a linear three-spin coupling network of the type

$$I_k \frac{J_{kl}}{I_l} I_l \frac{J_{lm}}{I_m} I_m \quad (5)$$

with the two scalar coupling constants J_{kl} and J_{lm} . The transfer of I_k coherence to spin I_m proceeds as follows (disregarding chemical shift precession)^[15]

$$\begin{aligned} I_{kz} &\xrightarrow{(\pi/2)I_{ky}} I_{kx} \xrightarrow{(\pi J_{kl}t_1)2I_{kz}I_{lz}} 2I_{ky}I_{lz} \\ &\xrightarrow{(\pi/2)(I_{kx}+I_{lx})} -2I_{kz}I_{ly} \\ &\xrightarrow{(\pi J_{kl}\tau_m)2I_{kz}I_{lz} + (\pi J_{lm}\tau_m)2I_{lz}I_{mz}} 2I_{ly}I_{mz} \\ &\xrightarrow{(\pi/2)(I_{lx}+I_{mx})} -2I_{lz}I_{my} \end{aligned} \quad (6)$$

The single operators above the arrows indicate $\pi/2$ rotations of the corresponding spin about the indicated axis. The operator products above the arrows, on the other hand, represent (bilinear) transformations induced by the J couplings whereby it has been assumed that $(\pi J_{kl}t_1) = \pi/2$ and $(\pi J_{kl}\tau_m) = (\pi J_{lm}\tau_m) = \pi/2$. The latter rela-

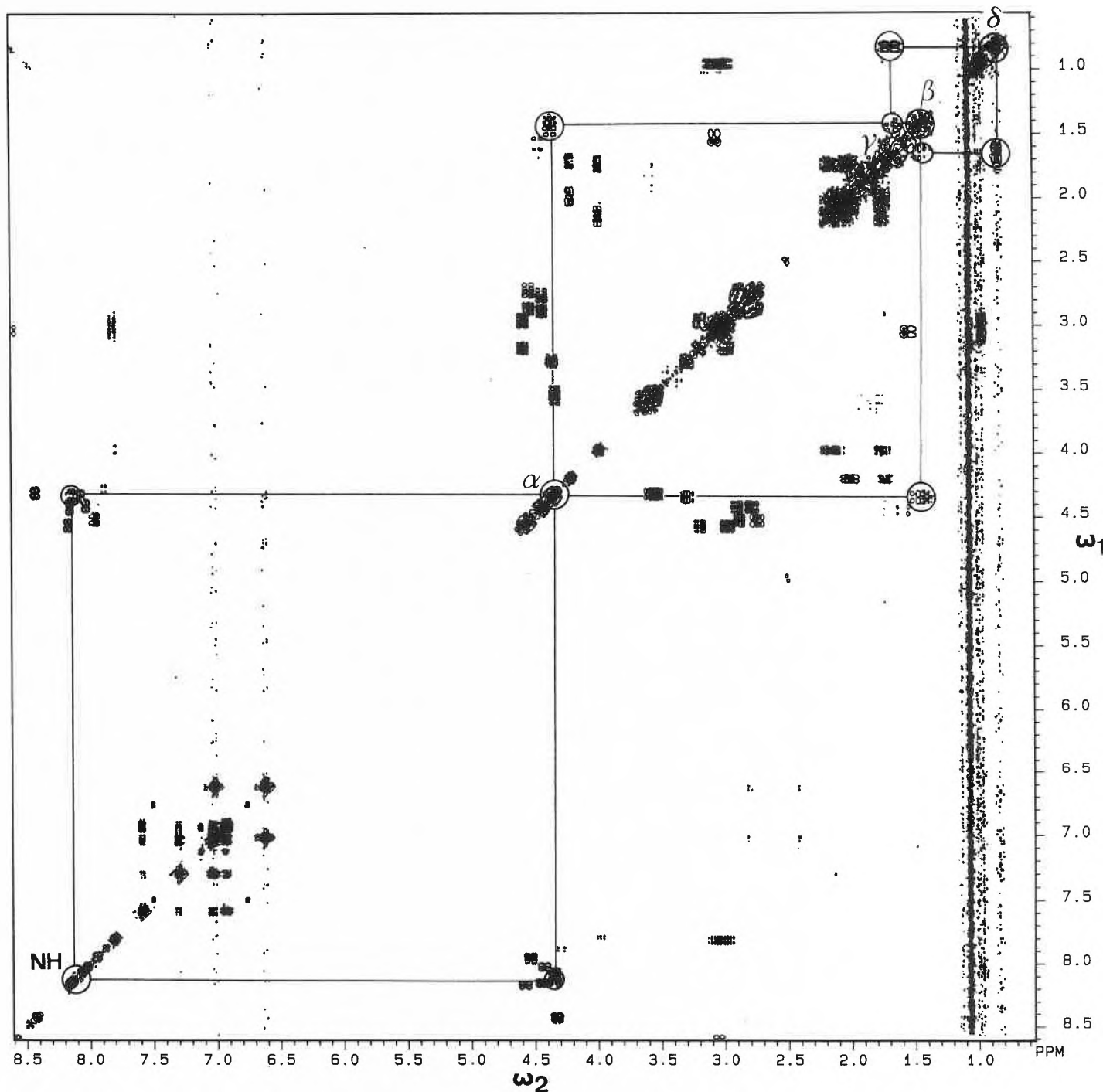


Fig. 13. 300 MHz proton resonance double quantum-filtered COSY spectrum of the nonapeptide busserlin dissolved in dimethyl sulfoxide. The pulse sequence of Fig. 17 was used. A phase-sensitive plot with equal representation of positive and negative contours is shown. The resonance connectivities of leucine are indicated^[19].

tion leads to maximum transfer efficiency and puts a condition on the selection of the mixing time τ_m . It can be fulfilled exactly only for equal couplings $J_{ki} = J_{im}$. This shows that relayed coherence transfer requires a delicate compromise in the selection of τ_m , and transfer will in practice often be far from optimum for many relayed correlation peaks in a spectrum.

Relayed coherence transfer will be demonstrated with 300 MHz proton spectra of the linear nonapeptide busserlin, pyro-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser-Leu-Arg-Pro-NHCH₂CH₃ (p-E-H-W-S-Y-S-L-R-P-

NH₂). Fig. 13 shows the COSY spectrum and Fig. 14 a relayed COSY spectrum^[19]. In both spectra the resonance connectivities of the residue leucine are marked. It is seen that in COSY only nearest neighbour cross peaks occur: NH-C_αH, C_αH-C_βH_{1,2}, C_βH_{1,2}-C_γH, and C_γH-C_δH. On the other hand, in the relayed COSY spectrum also the next nearest neighbour cross peaks NH-C_βH_{1,2} and C_βH_{1,2}-C_δH occur. The third pair of relayed cross peaks C_αH-C_γH is weak due to the high multiplicity of the C_γH resonance and not visible in the contour representation of Fig. 14.

8. 2D Spectroscopy in the Rotating Frame

Having achieved coherence transfer over two steps, it is easy to generalize the experiment to an arbitrary number of transfer steps. It is just necessary to expand the mixing sequence of Fig. 10c to a large number of mixing pulses. In the end, virtually a continuous rf irradiation for the time τ_m is obtained as indicated in Fig. 10d. This experiment leads to coherence transfer throughout the entire coupled spin system, limited only by relaxation decay of the coherence^[20]. This experiment is called

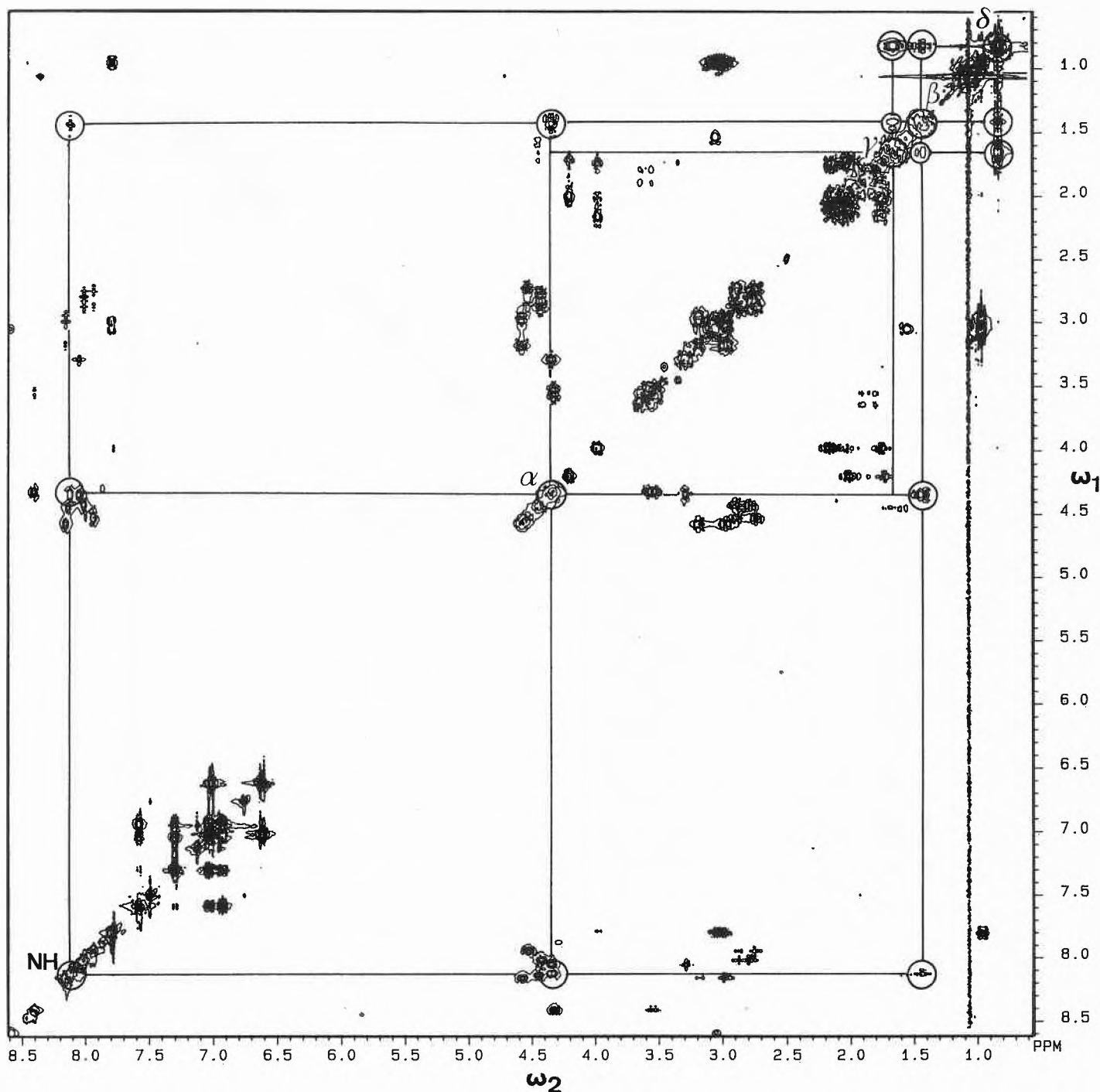


Fig. 14. 300 MHz relayed COSY spectrum of the nonapeptide buserilin dissolved in dimethyl sulfoxide. The pulse sequence of Fig. 10c was applied with a mixing time $\tau_m = 25$ ms. A phase-sensitive plot with equal representation of positive and negative contours is shown. The resonance connectivities of leucine are indicated^[19].

total correlation spectroscopy (TOCSY)^[20] or homonuclear Hartmann-Hahn (HO-HAHA) spectroscopy^[21].

The latter term puts the experiment in connection with Hartmann-Hahn cross polarization in the rotating frame^[22] and with spin diffusion as explained in Section 4. The evolution of the spin system can be conceived in a frame rotating with the applied rf field. In the resulting time-independent rotating-frame Hamiltonian, the chemical shift differences are effectively quenched and energy conserving flip-flop processes of the spins connected by scalar couplings become feasible. This leads to

spin diffusion processes that are limited only by the extensions of the coupling network. The efficiency of the chemical shift quenching over a large spectral range can be enhanced by the application of more sophisticated pulse sequences^[21].

Fig. 15 gives a TOCSY spectrum of buserilin that can be compared with the COSY and relayed COSY spectra of Fig. 13 and Fig. 14, respectively^[19]. Again the resonance connectivities for leucine are marked. Here also three-step transfers $C_\alpha H-C_\beta H$ and even four-step transfers $NH-C_\beta H$ are visible. Again some expected cross peaks involving $C_\gamma H$ are missing

because of the extensive multiplet structure of $C_\gamma H$. Similar features are also apparent for other residues.

It should be mentioned that in addition to the coherent transfer through J coupling also incoherent transfer of magnetization through cross relaxation can occur under the application of an rf field during mixing. This leads to additional cross peaks that are analogous to NOESY cross peaks. Cross relaxation in the rotating frame has favourable properties in comparison to laboratory frame cross relaxation. For molecules of intermediate size, the laboratory frame cross-relaxation rate changes

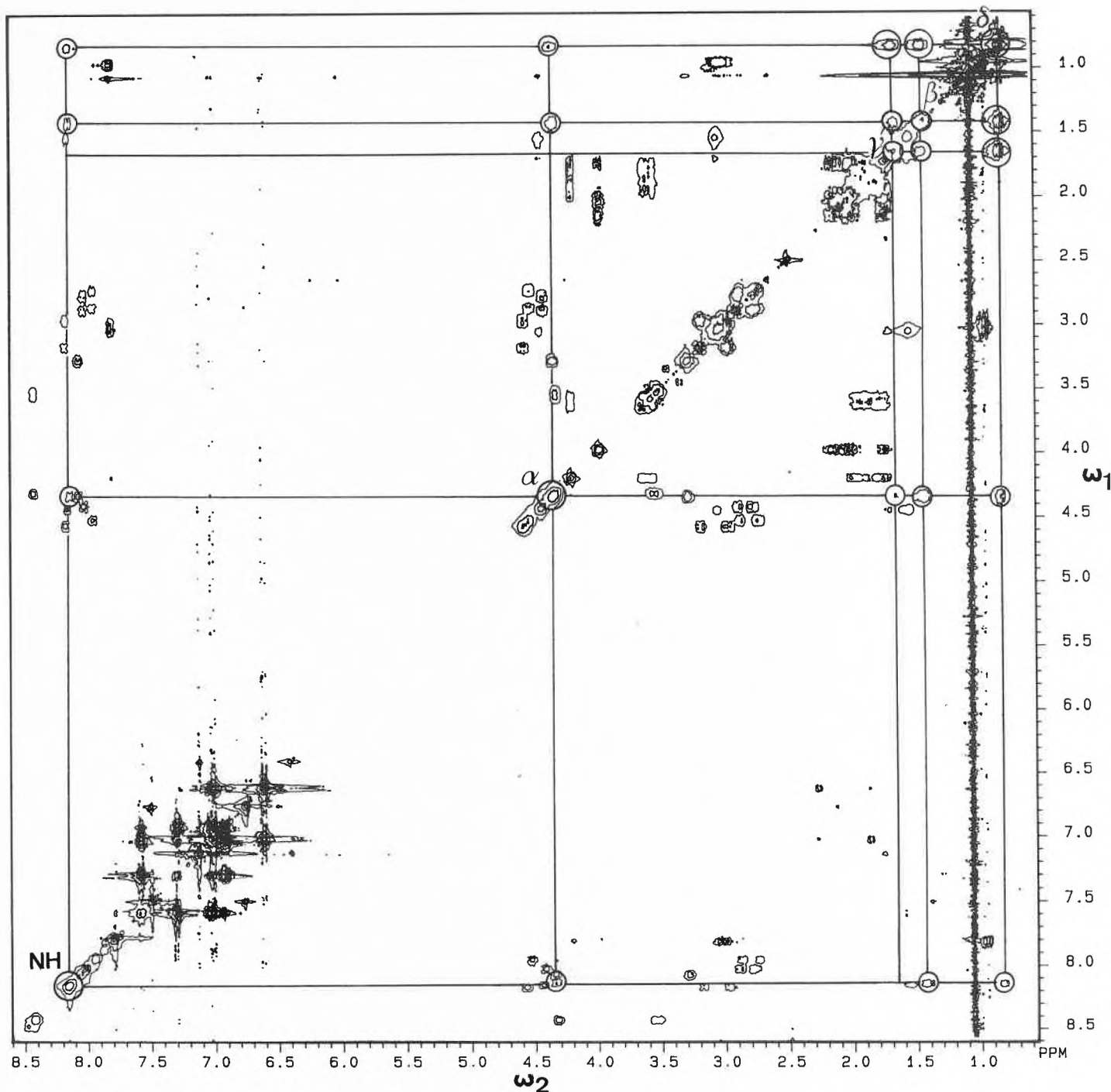


Fig. 15. 300 MHz TOCSY spectrum of the nonapeptide busserilin dissolved in dimethyl sulfoxide. The pulse sequence of Fig. 10d was applied with a mixing time $\tau_m = 112$ ms. The mixing process was effected by an MLEV-17 pulse sequence. A phase-sensitive plot with equal representation of positive and negative contours is shown. The resonance connectivities of leucine are indicated^[19].

sign as a function of the rotational correlation time and can become very small. In the rotating frame, on the other hand, the cross-relaxation rate is always of the same sign and is larger than in the laboratory frame.

The cross-relaxation experiment in the rotating frame is called CAMELSPIN^[23] or ROESY^[24] and uses the same pulse sequence as TOCSY. In order to distinguish the origin of cross peaks it is possible to suppress TOCSY peaks by using their strong offset dependence^[25] or by special pulse sequences^[26].

9. Multiple Quantum Filtering

Among the experiments designed to simplify 2D correlation spectra, multiple quantum filtering plays a dominant role. Although it can also be applied to 1D spectra, it proved particularly useful in the context of 2D spectroscopy.

Multiple quantum coherence of order p can be understood as a coherent motion of p distinct spins in a molecule. It can be associated with a transition between two levels in the energy level diagram that differ in magnetic quantum number by $\Delta M = p$. In other words, p spins change simultaneously their polarization in the

course of a p -quantum transition. These transitions are so-called forbidden transitions in the sense that they cannot be observed directly. It is however possible to use an indirect detection scheme.

The basic idea of multiple quantum filtering is to eliminate from a spectrum the response of all those spin systems for which it is impossible to excite p -quantum coherence. Numerous cross peaks can be suppressed in this way based on the following principles^[1, 27]:

- (i) It is impossible to excite p -quantum coherence in spin systems with less than p coupled spins $I = 1/2$.

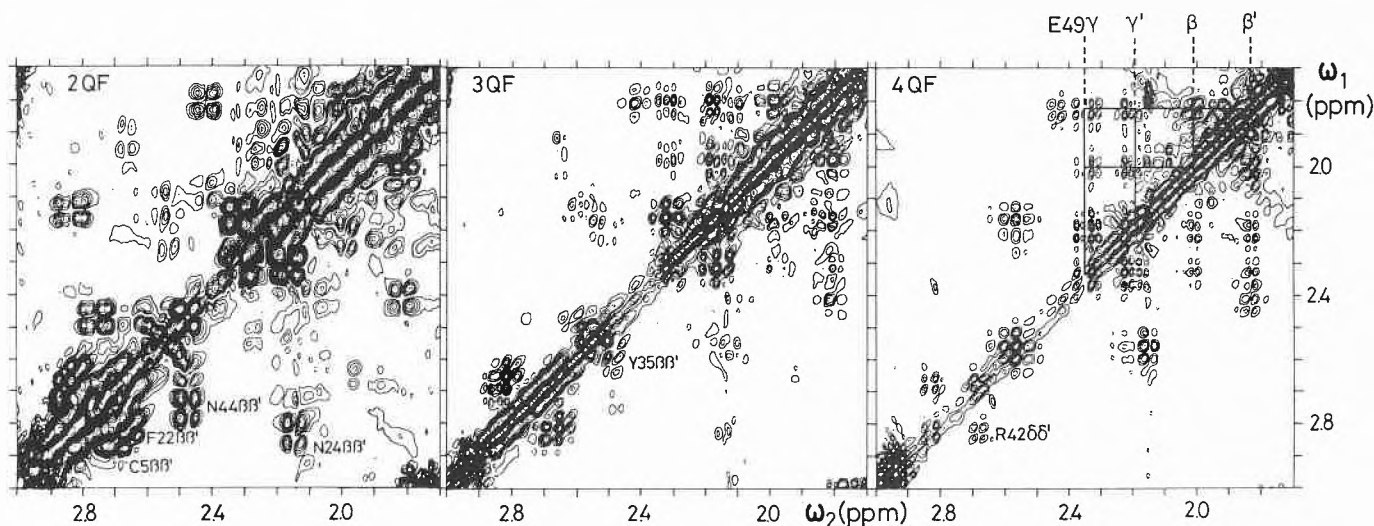


Fig. 16. Excerpts from 2-quantum, 3-quantum, and 4-quantum filtered COSY spectra of BPTI recorded at 360 MHz. The region shown contains primarily geminal cross peaks of aliphatic chains (reproduced from Ref. [29]).

- (ii) For the appearance of the diagonal peak of spin I_k in a p -quantum filtered COSY spectrum, the spin I_k must be directly coupled to at least $p - 1$ further spins.
- (iii) For the appearance of the cross peaks between spins I_k and I_l in a p -quantum filtered COSY spectrum, both spins must simultaneously be coupled to at least $p - 2$ further spins.

Violations of these coherence transfer selection rules occur for strong coupling and for certain special relaxation situations [28].

Fig. 16 shows excerpts from 2-, 3-, and 4-quantum filtered COSY spectra of BPTI in $^2\text{H}_2\text{O}$. There is no restriction for the occurrence of cross peaks in double quantum filtered COSY. However, in the 3- and 4-quantum filtered spectra many cross peaks are missing. The absence of the peaks $\text{C5}\beta\beta'$, $\text{F22}\beta\beta'$, $\text{N24}\beta\beta'$, $\text{Y35}\beta\beta'$, and $\text{N44}\beta\beta'$ in the 4QF COSY spectrum follows already from rule (i) as the two β -protons form together with the single α -proton a three-spin system. That the peaks $\text{N24}\beta\beta'$ and $\text{N44}\beta\beta'$ are also absent in the 3QF COSY spectrum indicates that one of the couplings $\text{C}_\beta\text{H}-\text{C}_\alpha\text{H}$ or $\text{C}_\beta\text{H}'-\text{C}_\alpha\text{H}$ is very small and leads to peak suppression according to rule (iii). It is then possible to resolve the peak $\text{R42}\delta\delta'$ in the 4QF spectrum which was hidden in the 2QF and 3QF spectra. In addition, also the region of the E49 cross peaks has become much clearer by 4-quantum filtering.

The principle of multiple quantum filtering relies on the selection of coherence transfer pathways as demonstrated by Fig. 17 [30]. The preparation pulse of the experiment excites coherence of order $p = \pm 1$ (precession of a single spin). In the course of the evolution period anti-phase coherence is established which can be transferred by the first mixing pulse into multiple quantum coherence of all allowed orders p (coherent precession of p spins). The al-

lowance depends on the stated rules. At this moment a filtering operation is effected before the filtered coherence is made perceptible with the second mixing pulse by conversion into single quantum coherence.

The actual filtering operation is performed by a phase cycle of the first two pulses with the variable phase Φ indicated in Fig. 17. The phase of the multiple quantum coherence after the phase-shifted two-pulse excitation is proportional to its order p [31]

$$\Phi_p = p \cdot \Phi \quad (7)$$

This can easily be understood by the involvement of p spins. Different orders experience therefore different phase shifts and can be separated by a suitable linear combination of results obtained by phase-shifted pulse sequences [31]. Double

quantum filtering requires 4, 3-quantum filtering 6, and 4-quantum filtering 8 different phase-shifted experiments.

Another application of multiple quantum filtering is the famous INADEQUATE experiment, introduced by Bax et al. [32]. It allows the selection of those very rare molecules that carry two ^{13}C isotopes in natural abundance, and suppression of singly labeled molecules by double quantum filtering. The experiment is important for establishing connectivity of the carbon framework in medium-size molecules based on $^{13}\text{C}-^{13}\text{C}$ J couplings.

So far, multiple quantum transitions have been used just for filtration purposes. They are present only for a very brief period of a few microseconds between the second and third pulse in Fig. 17. On the other hand, it is also possible to take advantage of the evolution of multiple quantum coherence during the evolution

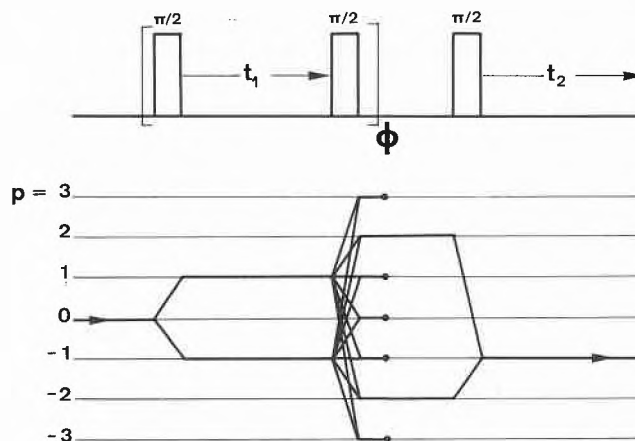


Fig. 17. Principle of multiple quantum filtering. The pulse sequence is shown together with a coherence level diagram in which each level designates coherence of a particular order p . Pulses cause a change of coherence order. The p -quantum filtering process (here $p = 2$) is performed by a phase cycle of the first two pulses, coadding the signals obtained for various phases Φ (here $\Phi = 0^\circ, 90^\circ, 180^\circ, 270^\circ$).

period. This leads to 2D multiple quantum spectroscopy^[1, 33, 34] where multiple quantum transition frequencies along ω_1 are correlated with single quantum transition frequencies along ω_2 . Multiple quantum frequencies are just the sum of the precession frequencies of all involved spins. The corresponding pulse scheme of Fig. 10e starts a multiple quantum excitation sequence consisting of two $\pi/2$ pulses and a central π chemical-shift-refocusing pulse. The single mixing pulse converts multiple quantum coherence into observable single quantum coherence.

2D multiple quantum spectroscopy reveals similar information as relayed correlation spectroscopy. It leads to cross peaks for direct and for remote connectivity, following simple rules^[34]. Advantages are the absence of strong diagonal peaks and the simplicity of multiplets in the ω_1 direction. A practically important application is 2D INADEQUATE spectroscopy^[35].

10. Exclusive Correlation Spectroscopy

Exclusive correlation spectroscopy attempts to simplify cross-peak multiplet patterns by restricting coherence transfer to pairs of transitions that are connected in terms of the energy level diagram and share an energy level. This often enables a detailed analysis of the cross-peak multiplets in order to determine spin coupling constants that are useful for the structure determination of molecules.

Fig. 18 demonstrates the principles by means of an AMX three-spin system. The multiplet structure of the AM cross peak is shown at the lower left. It contains 16 multiplet components that correspond to coherence transfer between all four A and four M transitions. By restricting coherence transfer to connected transitions, only 8 multiplet components remain as shown at the lower right. The resulting multiplet structure can easily be understood. It consists of two basic squares with the side length equal to the «active» coupling J_{AM} . Each of the squares originates from an $AM(\pm 1/2)$ spin system with spin X either in the $m_X = 1/2$ or $-1/2$ state. This corresponds to the transitions forming the perpendicular front or rear quadrilateral in the energy level diagram of Fig. 18. The relative displacement of the two squares in the 2D spectrum is determined by the two «passive» couplings J_{AX} and J_{MX} . Obviously, the determination of coupling constants is quite easy in an exclusive correlation spectrum, while COSY multiplets are often too complex for an analysis because of numerous overlaps.

The exclusive correlation cross peak $C_\gamma H_2-C_\beta H_1$ of proline⁸ in the cyclic decapeptide antamanide, given in Fig. 19, demonstrates that also very small passive couplings can be determined by a comparison of horizontal cross sections cut through the

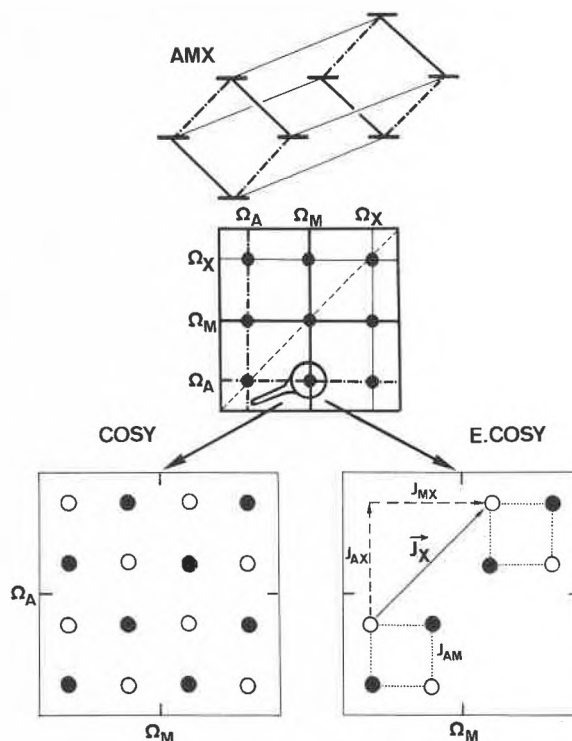


Fig. 18. Principle of exclusive correlation spectroscopy. At the top the energy level diagram of a three-spin system is given. A transitions: \cdots , M transitions: --- , X transitions: --- . A cross peak from the full COSY spectrum in the center is enlarged at the bottom for COSY and for exclusive correlation spectroscopy. Positive intensities are shown by open circles, negative ones by filled circles.

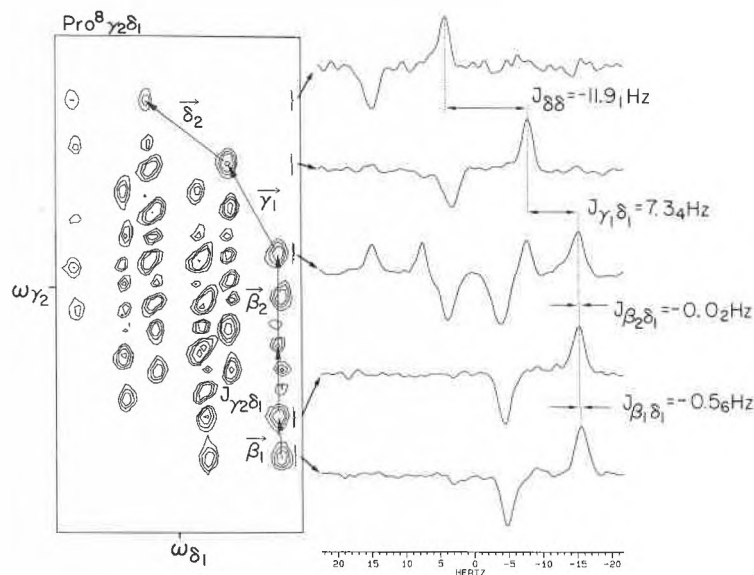


Fig. 19. $C_\gamma H_2-C_\beta H_1$ cross peak of proline⁸ residue from a 300 MHz E.COSY spectrum of the cyclic decapeptide antamanide. In addition five horizontal cross sections are shown that have been obtained by vertical projection of the sections indicated by brackets. Displacement vectors by passive coupling constants are indicated in the contour plot. Passive coupling constants are determined by the horizontal displacement of cross sections (reproduced from Ref. [37]).

multiplet. Four displacement vectors corresponding to passive coupling pairs are indicated. It should be noted that the couplings can be much smaller than the width of the peaks when the spread in the orthogonal direction is sufficiently large to avoid overlap. In other words, only one of the two couplings from a passive spin to the

two active ones must be resolved in order to allow the measurement of both.

Several experimental schemes have been proposed to obtain exclusive correlation spectra. The E.COSY technique employs a particular phase cycle, similar to multiple quantum filtering, in order to properly restrict coherence transfer^[36, 37]. The β -COSY

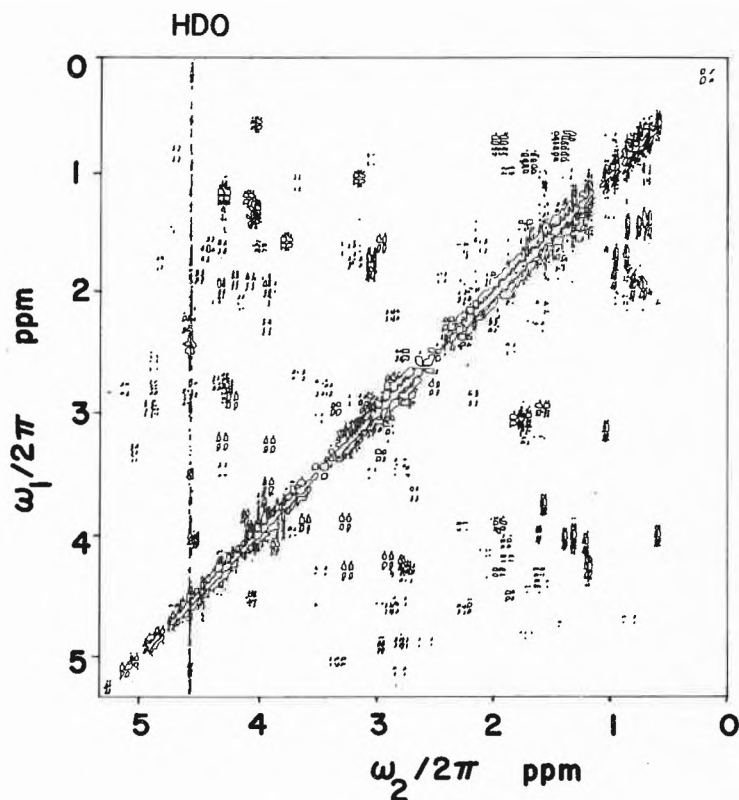


Fig. 20. Excerpt from a phase-sensitive double-quantum-filtered COSY spectrum of BPTI in $^2\text{H}_2\text{O}$ recorded at 300 MHz and 300 K (reproduced from Ref. [41]).

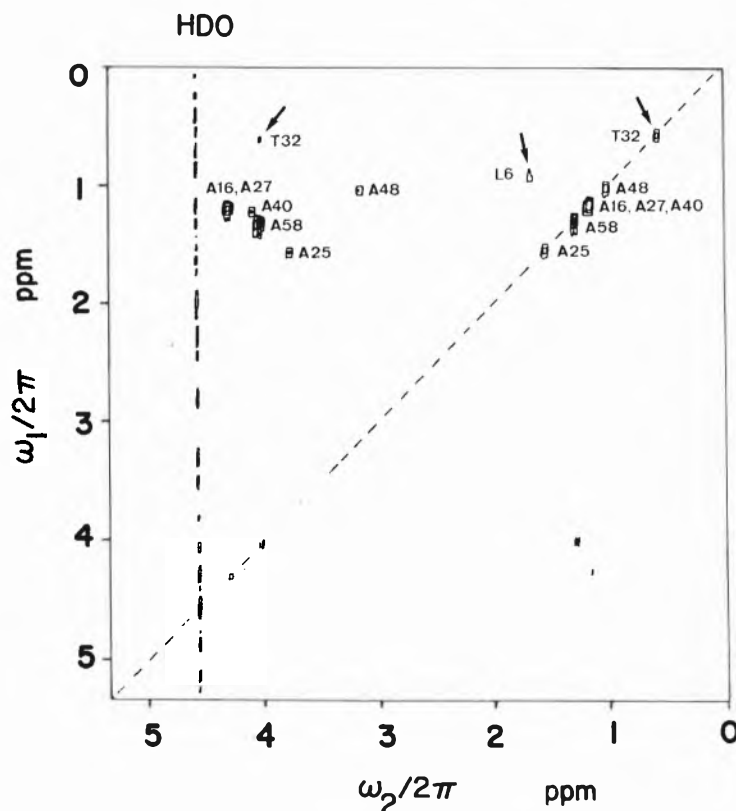


Fig. 21. Excerpt from an absolute value spin-topology-filtered COSY spectrum of BPTI in $^2\text{H}_2\text{O}$ recorded at 300 MHz and 300 K. The spin topology filter is optimized for the reception of the alanine spin system using the sequence shown in Fig. 22 (reproduced from Ref. [41]).

experiment^[33, 38] that uses small rotation angles for the mixing pulse allows only approximate suppression of undesired multiplet components. Phase artefacts of the β -

COSY experiment for strongly coupled spin systems can be eliminated by z-filtering, leading to z-COSY^[39].

It should be noted that the same favour-

able multiplet structure is also produced in 2D correlation spectroscopy when using selective mixing pulses. This leads to the so-called soft-COSY technique^[40].

11. Spin Topology Filtering

A further step in simplifying 2D spectra is filtering for specific topologies of the spin coupling network. In this way, it is possible to distinguish spin systems with the same number of spins but different spin-spin coupling topology. For example, four-spin systems can be linear, cyclic, or star-like in their coupling topology.

It has been shown that spin topology selection by adapted pulse sequences is possible in some cases^[41]. The suppression of undesired spin systems is however often incomplete and depends not only on the coupling topology but also on the actual values of the coupling constants.

An example is shown in Figs. 20 and 21. The rather complex double-quantum-filtered COSY spectrum of BPTI in Fig. 20 can be simplified to the spectrum given in Fig. 21 by means of a pulse sequence that selects the four-spin coupling topology of alanine. The C_αH proton in alanine is coupled to each of the three equivalent C_βH protons. The couplings among the C_βH protons are ineffective, leading to a star-like coupling topology. The 2D spectrum of Fig. 21 is quite asymmetric due to the special pulse sequence used (Fig. 22). It is of the type of «constant time evolution»^[38] that leads to ω_1 -decoupled 2D spectra. All six alanine cross peaks are visible in the upper half of the 2D spectrum together with some «leakage» from threonine³² and leucine⁶ which contain similar groupings in their spin systems.

12. Computer Pattern Recognition

It has become apparent that 2D spectra are very rich in information content for large molecules, and their analysis can become quite demanding and time-consuming. The structure of 2D spectra follows well defined rules and it should therefore be possible to perform a spin-system analysis at least partially by a computer program with or without operator interaction.

Several attempts have been made in this direction^[42-46]. It is possible to start with a detailed analysis, searching for the basic square patterns, mentioned in Section 10, and to build up successively cross peaks and coupling networks^[42, 43]. On the other hand, it is also possible to employ cluster analysis procedures to localize cross peaks or cross-peak clusters which are then further analyzed by local symmetry analysis procedures^[44, 45].

The recently developed local symmetry algorithm has been applied to the E.

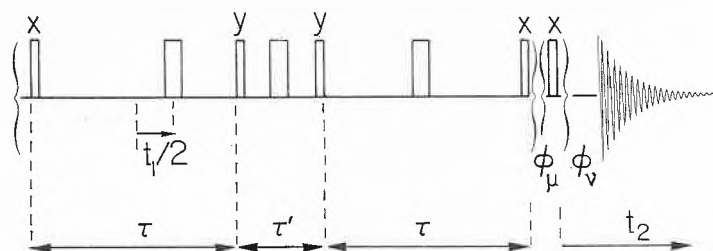


Fig. 22. Pulse sequence for AX_3 spin topology filtering. The sequence involves a constant time evolution period $2\tau + \tau'$ within which a π pulse is shifted as a function of the evolution time t_1 . The phases Φ_μ and Φ_ν are varied to achieve four-quantum filtering (reproduced from Ref. [41]).

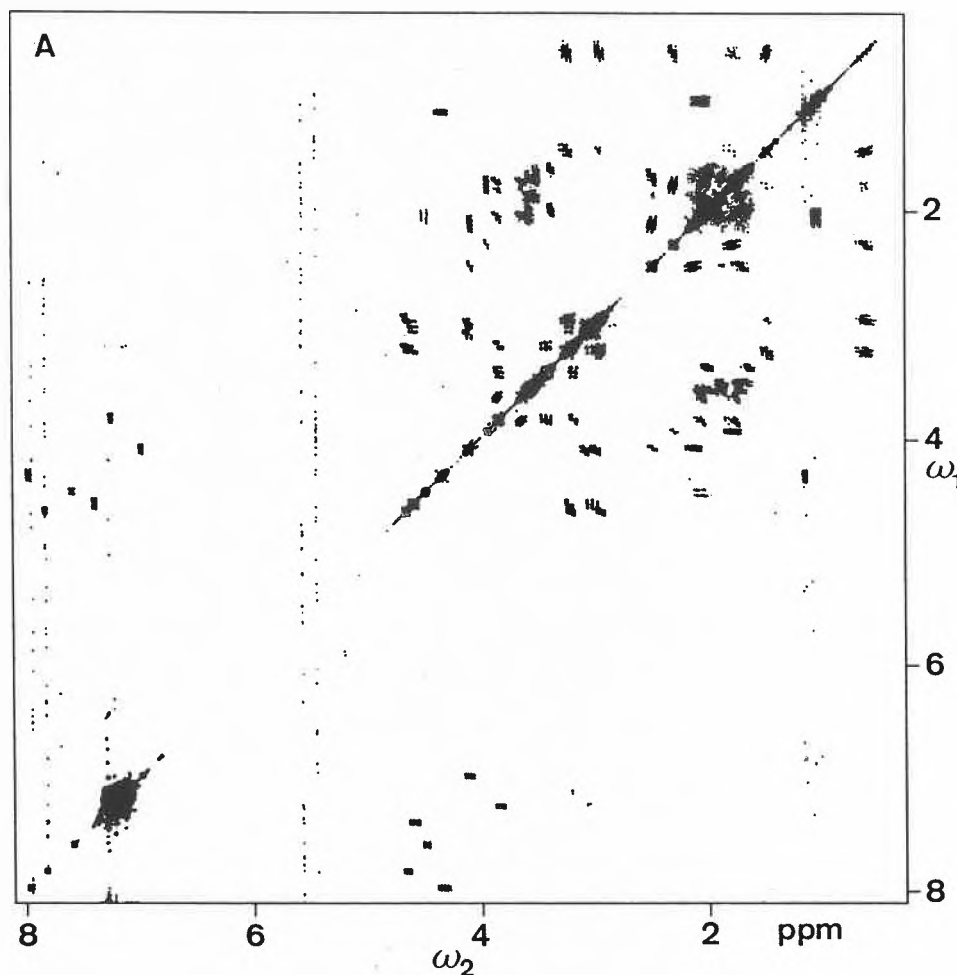


Fig. 23. 300 MHz proton resonance E.COSY spectrum of the cyclic decapeptide antamanide represented by a 2048×2048 data matrix. This spectrum was the input for the computer analysis that led to the connectivity diagram shown in Fig. 24 (reproduced from Ref. [45]).

COSY spectrum of the cyclic decapeptide antamanide, [-Val-Pro-Pro-Ala-Phe-Phe-Pro-Pro-Phe-Phe-], shown in Fig. 23 [45]. At first cross peaks have been localized by a cluster analysis procedure [44]. The chemical shift centers together with some coupling constants have then been determined by a local symmetry analysis. By comparing shifts it was possible to deduce the connectivity diagram shown in Fig. 24. It repre-

sents eight of the ten spin systems of the molecule. Two strongly coupled spin systems of proline² and proline⁷ could not be analyzed by this procedure. Here interactive fitting methods are required.

It appears at this moment that indeed much of the analysis of 2D spectra can be performed automatically, although a full analysis of a large protein or polynucleotide is not yet feasible.

13. Heteronuclear Correlation Spectroscopy

All experiments described so far are concerned with homonuclear spin systems using proton resonance. A great number of 2D experiments has also been developed for elucidating heteronuclear spin systems [1]. In fact, even more variants are conceivable in a heteronuclear environment where the different spin species can be perturbed by individual pulse sequences.

Of greatest practical importance is heteronuclear correlation spectroscopy [47, 48] where resonances of two different spin species are correlated. The most interesting pair of nuclei in this context is proton and carbon-13. The standard proton-carbon chemical shift correlation experiment starts with proton coherence excited by a proton $\pi/2$ pulse as shown in Fig. 25a. During the evolution time t_1 , proton coherence is evolving. The following mixing process, consisting of $\pi/2$ pulses applied simultaneously to protons and carbons, transfers coherence to the carbon-13 spins. Their precession is observed during the detection period. The similarity to the homonuclear COSY experiment is evident.

Many variants are possible:

- (i) In order to allow ^{13}C decoupling during the evolution period, a refocusing π pulse is applied to ^{13}C in the center of the evolution period (Fig. 25b).
- (ii) Proton decoupling during detection can be effected by conventional heteronuclear decoupling (Fig. 25b).
- (iii) In order to allow for the formation of anti-phase coherence necessary for the coherence transfer despite of decoupling, fixed periods of evolution must be inserted before and after the mixing pulses (Fig. 25b).
- (iv) Sensitivity can be enhanced by interchanging evolution and detection periods, i.e. to start with ^{13}C evolution and use proton detection [47, 49].
- (v) To enhance the initial ^{13}C magnetization in variant (iv), polarization transfer from proton to ^{13}C is used.

It should be noted that predominantly cross peaks are observed between ^{13}C and directly attached protons due to the large one-bond couplings. The measurement of cross peaks to more remote protons with much weaker two- and three-bond couplings require further modifications of the basic pulse sequence [50].

Heteronuclear relayed coherence transfer experiments of the type $\text{H} \rightarrow \text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$ (Fig. 25c) are quite useful to establish connectivity of $>\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-$, and $-\text{CH}_3$ fragments [51, 52]. They provide a competitive and more sensitive alternative to INADEQUATE experiments.

An experimental example of a heteronuclear relay experiment for the hexapeptide *cyclo*-[Phe⁷-Trp-Lys(Z)-Thr-Phe¹¹-Pro] is given in Fig. 26 [52]. The 2D shift correlation spectrum shows the direct connectivity peaks filled in black and labeled with the one-letter codes for the amino acid segments. In addition, numerous relayed cor-

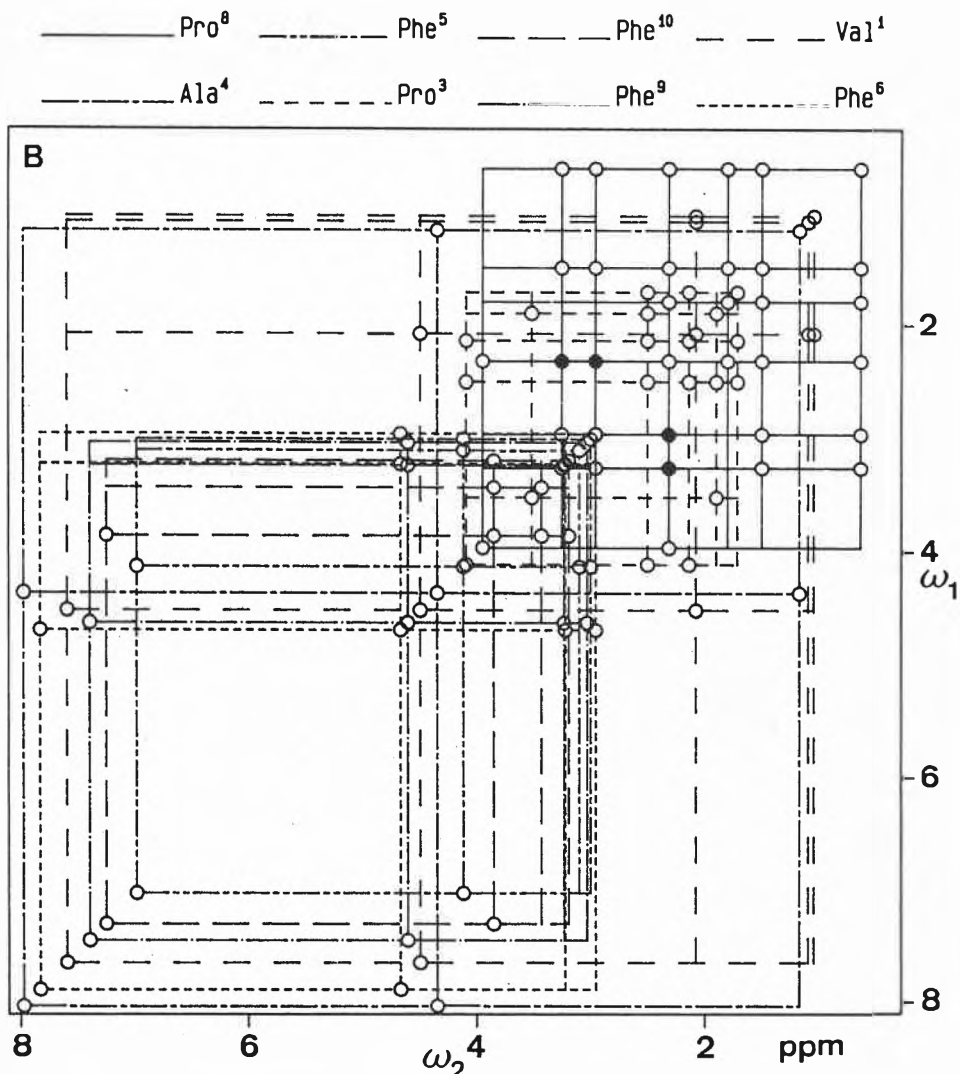


Fig. 24. Computer-generated connectivity diagram of the eight recognized spin systems Pro^8 , Ala^4 , Phe^5 , Pro^3 , Phe^{10} , Phe^9 , Val^1 , and Phe^6 of antamanide deduced from the experimental spectrum of Fig. 23 (reproduced from Ref. [45]).

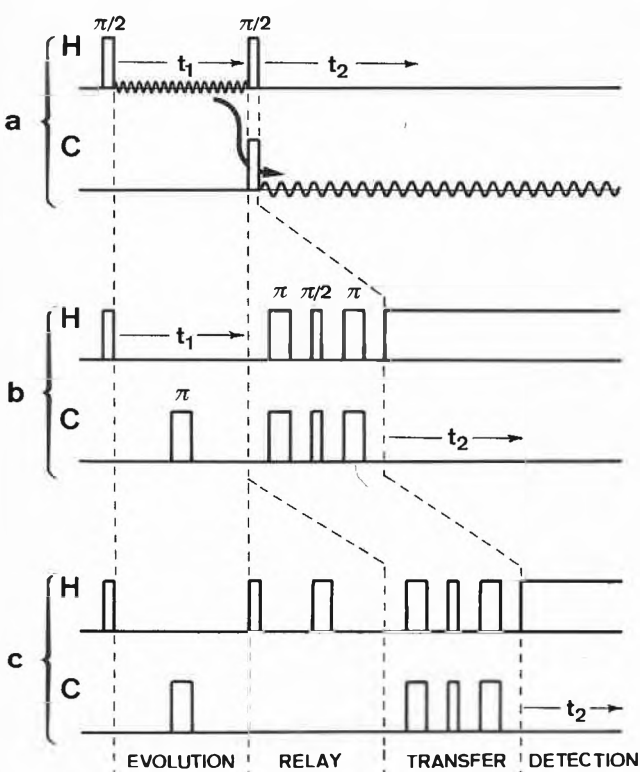


Fig. 25. Pulse sequences for heteronuclear correlation spectroscopy. - (a) Standard sequence with two simultaneous mixing pulses applied to proton and carbon spins in order to transfer coherence from proton to carbon. - (b) Modified sequence allowing for ^{13}C spin decoupling (by π refocusing pulse) during evolution and 1H spin decoupling (by continuous wave or multiple pulse irradiation) during detection. - (c) Pulse sequence for heteronuclear relayed correlation spectroscopy with the transfers $H \rightarrow H \rightarrow ^{13}C$.

relation peaks are visible that allow an easy assignment. Connectivities are indicated for threonine and for lysine.

Properly assigned ^{13}C resonances in biomolecules are of importance for the determination of local mobility through a measurement of ^{13}C T_1 's. This possibility is based on the dominant influence on relaxation of the directly bounded protons whose distances from the ^{13}C nuclei are accurately known. The relaxation time T_1 can then be related directly to a correlation time τ_c characterizing mobility.

14. Conclusions and Outlook

The realm of 2D spectroscopy is almost unlimited. A new dimension has not only been introduced into the spectrum but also in the experimental design resulting in a large multitude of novel techniques, many of them with interesting practical applications. This essay has provided a rather limited account of these techniques. Many sizeable classes of methods have been fully ignored. For a more detailed account of two-dimensional spectroscopy and the underlying principles, the reader is referred to the recent monograph [1].

Although most of the information contained in 2D spectra can also be obtained by careful one-dimensional experiments, 2D spectroscopy is the method of choice in many situations. In particular for obtaining a survey on the properties of a molecular system, 2D spectroscopy is unbeatable. To perform a 2D experiment requires only minimum previous knowledge on the system to be investigate, and the danger to overlook unexpected but important facts is minimized. Obviously for obtaining an answer to a very specific question on a limited aspect of a molecule, it might still be easier and faster to perform a specific one-dimensional experiment. But very often all relevant specific questions can be answered based on a single two-dimensional experiment.

It is likely that in the future 2D NMR spectroscopy will become one of the most powerful tools in particular for the molecular biologist. Not only structure but hopefully also dynamics of medium to large size biomolecules in solution can be determined by this technique. In this re-

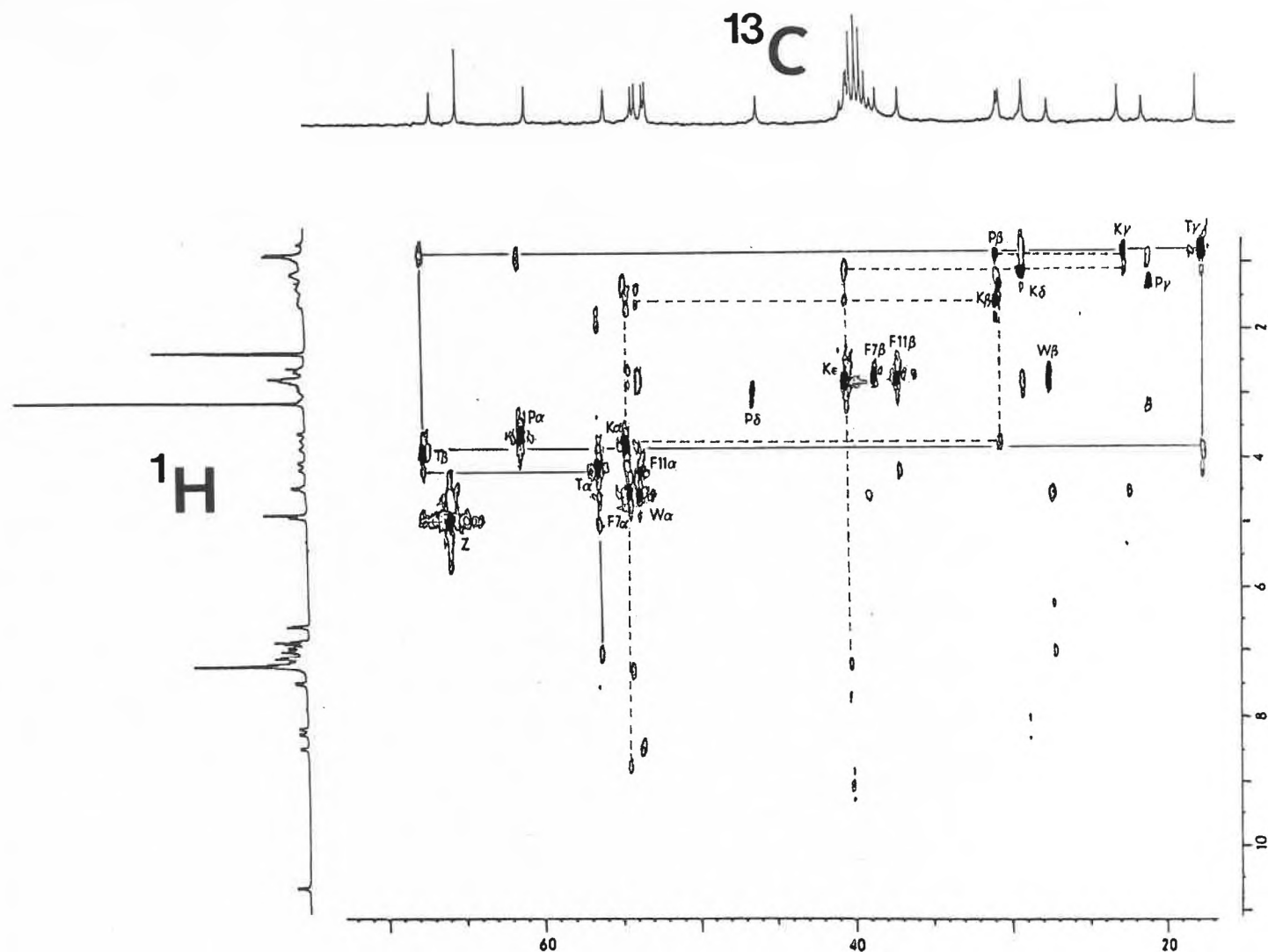


Fig. 26. Relayed 300 MHz ^1H - ^{13}C shift correlation spectrum of cyclo-[Phe⁷-Trp-Lys(Z)-Thr-Phe¹¹-Pro]. A pulse sequence equivalent to Fig. 25c was used. The full ^1H spectrum is correlated with the aliphatic region of the ^{13}C spectrum. The direct connectivity peaks that are also visible in a standard correlation spectrum are filled in black and labeled with one-letter codes. The remaining peaks are relayed correlation peaks. The connectivities of neighbouring $>\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-$, and $-\text{CH}_3$ fragments are indicated for threonine (full lines) and lysine (broken lines) (adapted from Ref. [52]).

spect, the method is truly unique. In view of further developments of instrumentation and computer procedures, 2D spectroscopy has the potential of becoming a routine technique that may lead to almost fully automated determination of molecular structure.

Perhaps as important as the practical application of 2D spectroscopy are the conceptual aspects of the new approach. It has provided impetus to entire NMR technology. Numerous new techniques have emerged that have on the first sight no direct connection to 2D spectroscopy. To mention a few techniques, heteronuclear polarization transfer by methods such as INEPT^[53] and DEPT^[54] is a descendent of 2D spectroscopy that is indispensable for sensitivity enhancement and spectral editing. Methods for indirect detection of resonance can be considered as 2D techniques with one-dimensional Fourier transformation. In this context, multiple quantum spectroscopy^[55] and zero field magnetic res-

onance with field cycling^[56] should be mentioned.

What has initially appeared to be just a curiosity that produced intriguing and aesthetically pleasing plots became a powerful tool with a vast number of applications in fields of science ranging from solid state physics, through chemistry and biology to medicine. Further developments are to be expected in this field.

Incidentally, I would like to mention that the very first paper that has ever been published on 2D spectroscopy appeared in *Chimia* in 1975^[57]. A comparison with the present paper reveals the enormous progress that has been made since 1975.

Acknowledgements: The author acknowledges the creative contributions of a great number of co-workers during the past 13 years of activity in two-dimensional spectroscopy. They all are co-authors on one or

more of the cited papers. Particular gratitude is owed to Professor Kurt Wüthrich and his co-workers for a very fruitful collaboration in the development of 2D techniques relevant for biological applications. The buserilin spectra shown in Figs. 13–15 were kindly supplied by Dr. Christian Griesinger^[19]. The projects have been supported by the Swiss National Science Foundation, the Kommission zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung, and Spectrospin AG, Fällanden. The manuscript has been processed by Mrs. Marianne Bösch.

Received: August 12, 1987 [FR42]

- [1] R. R. Ernst, G. Bodenhausen, A. Wokaun: *Principles of Nuclear Magnetic Resonance in One and Two Dimensions*, Clarendon Press, Oxford (1987).
- [2] K. Wüthrich: *NMR of Proteins and Nucleic Acids*, Wiley-Interscience, New York (1986).
- [3] Chandrakumar, S. Subramanian: *Modern Techniques in High-Resolution FT-NMR*, Springer, Berlin (1987).

- [4] P. G. Morris: *Nuclear Magnetic Resonance Imaging in Medicine and Biology*, Clarendon Press, Oxford (1986).
- [5] M. Saunders, in A. Ehrenberg, B. G. Malmström, T. Vänngård (Ed.): *Magnetic Resonance in Biological Systems*, Pergamon Press, Oxford (1967), p. 85.
- [6] B. H. Meier, R. R. Ernst, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 6441.
- [7] T. F. Havel, K. Wüthrich, *Bull. Math. Biol.* 46 (1984) 673; *J. Mol. Biol.* 182 (1985) 281.
- [8] R. Kaptein, E. R. P. Zuiderweg, R. M. Scheek, R. Boelens, W. F. Gundsteren, *J. Mol. Biol.* 182 (1985) 179; G. M. Clore, A. M. Gronenborn, A. T. Brünger, M. Karplus, *ibid.* 186 (1985) 435.
- [9] Anil Kumar, R. R. Ernst, K. Wüthrich, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 95 (1980) 1.
- [10] G. Wagner, Anil Kumar, K. Wüthrich, *Eur. J. Biochem.* 114 (1981) 375.
- [11] M. P. Williamson, T. F. Havel, K. Wüthrich, *J. Mol. Biol.* 182 (1985) 295.
- [12] P. Caravatti, P. Neuenschwander, R. R. Ernst, *Macromolecules* 19 (1986) 1889.
- [13] P. Caravatti, P. Neuenschwander, R. R. Ernst, *Macromolecules* 18 (1985) 119.
- [14] B. Blümich, *Prog. NMR Spectrosc.* 19 (1987) 331.
- [15] O. W. Sørensen, G. W. Eich, M. H. Levitt, G. Bodenhausen, R. R. Ernst, *Prog. NMR Spectrosc.* 16 (1983) 163.
- [16] J. Jeener, Ampere Int. Summer School II, Basko Polje, Yugoslavia (1971).
- [17] Anil Kumar, D. Welti, R. R. Ernst, *J. Magn. Reson.* 18 (1975) 69.
- [18] G. W. Eich, G. Bodenhausen, R. R. Ernst, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 3731.
- [19] C. Griesinger, unpublished work (1987).
- [20] L. Braunschweiler, R. R. Ernst, *J. Magn. Reson.* 53 (1983) 521.
- [21] A. Bax, D. G. Davis, *J. Magn. Reson.* 65 (1985) 355.
- [22] S. R. Hartmann, E. C. Hahn, *Phys. Rev.* 128 (1962) 2042.
- [23] A. A. Bothner-By, R. L. Stephens, J. Lee, C. D. Warren, R. W. Jeanloz, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 811.
- [24] A. Bax, D. G. Davis, *J. Magn. Reson.* 63 (1985) 207.
- [25] C. Griesinger, R. R. Ernst, *J. Magn. Reson.*, in press.
- [26] H. Kessler, C. Griesinger, R. Kressebaum, K. Wagner, R. R. Ernst, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 607.
- [27] U. Piantini, O. W. Sørensen, R. R. Ernst, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 6800.
- [28] N. Müller, G. Bodenhausen, K. Wüthrich, R. R. Ernst, *J. Magn. Reson.* 65 (1985) 531.
- [29] N. Müller, R. R. Ernst, K. Wüthrich, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 6482.
- [30] G. Bodenhausen, H. Kogler, R. R. Ernst, *J. Magn. Reson.* 58 (1984) 370.
- [31] A. Wokaun, R. R. Ernst, *Chem. Phys. Lett.* 52 (1977) 407.
- [32] A. Bax, R. Freeman, S. P. Kempell, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 4849.
- [33] W. P. Aue, E. Bartholdi, R. R. Ernst, *J. Chem. Phys.* 64 (1976) 2229.
- [34] L. Braunschweiler, G. Bodenhausen, R. R. Ernst, *Mol. Phys.* 48 (1983) 535.
- [35] T. H. Mareci, R. Freeman, *J. Magn. Reson.* 48 (1982) 158.
- [36] C. Griesinger, O. W. Sørensen, R. R. Ernst, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 6394.
- [37] C. Griesinger, O. W. Sørensen, R. R. Ernst, *J. Chem. Phys.* 85 (1986) 6837.
- [38] A. Bax, R. Freeman, *J. Magn. Reson.* 44 (1981) 542.
- [39] H. Oschkinat, A. Pastore, P. Pfändler, G. Bodenhausen, *J. Magn. Reson.* 69 (1986) 559.
- [40] J. R. Brüschweiler, J. C. Madsen, C. Griesinger, O. W. Sørensen, R. R. Ernst, *J. Magn. Reson.* 73 (1987) 380.
- [41] M. H. Levitt, R. R. Ernst, *J. Chem. Phys.* 83 (1985) 3297.
- [42] B. U. Meier, G. Bodenhausen, R. R. Ernst, *J. Magn. Reson.* 60 (1984) 161.
- [43] P. Pfändler, G. Bodenhausen, B. U. Meier, R. R. Ernst, *Anal. Chem.* 57 (1985) 2510.
- [44] Z. Mádi, B. U. Meier, R. R. Ernst, *J. Magn. Reson.* 72 (1987) 584.
- [45] B. U. Meier, Z. Mádi, R. R. Ernst, *J. Magn. Reson.*, in press.
- [46] P. Pfändler, G. Bodenhausen, *J. Magn. Reson.* 70 (1986) 71; M. Novič, H. Oschkinat, P. Pfändler, G. Bodenhausen, *ibid.* 73 (1987) 493.
- [47] A. A. Maudsley, R. R. Ernst, *Chem. Phys. Lett.* 50 (1977) 368; A. A. Maudsley, L. Müller, R. R. Ernst, *J. Magn. Reson.* 28 (1977) 463.
- [48] G. Bodenhausen, R. Freeman, *J. Magn. Reson.* 28 (1977) 471.
- [49] D. H. Live, D. G. Davis, W. C. Agosta, D. Cowburn, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 6104.
- [50] S. Wimperis, R. Freeman, *J. Magn. Reson.* 58 (1984) 348.
- [51] P. H. Bolton, G. Bodenhausen, *Chem. Phys. Lett.* 89 (1982) 139.
- [52] H. Kessler, M. Bernd, H. Kogler, Z. Zarbock, O. W. Sørensen, G. Bodenhausen, R. R. Ernst, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 6944.
- [53] G. A. Morris, R. Freeman, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 760; D. P. Burum, R. R. Ernst, *J. Magn. Reson.* 39 (1980) 163.
- [54] D. M. Doddrell, D. T. Pegg, M. R. Bendall, *J. Magn. Reson.* 48 (1982) 323.
- [55] G. Bodenhausen, *Prog., NMR Spectrosc.* 14 (1981) 137; D. P. Weitekamp, *Adv. Magn. Reson.* 11 (1983) 111.
- [56] D. P. Weitekamp, A. Bielecki, D. B. Zax, K. W. Zilm, A. Pines, *Phys. Rev. Lett.* 50 (1983) 1807; A. Bielecki, J. B. Murdoch, D. P. Weitekamp, D. B. Zax, K. W. Zilm, H. Zimmermann, A. Pines, *J. Chem. Phys.* 80 (1984) 2232.
- [57] R. R. Ernst, *Chimia* 29 (1975) 179.

Synthese von Bis(sulfinylamido)selen OSN–Se–NSO

Alois Haas* und Jörg Kasproski

Abstract: Se(NSO)₂ is formed in good yields from Se₂Cl₂ and (CH₃)₃SiNSO dissolved in dichloromethane or hexamethyldisiloxane. Structural, spectroscopic, and physical data for the new selenium pseudohalide are presented.

Seit der ersten Herstellung von Bis(sulfinylamido)schwefel im Jahre 1953^[1] hat die Chemie dieser siebenatomigen Verbindung aus Elementen der 5. und 6. Hauptgruppe zu einer Reihe interessanter Derivate geführt^[1-6]. Auch das homologe Bis(sulfinylamido)selen erscheint als Ausgangsverbindung vielversprechend.

Se(NSO)₂ entsteht neben (CH₃)₃SiCl und elementarem Selen bei der Umsetzung von Se₂Cl₂ mit (CH₃)₃SiNSO^[7] in Dichlormethan oder Hexamethyldisiloxan in hoher

Ausbeute. In geringeren Ausbeuten bildet es sich auch bei den Umsetzungen von SeOCl₂ oder SeCl₄ mit (CH₃)₃SiNSO.

Se(NSO)₂ ist ein gelber, kristalliner Festkörper, der bei 22°C/10⁻³ Torr sublimiert und bei 122–123°C schmilzt. An Luft zersetzt sich Se(NSO)₂ spontan, in wasserfreier Argonatmosphäre ist es unbegrenzt haltbar. Wie die Röntgen-Strukturanalyse^[8] ergab, betragen im planaren, gewinkelten Molekül die zentralen Atomabstände d(Se-N) = 1.827 Å und der Bindungswinkel ∠(N-Se-N) = 92.0°. Die weiteren Abstände entsprechen den bei anderen OSN-Verbindungen ermittelten^[9]. In polaren organischen Lösungsmitteln (Aceton, CH₂Cl₂, CHCl₃) ist die neue Verbindung gut löslich.

Zusammensetzung und Struktur von Se(NSO)₂ werden durch Elementaranalyse, Massenspektrum und IR- sowie ⁷⁷Se-NMR-Spektrum bestätigt.

Arbeitsvorschrift:

Zur Lösung von 1.78 g (7.8 mmol) Se₂Cl₂ in 20–30 mL CH₂Cl₂ (100mL-Glasbombe mit Teflonventil) werden 2.20 g (16.2 mmol) (CH₃)₃SiNSO kondensiert. Das Gemisch wird bei 22°C (24 h) gerührt. Nach Abtrennen von CH₂Cl₂ und (CH₃)₃SiCl wird der Rückstand bei 22°C/10⁻³ Torr sublimiert. Ausbeute: 1.10 g (69.2%). Verwendet man als Lösungsmittel [(CH₃)₃Si]₂O, kann die Ausbeute auf 80–85% gesteigert werden.

Eingegangen am 20. Juli 1987 [FC 115]

* Korrespondenz: Prof. Dr. A. Haas
Lehrstuhl für Anorganische Chemie II
Ruhr-Universität Bochum
Postfach 10 21 48, D-4630 Bochum 1
(Bundesrepublik Deutschland)

- [1] M. Becke-Goehring, J. Heinke, *Z. Anorg. Allg. Chem.* 272 (1953) 297.
[2] M. Becke-Goehring, H. Hohenschutz, J. Ebert, *Z. Anorg. Allg. Chem.* 276 (1954) 47.
[3] M. Becke-Goehring, G. Magin, *Z. Anorg. Allg. Chem.* 340 (1965) 126.
[4] D. Schläfer, M. Becke-Goehring, *Z. Anorg. Allg. Chem.* 362 (1968) 1.
[5] H. W. Roesky, *Angew. Chem.* 84 (1972) 685; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 11 (1972) 642.
[6] H. W. Roesky, J. Anhaus, W. S. Sheldrick, *Inorg. Chem.* 23 (1984) 75.
[7] J. F. Davis, L. D. Spicer, *Inorg. Chem.* 19 (1980) 2191.
[8] K. Angermund, C. Krüger, unveröffentlichte Ergebnisse.
[9] R. Steudel, J. Steidel, N. Rautenberg, *Z. Naturforsch. B 35* (1980) 792.

Photochemical Cycloadditions to 5,6-Dihydro-4-pyridones**

Philippe Guerry and Reinhard Neier*

Abstract: 5,6-Dihydro-4-pyridones (**3a–3c**) undergo photochemical [2 + 2]-cycloaddition with olefins activated by an electron withdrawing group. Alkyl substituted double bonds could only be brought to react in the intramolecular cases **3d** and **3e**.

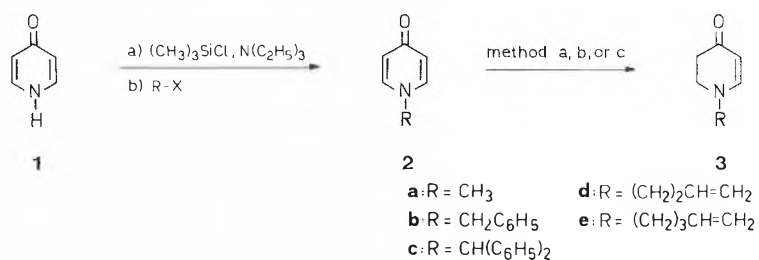
The [2 + 2]-cycloaddition has become a popular photochemical reaction for application in synthetic projects^[1]. In contrast to the cyclopentenones and cyclohexenones the corresponding aza-substituted systems have been very scarcely investigated^[2]. Most of the reports dealing with vinylogous amides have concentrated on the photochemistry of uracil, thymine^[3], and derivatives of these bases^[4]. There have been only a few reports dealing with the photochemistry of vinylogous amides as such^[5].

In general the influence of substituents on photochemical reactions is much less predictable than for thermally induced cycloadditions^[6]. The lower homologues of the 5,6-dihydro-4-pyridones the 4-pyrrolin-3-ones have been studied^[2]. No [2 + 2]-cycloaddition could be observed. In the presence of aliphatic ketones a photochemical aldol addition, probably induced by an electron transfer, occurred. The goal of our study was therefore to determine if 4-pyridones and the corresponding 5,6-dihydro-4-pyridones can be used for photochemical cycloaddition reactions. In agreement with earlier reports^[7] neither 4-pyridone (**1**) nor the 1-alkyl-4-pyridones **2a–2c** could be brought to react with a number of different olefins under a variety of reaction conditions. Even for the intramolecular cases **2d**, **2e** no transformation could be observed.

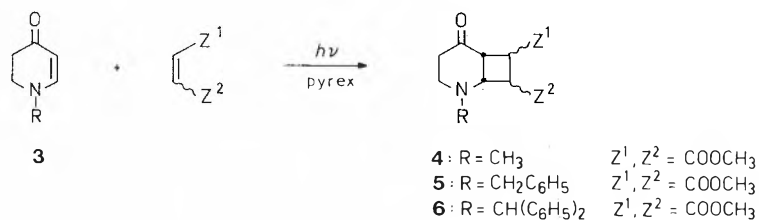
In order to check whether the 5,6-dihydro-4-pyridones could be used more successfully for photochemical cycloaddition reactions, we needed a series of differently substituted *N*-alkyl-5,6-dihydro-4-pyridones **3a–3e**. The starting materials for these experiments were easily obtained from 4-pyridone (**1**) via the sequence: sily-

lation, *N*-alkylation, and reduction^[8,9] (Scheme 1). Three different reagents were used for the reduction of the aromatic precursors: a) Birch reduction^[7,8], b) RED-Al^[8], or c) triethoxy lithium aluminium hydride (TELAH)^[9]. The reduction with TELAH had only been described on a small scale. The formation of the reagent was very slow when large quantities were used. Long reaction times (12 hours instead of 1 hour) or very efficient mixing (ultrasonic irradiation) was necessary to obtain a reagent, which could be used reproducibly for the reduction of the *N*-alkyl-4-pyridones.

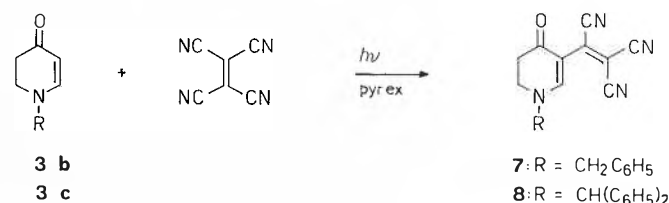
Scheme 1



Scheme 2



Scheme 3



*Correspondence: Dr. R. Neier
 Institut für Organische Chemie
 Universität Fribourg
 Pérolles, CH-1700 Fribourg

**Financial support of this work by the Swiss National Science Foundation (Project No 2.840-0.85) is gratefully acknowledged.

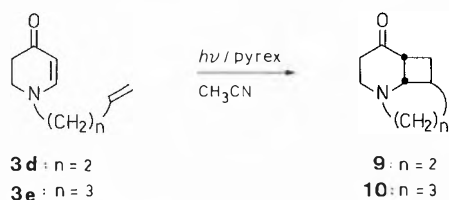
On irradiation the cycloaddition of the *N*-alkyl-5,6-dihydro-4-pyridones with *Z*-substituted olefins^[6] occurred readily to provide the bicyclic products **4–6** as mixtures of diastereomers in good yield (Scheme 2). In the case of a monosubstituted olefin like acrylonitrile mixtures of diastereomers and regioisomers were obtained. The separation of these mixtures was difficult. In some cases, e.g. **5**, one of the isomers was unstable during chromatography against retro-cycloaddition. Even if after irradiation the raw material contained no starting material (checked by ¹H-NMR and TLC) up to 30% dihydropyridone **3c** and dimethyl fumarate could be isolated after chromatography on silica gel at room temperature. The only isolation procedure which allowed to separate the mixtures without losing most of the material was flash chromatography^[10] at low temperature (–20 °C).

For the cycloaddition of dimethyl maleate with **3a** three different diastereomers could be isolated. A tentative assignment of the relative configuration based on H-H couplings and ¹³C shifts showed that in two of the products the ester groups were in *trans* positions to each other. This result shows that either during or before the photochemical cycloaddition an isomerization has to take place. Tetracyanoethylene was the only olefin studied, which reacted not in a [2 + 2]-manner but via an addition-elimination process (Scheme 3). The product of the reaction was coloured

due to the extended chromophore (absorption maximum at $\lambda = 422$ nm).

The only cases where the photochemical cycloaddition could be observed with non-activated double bonds, were the intramolecular reactions of **3d** and **3e** (Scheme 4). In both cases good yields of tricyclic products could be isolated.

Scheme 4



Experimental:

^{13}C -NMR spectra: Bruker AM 360; if not mentioned CDCl_3 was used as solvent and TMS as standard. – MS: VG-7070 E. – The olefins were commercial pro-

ducts. The synthesis of the *N*-alkylated 4-pyridones **2a–2e** and of the 5,6-dihydro-4-pyridones has been described^[8].

Typical Procedure for the Photochemical Cycloaddition of 5,6-Dihydro-4-pyridones with Olefins (reaction of **3a** with dimethyl maleate): 650 mg (5.8 mmol) **3a** and 1.00 g (6.9 mmol, 1.2 equiv.) of dimethyl maleate in 120 mL nitrogen-degazed acetone were irradiated for 3 h by filtering the light of a 125 W mercury lamp through a pyrex filter. The solvent was evaporated in vacuum. The residue was flash-chromatographed^[10] at -20°C with ethyl acetate (cf. Table 1).

Received: September 3, 1987 [FC 117]

- [1] a) H. Meier, in *Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie*, Vol. 4/5b, Thieme, Stuttgart (1975), p. 924; b) S. W. Baldwin, *Org. Photochem.* 5 (1981) 123; c) A. C. Weedon, in W. M. Horspool (Ed.): *Synthetic Organic Photochemistry*, Plenum, New York (1984), p. 61; d) P. A. Wender, in J. D. Coyle (Ed.): *Photochemistry in Organic Synthesis*, Spec. Publ. R. Soc. Chem., London (1986), p. 163.
- [2] M. Beyer, R. Ghaffari-Tabrizi, M. Jung, P. Margaretha, *Helv. Chim. Acta* 67 (1984) 1535.
- [3] D. G. Whitten, in O. Buchardt (Ed.): *Photochemistry of Heterocyclic Compounds*, Wiley, New York (1976), p. 558.
- [4] a) J. S. Swenton, J. A. Hyatt, J. M. Lisy, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* 96 (1974) 4885; b) A. J. Wexler, J. A. Hyatt, P. W. Reynolds, C. Cottrell, J. S. Swenton, *ibid.* 100 (1978) 512; c) B. A. Pearlman, *ibid.* 101 (1979) 6398, 6404; d) V. V. Kaminski, R. N. Camber, A. J. Wexler, J. S. Swenton, *J. Org. Chem.* 48 (1983) 2337.
- [5] a) K. Wiesner, I. Irvosky, M. Fischman, C. A. J. Williams, *Tetrahedron Lett.* 8 (1967) 1523; b) Y. Tamura, H. Ishibashi, M. Hirai, Y. Kita, M. Ikeda, *J. Org. Chem.* 40 (1975) 2702; c) F. M. Schell, P. M. Cook, S. W. Hawkinson, R. E. Casady, W. E. Thiessen, *ibid.* 44 (1979) 1380; d) T. S. Cameron, R. E. Cordes, B. M. Pinto, W. A. Szarek, *Can. J. Chem.* 59 (1981) 3136; e) C. S. Swindell, S. J. deSolms, J. P. Springer, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 3797.
- [6] I. Fleming: *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Wiley, New York (1976).
- [7] a) N. Ishibe, S. Yutaka, *J. Org. Chem.* 43 (1978) 2138; b) N. Ishibe, S. Yutaka, J. Masui, N. Iida, *ibid.* 43 (1978) 2144.
- [8] P. Guerry, R. Neier, *Synthesis* (1984) 485.
- [9] Y. Tamura, M. Kumimoto, T. Masui, M. Terashima, *Chem. Ind.* (1972) 168.
- [10] W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* 43 (1978) 2923.

Table 1. Cycloadducts **4–10**.

Product ^{a)}	Irradiation time [h] (solvent)	Yield [%] (solvent for chromatography)	<i>m.p.</i> [$^\circ\text{C}$]	^{13}C -NMR ^{b)} δ	MS (70 eV) <i>m/z</i> (rel. int. %)
4	3 (acetone)	60 (ethyl acetate)			
4a		18	oil	207.3 (s, C(5)); 172.8, 170.4 (2s, 2COOCH ₃); 61.3 (d, C(1)); 52.3, 51.9 (2q, 2H ₃ CO); 51.4 (t, C(3)); 44.9 (d, C(7) or C(8)); 44.5 (d, C(8) or C(7)); 43.2 (q, CH ₃ -N); 40.3 (d, C(6)); 39.1 (t, C(4))	255 (2), 111 (100)
4b		27	oil	208.2 (s, C(5)); 172.0, 171.3 (2s, 2COOCH ₃); 62.3 (d, C(1)); 52.2, 51.9 (2q, 2H ₃ CO); 49.7 (t, C(3)); 45.4 (d, C(7) or C(8)); 42.5 (d, C(8) or C(7)); 41.2 (q, CH ₃ -N); 40.4 (t, C(4)); 40.1 (d, C(6))	255 (2), 113 (100)
4c		15	oil	270.1 (s, C(5)); 172.7, 171.3 (2s, 2COOCH ₃); 60.7 (d, C(1)); 52.2, 52.1 (2s, H ₃ CO); 47.8 (t, C(3)); 45.9 (d, C(7) or C(8)); 41.1 (q, CH ₃ -N); 40.9 (t, C(4)); 40.0 (d, C(7) or C(8)); 38.6 (d, C(6))	255 (3), 111 (100)
5^{c)}	4 (acetonitrile)	66 (ether: hexane: dichloromethane = 5:4:1)	oil		
5a		34	115–117 (dichloromethane/hexane)	207.4 (s, C(5)); 172.7, 170.3 (2s, 2COOCH ₃); 137.7 (s, C(1) arom); 128.4, 128.2 (2d, 4C arom); 127.1 (d, C(4) arom); 59.3 (d, C(1)); 58.8 (t, CH ₂ -Arom); 52.3, 52.0 (2q, 2H ₃ CO); 46.8 (t, C(3)); 45.2, 44.9 (2d, C(7) and C(8)); 40.1 (d, C(6)); 39.3 (t, C(4))	331 (3), 113 (100)
6^{c)}	2 (acetone)	60 (ether: dichloromethane: hexane = 1:1:2)	oil		
6a		20	130–131 (ether/hexane)	207.8 (s, C(5)); 172.0, 171.0 (2s, 2COOCH ₃); 142.0, 140.6 (2s, 2C(1) arom); 128.6, 128.5, 128.3, 127.6, 127.3 (6d, arom C); 70.4 (d, CH (Arom) ₂); 56.7 (d, C(1)); 52.1, 51.9 (2q, 2CH ₃ -O); 46.4 (d, C(7) or C(8)); 43.1 (t, C(3)); 41.2 (t, C(4)); 40.9 (d, C(6)); 38.4 (d, C(8) or C(7))	407 (11), 167 (100)
7^{d)}	2 (acetonitrile)	75 (ethyl acetate: hexane = 4:1)	175–176 (acetonitrile/chloroform)	185.0 (s, C(4)); 158.7 (d, C(2)); 133.8, 133.4 (2s, C(1) arom and C(CN) ₂); 128.7, 128.3 (2d, arom C); 128.5 (d, C(4) arom); 114.5, 114.0, 113.6 (3s, 3CN); 104.4 (s, C(3)); 75.8 (s, C(CN)); 60.8 (t, CH ₂ -Ph); 46.0 (t, C(6)); 34.3 (t, C(5))	364 (1), 167 (100)
8^{e)}	2 (acetonitrile)	80 (ether: hexane: ethanol = 10:9:1)	195–196 (acetone/chloroform)	185.5 (s, C(4)); 157.3 (d, C(2)); 136.6 (s, 2C(1) arom); 136.0 (s, C(CN) ₂); 130.0, 129.6 (2d, arom. C); 129.7 (d, 2C(4) arom); 114.6, 114.5, 113.9 (3s, 3CN); 105.4 (s, C(3)); 79.9 (s, C(CN)); 74.7 (d, CH-Ph); 48.7 (t, C(6)); 35.6 (t, C(5))	151 (13), 82 (100)
9	1.5 (acetonitrile)	56 (dichloromethane: methanol = 19:1)	oil	216.6 (s, C(2)); 62.2 (d, C(9)); 48.4, 45.9 (2t, C(4) and C(6)); 41.8 (d, C(1)); 36.0 (d, C(8)); 32.3 (t, C(3)); 30.4 (t, C(10)); 26.9 (t, C(7))	165 (25), 96 (100)
10^{f)}	5 (acetonitrile)	48 (ether: hexane: dichloromethane = 6:3:1)	oil	58.7 (d, C(10)); 50.7, 48.8 (2t, C(4) and C(6)); 43.1 (d, C(1)); 39.1 (t, C(3)); 31.0 (t, C(11)); 22.8, 22.3 (2t, C(7) and C(8))	

a) The crystalline products **5a**, **6a**, **7**, and **8** gave satisfactory elemental analysis ($\text{C} \pm 0.10$, $\text{H} \pm 0.15$, $\text{N} \pm 0.10$).

b) The complex ^1H -NMR spectra have been interpreted but for the sake of clarity they have been omitted.

c) The oils **5** and **6** were mixtures of two diastereoisomers. In each case one of the isomers could be crystallized.

d) The ^{13}C -NMR spectrum has been measured in d_6 -DMSO.

e) The ^{13}C -NMR spectrum has been measured in d_6 -acetone.

f) The signals for C(2) and C(9) could not be unequivocally identified.

Efficient Synthesis of Dipyrazino[2,3-*f*; 2',3'-*h*]quinoxaline

Jacques Nasielski*, Caroline Verhoeven, and Raymonde Nasielski-Hinkens, Klaus Praefcke*, Bernd Kohne, Thomas Kohlschreiber, and Frank Korinth

Abstract: The condensation of benzenehexamine (2) with the masked forms 3a or 3b of glyoxal leads to the title compound (4) in good yields; aqueous glyoxal is highly unsatisfactory.

Dipyrazino[2,3-*f*; 2',3'-*h*]quinoxaline (or 1,4,5,8,9,12-hexaazatriphenylene, 4) is both an interesting tris-chelating ligand giving mono-, di-, and trimetallic complexes with transition metals^[1, 2], and the basis skeleton of a series of compounds examined, among other reasons, as nitrogen-containing models of disc-shaped liquid crystals^[3]. Judging from numerous requests, this molecule arouses much interest in several laboratories because of its threefold symmetry, high electron affinity, and other properties.

A recent paper by Rogers^[4] claims that compound 4 can be synthesized by an efficient route based on the condensation of benzenehexamine (2) with an excess of aqueous glyoxal. Our both laboratories having been engaged since years in the improvement of this synthesis, we contacted each other, and our findings in this connection prompt us to publish a joint paper.

Compound 4 was first prepared in one of our laboratories by a 10-step scheme^[1] with a low overall yield. There was ob-

viously good hope to improve this result since recent work by Breslow et al.^[5] and the TU Berlin group^[3, 6-8] provided easy access to benzenehexamine (2).

It was thus attempted to reproduce Rogers' results but, whatever the source of educt 2 (reduction with phenylhydrazine^[3], hydrogenation^[5-8], or Birch reduction^[4]), we repeatedly obtained less than a 3% yield of 4 when the condensation was attempted with an excess of aqueous glyoxal, despite systematic experiments by many researchers and wide variations in experimental conditions. This confirms earlier findings^[3] and it is thus clear that Rogers' results cannot be reproduced.

It occurred to us that the use of aqueous glyoxal was responsible for these failures and we independently looked for *masked forms of glyoxal* which would slowly release the dialdehyde. We now report on the use of 1) *Le Rouzic's reagent 3a*^[9], a dimorpholinodioxane derivative, which, in preliminary experiments, gave very high yields of quinoxaline and 6-chloroquinoxaline when reacted with the corresponding benzene-1,2-diamines, and 2) the bis-imine of glyoxal with cyclohexylamine **3b**^[10] which was reacted with 2 under acid-free conditions similar to the procedure described for condensations of 2 with various α -diketones^[3, 11].

When the crude mixture from the catalytic hydrogenation^[5-8] of 2,4,6-trinitrobenzene-1,3,5-triamine (1) was quickly filtered and the resulting dark powder added to a suspension of *Le Rouzic's reagent 3a*^[9] in water, product 4 was reproducibly isolated with a yield of 64% (based on 1). Similarly, when 1 was reduced with sodium in ammonia/methanol^[4] and the resulting 2 reacted with the bis-imine **3b**, finally 4 was obtained with yields approaching 50% (based on 1)^[12].

These improved procedures give *easily* and *reliably* access to the heterocyclic compound 4 in much larger amounts than the previous synthesis and open the way to more applications of this molecule.

Experimental

1. Condensation of benzenehexamine (2) with *Le Rouzic's masked glyoxal 3a*: A 0.5 L Parr bottle was charged with 2.5 g 1 (9.7 mmol), 0.6 g of 10% Pd on charcoal, and 60 mL of ethyl acetate. A pressure of 0.4 MPa (4 atm) of H₂ was applied and the mixture was stirred for 48 h. The resulting suspension was filtered, the solid washed with ethyl acetate and dried under reduced pressure. This black powder was then added to a suspension of **3a**^[9] (4.5 g, 19 mmol) in 30 mL water and stirred for 24 h; 4.5 g (19 mmol) more of masked glyoxal was then added, and the stirring extended for an additional 24 h. The mixture was then continuously extracted with three successive batches of chloroform for two days. The organic extracts were collected, dried over magnesium sulfate, and evaporated to give a brown solid. Chromatography on neutral alumina with chloroform/ethanol (98:2) gave 1.4 g of 4 (6.2 mmol, 64% based on 1) as a white powder. TLC: Alox N, chloroform/ethanol (98:2). When sprayed with an aqueous solution of Mohr salt (Fe²⁺), 4 gives a deep blue spot, R_f = 0.64.

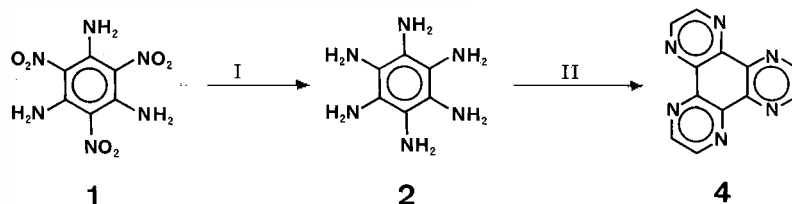
2. Condensation of benzenehexamine (2) with the glyoxal bis-imine 3b: 1.01 g (6 mmol) 2, freshly prepared by reduction of 1 with sodium in ammonia/methanol^[4], was added to a solution of 4.36 g (19.8 mmol) **3b** in a mixture of 25 mL ethanol and 20 mL water at room temperature. After 4 h reflux under argon, the mixture was concentrated to dryness and the residue purified by flash chromatography (Alox N, chloroform/ethanol (98:2)) yielding 688 mg (2.9 mmol, 49% based on 1) of 4 as a slightly brownish powder. On TLC, this material shows the same blue color reaction mentioned before. Sublimation above 370°C, leads to nearly colorless 4 with decomposition (?) around 490°C (Mettler TA 3000/DSC 30). UV (Cary 118, CH₂Cl₂, c = 1.02 mg of sublimed 4 in 50 mL): λ_{max} = 256.5 and 296.0 nm (ϵ = 25370 and 14960 L·mol⁻¹·cm⁻¹, respectively). IR (CHCl₃): ν = 2995, 1470, 1385, 1100, 863 cm⁻¹. MS (MAT 711, 150°C): *m/z* 234 (M⁺, 100%), 207 (M⁺ -

* Correspondence:

Prof. Dr. J. Nasielski
Service de Chimie Organique
Faculté des Sciences, CP 160
Université Libre de Bruxelles
Avenue F. D. Roosevelt, 50
B-1050 Bruxelles (Belgium)

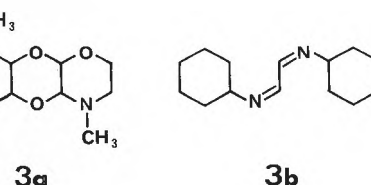
Prof. Dr.-Ing. K. Praefcke
Institut für Organische Chemie, C 3
Technische Universität Berlin
Strasse des 17. Juni 135
D-1000 Berlin 12

Acknowledgements: We thank Prof. R. Breslow for a detailed description of his catalytic hydrogenation procedure and Dr. A. *Le Rouzic* for an improved method to make her masked glyoxal. - C. V. thanks the Institut pour l'encouragement de la Recherche Scientifique dans l'Industrie et l'Agriculture (IRSIA, Belgium) for the award of a predoctoral fellowship. - K. P. thanks the Technische Universität Berlin for a research grant (FIP 5/11) and the Mettler Instrumenten GmbH, Gießen, for the possibility to use their thermo-analytical set Mettler TA 3000/DSC 30 between February and May 1987.



I: C₆H₅NHNH₂^[3], or H₂/Pd/C/AcOEt^[5-8], or Na/NH₃/MeOH^[4]

II: **3a**^[9] (UL Bruxelles); **3b**^[10] (TU Berlin)



HCN, 44), 180 (207 – HCN, 24), 154 (22), 117 (6), 100 (9), and no further fragment ions with more than 10% intensity. The ¹H- and ¹³C-NMR spectra of **4** are in full agreement with published data^[1, 13]; the structure of **4** has in the meantime also been proven by a single crystal X-ray analysis^[14].

Received: May 25, 1987 [FC 110]

- [1] R. Nasielski-Hinkens, M. Benedek-Vamos, D. Maetens, J. Nasielski, *J. Organomet. Chem.* 217 (1981) 179.
- [2] A. Masschelein, A. Kirsch-De Mesmaeker, C. Verhoeven, R. Nasielski-Hinkens, *Inorg. Chim. Acta*, 129 (1987) L13.

- [3] B. Kohne, K. Praefcke, *Liebigs Ann. Chem.* (1985) 522.
- [4] D. Z. Rogers, *J. Org. Chem.* 51 (1986) 3904.
- [5] R. Breslow, P. Maslak, J. S. Thomaidis, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 6453.
- [6] B. Kohne, K. Praefcke, A. Reichmann, *Chem. Ztg.* 109 (1985) 17.
- [7] B. Kohne, K. Praefcke, T. Derz, T. Gondro, F. Frolow, *Angew. Chem.* 98 (1986) 627; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 650.
- [8] B. Kohne, K. Praefcke, *Liebigs Ann. Chem.* (1987) 265.
- [9] A. Le Rouzic, D. Raphalen, D. Papillon, M. Kerfanto, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 1853.
- [10] J. F. Carson, *J. Am. Chem. Soc.* 75 (1953) 4337; L. Horner, E. Jürgens, *Chem. Ber.* 90 (1957) 2184.
- [11] We also tried to use the glyoxal bis-imine from 4-ethoxyaniline [D. Vorländer, W. Zeh, H. Ender-

lein, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 60 (1927) 849], but the yield of **4** was only 20% (based on **1**). To our surprise, neither 1,2-dichloro-1,2-diethoxyethane [H. Baganz, L. Domaschke, *Chem. Ber.* 91 (1958) 2405] nor 1,1-dichloro-2,2-diethoxyethane, two other masked forms of glyoxal, gave any defined condensation products.

- [12] It is interesting to note that when **2**, prepared according to Rogers' procedure^[4], is condensed with biacetyl under our conditions^[3], a 51% yield of the expected hexamethyl-dipyrazinoquinoxaline was obtained (correct spectral data^[3]) as compared with 46% from **2** obtained by the reduction of **1** with phenylhydrazine^[3].
- [13] N. Defay, D. Maetens, R. Nasielski-Hinkens, *Org. Magn. Reson.* 22 (1984) 340.
- [14] F. Frolow, T. Kohlschreiber, B. Kohne, F. Korinth, K. Praefcke, unpublished.

Erzeugung von oligomerem und monomerem CF₃SN

Alois Haas* und Thomas Mischo

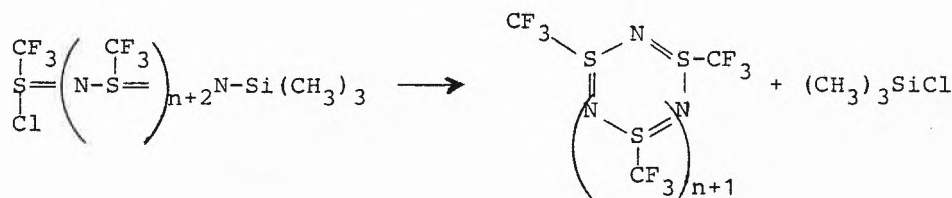
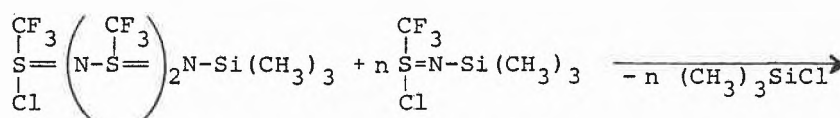
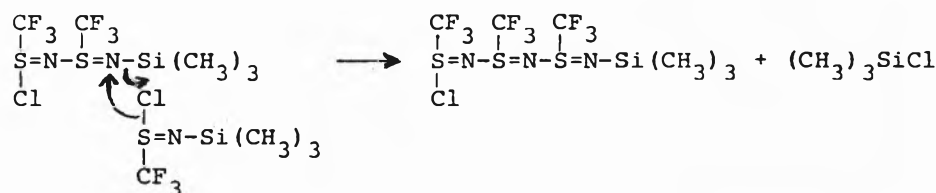
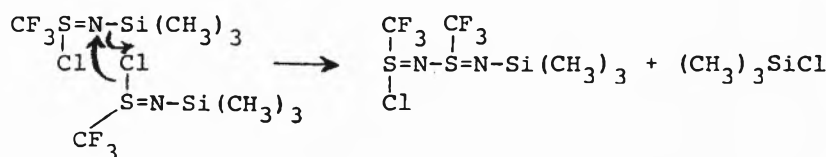
Abstract: Decomposition of CF₃S(Cl)=NSi(CH₃)₃ to (CF₃SN)_x occurs via intermolecular condensation without producing CF₃SN as an intermediate. Monomeric CF₃SN is formed from CF₃SN₃ and trapped by reaction with hexachlorocyclopentadiene forming CF₃SN=C₆Cl₆ (**1**). X-ray structure analysis and spectroscopic data prove a ketimine structure for the adduct **1**, showing that CF₃SN reacts like a nitrene.

Das bei 20°C instabile Schwefelimid CF₃S(Cl)=NSi(CH₃)₃ zerfällt zu (CF₃SN)_x und (CH₃)₃SiCl^[1]. Ungeklärt blieb die Frage, ob die Zersetzung intramolekular über die Stufe des monomeren CF₃SN oder aber intermolekular nach Schema 1 abläuft.

Zur Klärung dieses Sachverhalts wurde das Imid CF₃S(Cl)=NSi(CH₃)₃ in Gegenwart von Dienen wie Butadien, Cyclopentadien, Hexachlorcyclopentadien und Tetraphenylcyclopentadienon zersetzt, ohne dass hierbei irgendwelche Additionsprodukte nachgewiesen oder gar isoliert werden konnten. Dies spricht dafür, dass die Zersetzung intermolekular abläuft unter Bildung von vermutlich uneinheitlichen ringförmigen Polymeren, da diese Produkte weder Chlor noch (CH₃)₃Si-Gruppen enthalten (siehe Schema 1).

Für die Erzeugung von CF₃SN^[2] kommt auch die Zersetzung des Azids CF₃SN₃ – hergestellt aus CF₃SCL und (CH₃)₃SiN₃ in CFCl₃ – in Frage. Wird CF₃SN₃ in Gegenwart von Hexachlorcyclopentadien in siedendem Toluol thermolysiert, so bildet

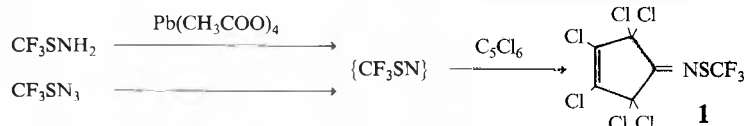
Schema 1



* Korrespondenz: Prof. Dr. A. Haas
 Lehrstuhl für Anorganische Chemie II
 Ruhr-Universität Bochum
 Postfach 10 21 48, D-4630 Bochum 1
 (Bundesrepublik Deutschland)

sich neben N₂ ein farbloses Produkt, das CF₃SN- und C₆Cl₆-Einheiten enthält. Durch Sublimation bei 40°C/10⁻³ Torr wird es vorgereinigt und durch dreimaliges Umkristallisieren aus CH₂Cl₂ rein in 6.2% Ausbeute erhalten. Die bei 79°C schmelzende, farblose Verbindung haben wir durch IR-, ¹⁹F-NMR, ¹³C-NMR- und Massen-Spektrum sowie Elementaranalyse charakterisiert. Unerwartet tritt im ¹⁹F-NMR-Spektrum δ(CF₃) bei -51.6 (interner Standard: CFCl₃) auf, also im Bereich, in dem die Trifluormethylthioamin-Einheit erscheint. Dieser Befund deutet darauf

hin, dass bei der Umsetzung von CF_3SN mit C_5Cl_6 keine [4 + 2]-Cycloaddition stattgefunden hat. Die Röntgen-Strukturanalyse an einem Einkristall zeigt, dass das Reaktionsprodukt ein Trifluormethylthioketimin (**1**) mit $d(\text{S-N}) = 1.66 \text{ \AA}$ ist. Daraus lässt sich eindeutig schliessen, dass bei der Zersetzung von CF_3SN_3 als Zwischenstufe CF_3SN vorkommt, welches mit Hexachlorcyclopentadien aber nicht wie ein Thiazyl unter [4 + 2]-Cycloaddition reagiert^[3], sondern als Nitren^[4,5]. Blindreaktionen zwischen $(\text{CH}_3)_3\text{SiN}_3$ und C_5Cl_6 bestätigen, dass die Azidgruppe unter den angegebenen Bedingungen nicht reagiert. Hingegen entsteht das Thioketimin **1** auch bei der Oxidation von CF_3SNH_2 mit $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_4$ in Gegenwart von C_5Cl_6 nach



Analog verhält sich auch ClSN gegenüber C_5Cl_6 . Generiert man ClSN durch Zersetzung von $\text{Cl}_3\text{S}_3\text{N}_3$ in siedendem Toluol und setzt es mit Hexachlorcyclopentadien bei 110°C (3 h) um, so entsteht ein farbloses Produkt, das bei $30^\circ\text{C}/10^{-3}$ Torr sublimiert. Nach Umkristallisieren aus CH_2Cl_2 erhält man es in 22% Ausbeute.

Die aus C_5Cl_6 - und ClSN -Einheiten zusammengesetzte Verbindung ist eine blassgelbe, kristalline Substanz, die bei 68°C schmilzt. Sie ist an Luft handhabbar, muss aber zur Vermeidung von Zersetzung unter Inertgas aufbewahrt werden. Elementaranalyse, Massen-, IR- und ^{13}C -NMR-Spektren sowie eine Röntgen-Strukturanalyse zeigen, dass es sich um ein Hexachlor-3-cyclopentenylidenaminosulfid

handelt mit einer **1** vergleichbaren Struktur [$d(\text{S-N}) = 1.56 \text{ \AA}$]. Beide Verbindungen sind in polaren und unpolaren organischen Solventien gut löslich.

Die beschriebenen Umsetzungen machen deutlich, dass sowohl CF_3SN als auch ClSN mit Hexachlorcyclopentadien nicht als Thiazyl-, sondern als Nitrenderivate reagieren.

Eingegangen am 20. Juli 1987 [FC 116]

- [1] A. Haas, R. Walz, *Chem. Ber.* 118 (1985) 3248.
 [2] D. Bielefeld, A. Haas, *Chem. Ber.* 116 (1983) 1257.
 [3] W. Bludssus, R. Mews, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1979) 35.
 [4] W. Bludssus, R. Mews, O. Glemser, G. G. Alange, *Isr. J. Chem.* 17 (1978) 137.
 [5] W. Bludssus, R. Mews, *Chem. Ber.* 114 (1981) 1539.

COLUMNA ANALYTICA



H. M. W.

In dieser Kolumne schreibt Prof. Dr. H. M. Widmer Analytische Forschung und Koordination Ciba-Geigy AG, FO 3.2 CH-4002 Basel

regelmässig eigene Meinungsartikel oder lädt Gäste ein, allgemein interessierende Angelegenheiten der modernen Analytik zu kommentieren. Einwendungen aus dem Leserpublikum sind nicht unerwünscht (Adresse: siehe oben) und werden in angemessener Weise berücksichtigt.

Ervin Kovats und «Analytical High Tech» im «Rhine Valley»

Symposium über moderne Chromatographie statt, zu dem seine Freunde und zahlreiche Chromatographie-Koryphäen eingeladen waren. Damit wird nicht nur Kovats' wissenschaftliche Tätigkeit anerkannt, sondern die Geburtstagsfeier wird auch zu einem landesweiten, wenn nicht gar europäischen Ereignis, in dem die Bedeutung der Schweiz und Europas für die moderne Instrumentalanalytik zum Ausdruck kommt.

Mit Marcel J. E. Golay, der in Neuchâtel aufwuchs und als Vater der Kapillarchromatographie gilt, Kurt Grob, dem Zürcher Pionier auf diesem Gebiet, und eben dem Schaffen von Ervin Kovats hat sich die Schweiz in die vordersten Reihen der Analytik-Erreungenschaften begeben. Den ganzen Rhein entlang lassen sich weitere solche Chromatographiezentren ausmachen, sei das nun mit Rudolf Kaiser in Bad Dürkheim, Egon Stahl, Istvan Halasz und Heinz Engelhardt in Saarbrücken, Gerhard Schomburg in Mülheim/Ruhr, sowie Roland W. Frei und Hans Poppe in den Niederlanden, um nur einige Namen als Repräsentanten zu nennen.

Durch das Kovats-Symposium wurde nun Lausanne für wenige Tage zur Chromatographie-Metropole der Welt. Wenn man bedenkt, dass nur Wochen zuvor das von der Firma Kontron organisierte

7. Schweizerische HPLC-Symposium auf dem Bürgenstock stattfand, und zwar ebenfalls mit einer Reihe bedeutender Beiträge international bekannter Wissenschaftler, so dürfte auch dem Zweifler klar werden, dass im Herzen Europas durch wenige Initianten punktuell Bedeutendes auf dem Gebiet der modernen Analytik getan wird. Es könnte aber noch sehr viel mehr erreicht werden, weshalb wir zum Schluss kommen, dass in unserem Teil der Welt, wo ein so grosses Potential vorliegt, doch noch zu wenig zur Förderung der modernen Analytik getan wird.

In der Woche vom 20. bis 23. Oktober 1987 wird in Basel die bereits zur Tradition gewordene Internationale Chemie-Fachmesse für Laboratoriums- und Verfahrenstechnik, Messtechnik und Automatik, die ILMAC – übrigens zum zehnten Mal – stattfinden, die neben einer repräsentativen Instrumentenausstellung in der Schweizer Mustermesse auch wissenschaftliche Vorträge in vom Schweizerischen Chemiker-Verband veranstalteten Tagungen bietet. Damit wird nicht nur die Bedeutung Basels als Messestadt, sondern auch das Ansehen als ein Zentrum industrieller Analytik hervorgehoben, denn Laboratoriums- und Verfahrenstechnik, Messtechnik sowie Automation sind mit analytischer Chemie verflochten, ja wer-

In diesem Jahr feierte Prof. Dr. Ervin Kovats seinen sechzigsten Geburtstag. Ihm zu Ehren fand am 8./9. Oktober 1987 an der ETH Lausanne ein informelles

den zunehmend von der Instrumentalanalytik beherrscht. Die Veranstalter erklären die Stadt Basel für vier Tage zum «Weltzentrum» der einschlägigen Technologien. In Tat und Wahrheit ist sie dies das ganze Jahr hindurch.

Weltweit gibt es wohl kaum eine andere geographische Region, in der das pragmatische analytische Know-how eine derart hohe Dichte aufweist wie in der Regio Basiliensis. Betrachten wir in diesem Zusammenhang auch die übrigen durch den Rhein entwässerten Gebiete, so können wir durchaus von einem einzigartigen Phänomen sprechen. Dazu trägt die schweizerische Spezialitäten-Chemie, angefangen bei den Emserwerken in Graubünden über die Basler Firmen Ciba-Geigy mit Mettler und Ingold, Hoffmann-La Roche mit Kontron und Sandoz mit ihrer Tochter Wander, tragen ebenso die grossen deutschen Firmen BASF, Bayer, Boehringer, Hoechst, Merck und Siemens, tragen aber auch die holländische Petrochemie und Philips in Eindhoven, sowie eine kaum überschaubare Reihe kleinerer Firmen in allen Anrainerstaaten Wesentliches bei. Zählt man noch die Lebensmittelkonzerne wie Nestlé und ihre Tochterunternehmen dazu, so wird ein ungeheures analytisch-chemisches Wissen offenbar.

Wie gigantisch diese Analytikwelt anmutet, mag schon die Tatsache zeigen, dass im Raume Basel über ein Tausend hochleistungsfähiger Flüssigchromatographen im Einsatz stehen und einen Investitionswert von rund 50 Millionen Franken darstellen. Die Gesamtsumme für analytische Instrumente in Basel allein dürfte 200 Millionen Franken übersteigen, die buchhalterischen Abschreibungen jährlich an die 20 Millionen betragen.

Da muss man sich fragen, was für Anstrengungen in dieser Region unternommen werden, um laufend die fachliche Weiterbildung der berufstätigen Analytiker und die Ausbildung des Nachwuchses zu sichern. Leider steht es da nicht immer zum besten. Den Rhein entlang und in seinen Einzugsgebieten sind zur Zeit über eine Milliarde Schweizer Franken in analytische und klinische Instrumente investiert. Das ist ungefähr der Betrag eines gesamten Jahresumsatzes der Hersteller analytischer Geräte. Wenn man bedenkt, dass eine Instrumentengeneration bloss einer Zeitspanne von drei bis vier Jahren entspricht, erkennt man das Wirtschaftspotential, aber auch die Kompetenzballung im Rheintal und darüber hinaus, wie wichtig die fachliche Erziehung und Betreuung bei einem sich rasch ändernden «State of the Art» der Analytik ist. Von dieser benötigten und vielfach auch vorhandenen Kompetenz sei heute die Rede, natürlich ebenso von den Gefahren, welchen sie bei mangelnder Förderung ausgesetzt ist. Wir können ohne weiteres den Vergleich zum kalifornischen «Silicon Valley» ziehen und von einem «Analytical High Technology Rhine Valley» sprechen. Dann geht es darum, diese «High Tech» zu wahren, da-

mit nicht das geschieht, was man leider im «Silicon Valley» heute schon beobachten kann, nämlich die Tatsache, dass dort das erarbeitete Know-how erodiert und damit auch der wirtschaftliche Erfolg dieser Region verloren geht.

So eindrücklich die oben genannten Wertzahlen sind, so unauffällig erscheinen aber die Früchte, die mit diesem Instrumentarium erzüchtet werden. Viel zu wenig gelangt davon an die Öffentlichkeit, und der analytische Erfahrungsaustausch ist bei weitem nicht optimiert. Man ist versucht, von einer durch Minderwertigkeitskomplexe gebremsten Ausnutzung des industriellen analytischen Potentials zu sprechen.

Wenn zum Beispiel in Basel das aus dem Betriebsunfall in Seveso stammende hochgiftige Dioxin in vorbildlicher Weise gefahrlos verbrannt werden konnte, so nicht zuletzt deshalb, weil aufgrund anspruchsvoller, analytischer Untersuchungen die notwendige Technologie in kürzester Zeit entwickelt worden war, die entscheidende Verbesserungen der Verbrennungsanlage ermöglichte. Dass diesem Vorgehen ein überzeugender Erfolg beschieden war, ist nicht selbstverständlich, und man mag bezweifeln, ob diese Aktion überall auf der Welt gleichermassen erfolgreich hätte durchgeführt werden können.

Fehlt es in unserem «Rhine Valley» an analytischem Selbstbewusstsein? Es gäbe unzählige Beispiele, die bestätigen, wie wichtig die analytischen Wissenschaften in den letzten Jahrzehnten geworden sind. Allerdings hat sich ihr Einsatz sowie die Einsatzart stark verändert. Was wir heute brauchen, ist eine diagnostisch und prognostisch wirkende Analytik, die man zum Steuern der chemischen Prozesse benutzen kann, im Gegensatz zur eher traditionellen retrospektiv wirkenden Qualitätskontrolle am Endprodukt. Wir brauchen eine Überwachungsanalytik an Stelle der früheren Stichprobenuntersuchung, und wir sollten die redundante Messung der Einzelmessung vorziehen.

Mit dieser modernen Analytik nähern wir uns einerseits der Verwirklichung von Prinzipien, die hinter dem Begriff «Sanfte Chemie» stecken, und andererseits verschaffen wir uns die Möglichkeit zur höheren Qualität chemischer Produkte sowie zu ökonomischerer Produktion. Will man aber all diese Vorteile der modernen analytischen Messtechnik sich in der Industrie zunutze machen, so bedarf es einer methodischen Promotion. Dieser wirken noch immer viele konservative Kräfte entgegen, weil der Industriemanager bisweilen Vorurteile gegenüber der Analytik, die er als Serviceleistung anzusehen gewohnt ist, empfindet.

Es gilt daher gerade für den Vorort der industriellen Chemie und Analytik, das «Rhine Valley», besondere Anstrengungen zu unternehmen, um solche Widerstände zu überwinden. Wo sonst könnte man den Durchbruch schaffen als an dem Ort, wo die «High Tech Analytik» vor der

Türe liegt. Gelingen wird dies nur, wenn sich alle Exponenten der modernen Analytik – Hochschule, Industrie und Gerätehersteller – gemeinsam der Aufgabe annehmen.

Die schweizerischen und rheinländischen Universitäten müssten sich mehr der Förderung der analytischen Wissenschaften und der Ausbildung von Analytikern widmen. Neue analytische Methoden und Techniken werden immer noch zu wenig von integral denkenden Analytikern entwickelt, obschon es sich seit Jahrzehnten zeigt, dass die übliche, in Phasen ablaufende Instrumentenentwicklung, die vom Physiker ausgeht und über die physikalisch-chemische Anwendung schliesslich zum chemische Systeme untersuchenden Analytiker gelangt, viel zu umständlich und zeitraubend ist.

Die Industrie des «Rhine Valley» hätte die herausfordernde, doch wohl lukrative Aufgabe, die analytische Messtechnik vermehrt an vorderster Front einzusetzen. Auch sie müsste vielfach über den eigenen Schatten springen können und der Hochschule, aber auch dem Gerätebauer die Tore weiter öffnen zum Erfassen der wirklichen messtechnischen Problematik, oder doch viel aktiver und früher in die Geräteentwicklung eingreifen, als dies bisher der Fall war, um im Sinne eines apparatebaulichen Pflichtenheftes zu definieren, was man von den neusten instrumentalanalytischen Geräten verlangt.

Die Gerätehersteller müssten ihre Entwicklungsarbeit besser auf die wahren Bedürfnisse der Anwender ausrichten und mit ihnen zusammenarbeiten. Erfahrungsgemäss hinkt die Geräteindustrie den Wünschen aus der analytischen Praxis um Jahre hinterher. Noch gibt es viel zu wenige Instrumente, die für eine Überwachungsanalytik taugen, und die Geräteentwicklung bleibt häufig am Laborinstrument hängen, weil sich der Marketingspezialist zu sehr von den augenblicklichen Verkaufsaussichten leiten lässt und es für ihn ungemein schwieriger ist, zukünftige Bedürfnisse abzuschätzen. Es wäre manchmal wünschenswert, die Planer der Instrumentenfirmen würden sich mehr am wissenschaftlichen und technischen Potential der Instrumentalanalytik orientieren als nach reinen, scheinbar in Stein gehauenen kommerziellen Überlegungen richten. Grundsätzlich sollte doch klar sein, wohin die Tendenzen der Analytik und diejenigen der industriellen Bedürfnisse führen. Seltenerweise verlaufen diese recht deutlich Hand in Hand. Die Wissenschaft hat immer dadurch zum Lebensstandard beigetragen, dass sie durch Forschung Möglichkeiten schuf, Bedürfnisse der Menschen in ihrer Umwelt zu befriedigen.

Hier können wir den Kreis unserer Betrachtungen schliessen. In der Entwicklung der zukünftigen Analytik spielt die Chromatographie die Rolle des Mutterschosses, dem neue methodische Ansätze entspringen. Solche Sprösslinge sind die Analytik in fließenden Systemen, die Sensorik und

die dazugehörige Messtechnik, die instrumentelle Miniaturisierung. Von ihnen sind die ersten Schritte zur Lösung hängiger Probleme der Industrie, ihrer Kunden und der Umwelt zu erwarten.

Was die Geburtstagsfeier für Professor Kovats und was die ILMAC an wenigen Tagen vollbringen, nämlich ein wissenschaftliches und technisches «Weltzentrum» in unserer Region zu errichten, sollte dem «Rhine Valley» durch stärkere Zusammenarbeit und mit etwas mehr Selbstvertrauen auch jahraus, jahrein geläuten.

Ansätze zur Förderung des analytischen Know-hows, zur konsequenten gewinnverprechenden Anwendung der analytischen Wissenschaften sind vorhanden. Das sei dankbar anerkannt. Nichtsdestotrotz ist eine Verbesserung der Situation anzustreben, weil eben noch ein weit grösseres Potential brachliegt. Stärkere Zusammenarbeit von Hochschule, Industrie und Geräteherstellern könnte allen Beteiligten Vorteile und Anerkennung verschaffen. Das Kovats-Symposium und vor allem die ILMAC könnten einen neuen Beginn einläuten.

Ervin sz. Kovats wünschen wir weiterhin viel Glück und Erfolg als Forscher und Lehrer. Der ILMAC wünschen wir ein stetiges Wachstum, sie möge sich zu einer europäischen Alternative zur Pittsburgh Conference and Exhibition entwickeln. Um das zu erreichen, müssten sowohl die Instrumentenmesse als auch die sie begleitenden Seminare eine Erweiterung und/oder Internationalisierung erfahren, ohne dass ein amerikanischer Gigantismus heraufbeschworen sei.

H. Michael Widmer

Nematic Liquid Crystals and Electro-optical Effects: Display Applications

Martin Schadt*

The rapid progress of the young liquid crystal display (LCD) technology is due to the synergisms resulting from combining research on electro-optical effects, liquid crystal materials, and display technology. The design and production of liquid crystal molecules with specific physical properties and their application in suitable electro-optical effects has led from simple digital watch displays to high information content LCDs capable of reproducing color television pictures or graphics information on flat computer terminals. After reviewing those liquid crystal material properties which strongly affect the display performance, the operating principle of the «twisted nematic effect» is described on which most LCDs are based. – Liquid crystal molecules comprising a double bond in their hydrocarbon side chain as well as different rigid cores and different polar end groups strongly affect the elastic, dielectric, and viscous properties of liquid crystals. In even positions of the double bond, small dielectric and optical anisotropies result with the bend/splay elastic ratio k_3/k_1 , which influences the steepness of the transmission-voltage characteristics of LCDs, becoming small too. In odd positions the respective values of the material parameters increase by up to a factor of two. By properly combining different structural elements, synergetic effects result allowing to optimize liquid crystal material requirements for different LCD applications and different electro-optical effects. – The strong demand for large area LCDs capable of reproducing high information contents not only requires new liquid crystals but also new electro-optical effects with steep transmission-voltage characteristics. The recently discovered «optical mode interference effect» is one possibility to achieve the required very steep characteristics of future LCDs.

1. Introduction

The first observation of liquid crystalline phenomena in organic compounds dates back to the last century. In 1888 the

Austrian botanist *Friedrich Reinitzer* attributed the optical anisotropies which he observed in molten cholesteryl benzoate under the polarizing microscope to a liquid crystalline mesophase. The term «mesophase» was introduced to characterize the liquid crystalline phase as being intermediate between the solid crystalline and the ordinary isotropic phase. Although over narrow temperature ranges several percent of all organic compounds exhibit



Martin Schadt was born in Füllinsdorf, Basel-Landschaft, in 1938. After gaining practical experience in electrical engineering he studied physics at the Institute for Applied Physics of the late Professor Ernst Baldinger at the Universität Basel, where he received his PhD in 1967. During a two-year postdoctoral fellowship at the National Research Council in Ottawa, Canada, he was doing research on organic semiconductors. After a year at the Laboratoire Suisse de Recherche Horlogère, Neuchâtel, he joined Hoffmann-La Roche in Basel where he is head of the Liquid Crystal R + D Section. Apart from his pioneering work on the twisted nematic and other field effects on which liquid crystal displays are based, he has investigated electro-optical phenomena and correlations between molecular structures and macroscopic physical properties leading to new liquid crystal materials and display applications. Besides, he has done research on transport phenomena in lyotropic membranes in biophysics. Recently, Martin Schadt was awarded the Roche Research and Development Prize. He also obtained a Special Recognition Award from the American Society for Information Display for his contributions and reduction to practice of liquid crystal displays.

mesomorphic properties, the scientific community paid little attention to liquid crystals during the eighty years following the observations of *Reinitzer*. Therefore, until the late 1960s, only a few compounds such as the negative dielectric anisotropic *N*-(*p*-methoxybenzylidene)-*p*-butylaniline (MBBA) were known to exhibit liquid crystalline phases. These were used by physicists and spectroscopists as standard compounds to investigate the inter-

* Correspondence: Dr. M. Schadt
Central Research Units 65/219
F. Hoffmann-La Roche & Co. Ltd.
Grenzacherstrasse
CH-4002 Basel

molecular long-range interactions which are typical of liquid crystals.

In the late 1960s a few industrial research groups in the United States of America and in Europe became interested in the strongly anisotropic optical and dielectric properties of liquid crystals. Attempts were made to affect the appearance of thin liquid crystal layers by external electric fields. The aims were to better understand the fascinating liquid crystalline properties and to use this knowledge to search for electro-optical effects for the realization of electrically tunable, flat, optical shutters. In 1968 *Heilmeyer* and *Zannoni*^[1] at RCA, Princeton, discovered that light scattering occurs in thin layers of negative dielectric anisotropic liquid crystals upon passing an ion current through the layers. This dynamic scattering effect was the basis for the first liquid crystal displays in electronic wrist watches. However, besides the competition from the rapidly developing and established solid state display devices, such as light emitting diodes and vacuum fluorescent displays, the dynamic scattering effect had a number of basic drawbacks, such as rather large voltage and power requirements, poor viewing properties as well as a sluggish appearance of the optical signal versus applied voltage.

In 1971 *Schadt* and *Helfrich*^[2] in Basel and later *Ferguson*^[3] in Kent, Illinois, discovered an electro-optical field effect which has become known as the Twisted Nematic (TN)-effect. Its principle will be described in Section 3. Since no ionic current is required to generate an optical signal with the twisted nematic configuration, displays based on the TN-effect exhibit an extremely low power consumption of a few microwatts per square centimeter. This aspect as well as several other favourable properties have – in principle – made the twisted nematic effect an interesting candidate for display applications. However, in the early 1970s no liquid crystals were available with suitable physical properties which would have allowed to operate twisted nematic liquid crystal displays (TN-LCDs) at room temperature. Besides, TN-LCDs require two polarizers as well as surface alignment of the liquid crystal molecules at the display boundaries. Their principle is rather elaborate compared with dynamic scattering LCDs. Thus, it was uncertain whether the boundary alignment would survive extensive lifetime tests. Moreover, most solid state physicists were rather sceptical about the use of any operational organic materials in electronic devices, including the at the time exotic liquid crystals. It was therefore not at all obvious in the early 1970s that TN-LCDs would initiate a rapidly growing new display technology as well as the new field of liquid crystal material research.

In the following some aspects of the potential of these young technologies will be presented. A potential which was first verified in digital watch displays and which

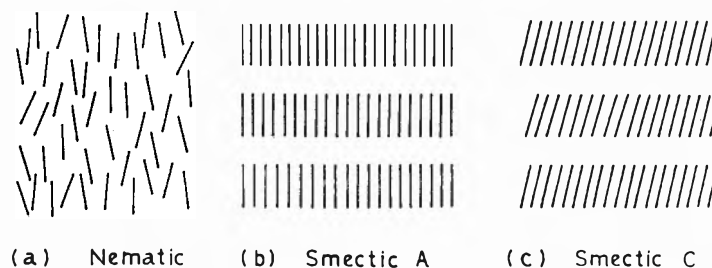


Fig. 1. Nematic, smectic A and smectic C liquid crystalline phases.

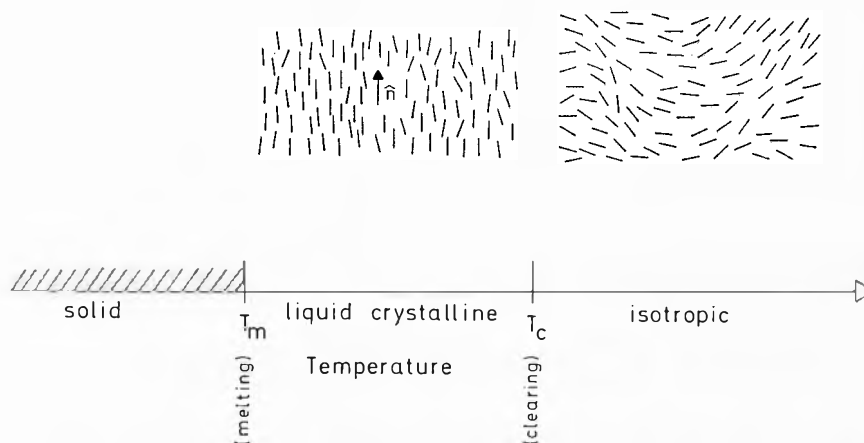


Fig. 2. Solid–nematic–isotropic phase sequence. The nematic director \hat{n} defines the preferred direction of the long molecular axes in the nematic phase. The degree of order S of the long molecular axes in the nematic phase is given by $S = 1/2 \langle 3 \cos^2 \theta - 1 \rangle$, where $\theta =$ angle between \hat{n} and the long molecular axis. $T_m =$ melting temperature, $T_c =$ nematic-isotropic transition temperature (clearing temperature).

now allows to realize flat, high information content displays for computer terminals, television screens, and large area information boards. The rapid progress in this field is due to the close interdisciplinary collaboration between physicists, organic chemists, and electronics engineers in research laboratories of the chemical and the electronics industry. University laboratories considerably intensified their research as the LCD technology developed. Some of the anisotropic physical properties of liquid crystals will be related to their electro-optical performance in twisted nematic and super twisted nematic displays. Moreover, correlations that were recently found between molecular structures of liquid crystals, their material properties, and their display performance will be presented. They illustrate how molecular design techniques can be developed and used to search for new liquid crystals which open up new LCD applications.

2. Liquid-Crystalline Properties

The anisotropic optical, electrical, magnetic, and mechanical material properties of liquid crystals are fundamental for their applicability in display devices. They result from molecular-specific electronic and steric anisotropies, combined with an-

isotropies resulting from long-range intermolecular interactions^[4]. The long-range interactions, which are characteristic of mesophases, cause the long axes of the rod-shaped liquid crystal (LC) molecules to align preferentially parallel over macroscopic distances. This leads to symmetries of the arrangement of LC-molecules which are similar to those in solid crystals.

Fig. 1 shows three different liquid crystalline phases, namely the nematic phase, a smectic A and the smectic C phase. The preferred direction of the long molecular axes in the nematic phase is defined by the nematic director \hat{n} (Fig. 2). In nematic liquids the long molecular axes can be freely translated, whereas rotation around the short axes is strongly hindered compared with isotropic liquids. Typical for the two smectic phases in Fig. 1 is the two-dimensionality of the liquid layers stacked on each other with defined spacing. Since nematic LCs have almost exclusively been used in LCDs up to now, we will in the following focus on their properties.

A typical phase sequence of a nematic liquid crystal is shown in Fig. 2. The solid crystalline state below the melting temperature T_m becomes nematic in the temperature range $T_m < T < T_c$. At the nematic-isotropic transition temperature T_c the nematic phase undergoes a first order phase transition to the isotropic phase, thus los-

ing its long-range nematic order^[4]. As one consequence the characteristic optical birefringence of the nematic phase, which causes unoriented nematic layers to strongly scatter light (milky appearance), disappears at the clearing temperature T_c , the layer becomes transparent.

The birefringence and the director fluctuations in the nematic phase, lead in thin, unoriented nematic layers to quite spectacular interference colors. They are comparable to those observed in optically anisotropic solid crystals^[5]. The colors become visible when placing the layer between crossed polarizers (Fig. 3). Upon heating the sample up above the clearing temperature T_c , the colors abruptly disappear. This is shown in the photograph of Fig. 3 taken of a nematic mixture with co-existing nematic and isotropic phases. The black circular areas in the photograph correspond to the optically isotropic regions where $T > T_c$. There, crossed polarizers are non-transmissive (black).

Since the material properties of liquid crystals are the result of their molecular properties amplified by the long-range intermolecular order of the liquid crystalline state, the proper and application-specific design of liquid crystal molecules is crucial. The top of Fig. 4 shows the general construction principle of a rod-shaped liquid crystal molecule which consists of the dashed rigid core comprising aromatic or non-aromatic ring systems to which the rests R , R' are attached; where R' is a hydrocarbon side chain. The ester on the right of Fig. 4 is a practical example. If a strong permanent dipole moment pointing along the long molecular axis is required, the cyano group $-C\equiv N$ is often used. For $R = CN$ a strong positive dielectric anisotropy $\Delta\epsilon = (\epsilon_{\parallel} - \epsilon_{\perp}) \gg 0$ results^[6], where ϵ_{\parallel} and ϵ_{\perp} are the respective dielectric constants parallel and perpendicular to the nematic director. On the other hand, the replacement of R by a second hydrocarbon side chain strongly reduces ϵ_{\parallel} and causes – because of the now predominant lateral ester moment – the dielectric anisotropy to change sign, that is, $\Delta\epsilon < 0$ ^[7]. Thus, by properly selecting R and R' the dielectric properties can be affected such that the molecules align either parallel to an applied electric field (for $\Delta\epsilon > 0$) or perpendicular to it (for $\Delta\epsilon < 0$).

In ordered nematic layers the nematic director \hat{n} coincides with the optical axis of the optically uniaxial layer. The velocity of light propagating parallel to \hat{n} , i.e. parallel to the long molecular axes, is slower than for light propagating perpendicular to \hat{n} . This leads to the optical anisotropy $\Delta n = (n_e - n_o)$, with the respective extraordinary and ordinary refractive indices n_e and n_o . Since the refractive index of an organic compound depends on the degree of conjugation of π -electrons in the molecule, Δn of nematics strongly depends on the number of conjugated rings in the elongated rigid core. This is illustrated at the bottom of Fig. 4 where the biphenyl

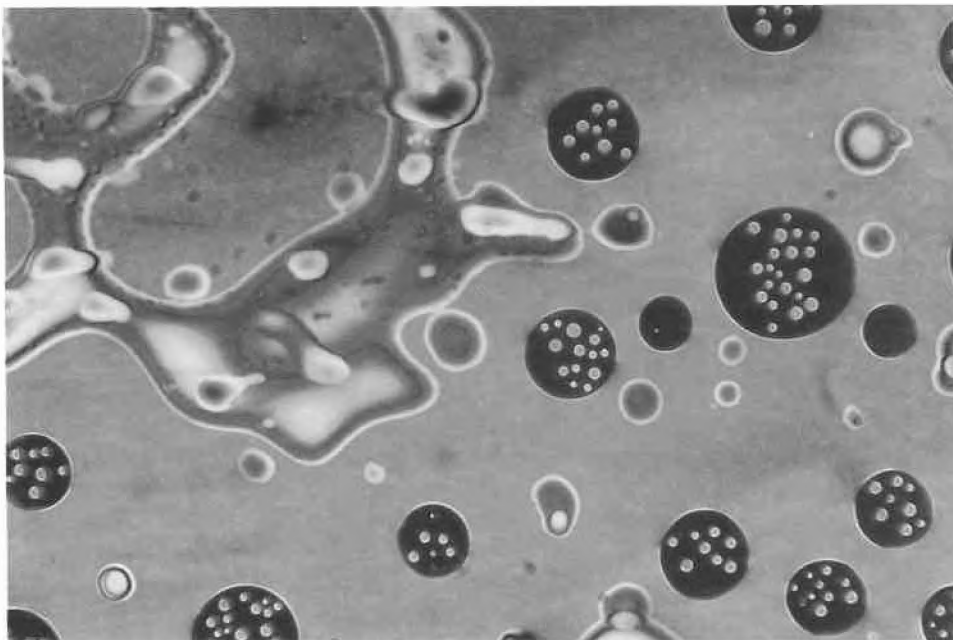


Fig. 3. Photograph of a thin layer of a nematic liquid crystal between crossed polarizers. In the nematic phase of the sample, strong interference colors occur whereas in the black regions the liquid crystal is isotropic.

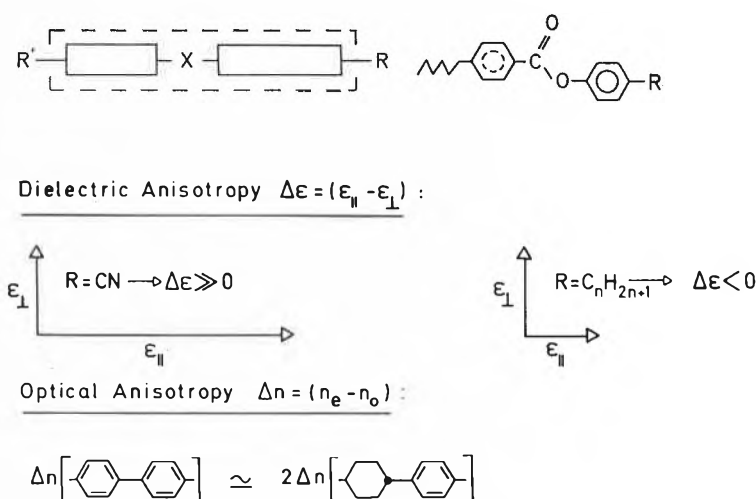


Fig. 4. Top: Construction principle of a liquid crystal molecule with substituent R , the rigid core, and a flexible side chain R' . – Middle: The dielectric anisotropy $\Delta\epsilon = (\epsilon_{\parallel} - \epsilon_{\perp})$ is strongly affected by the substituent R . $R = CN$ leads to a positive dielectric anisotropic compound with $\Delta\epsilon > 0$. – Bottom: The optical anisotropy $\Delta n = (n_e - n_o)$ is mainly determined by the aromatic rings in the rigid core.

core on the left leads to an about twice as large optical anisotropy as the phenylcyclohexane core on the right with its non-aromatic cyclohexane ring.

The extent to which the dielectric anisotropy of liquid crystals can be affected by incorporating polar groups at different positions in a molecule is shown by the pyrimidines^[8] in Fig. 5. The large overall longitudinal dipole moment which follows from the superposition of the moments of the pyrimidine nitrogen atoms with that of the cyano end group in type XP_1P pyrimidines leads to the large dielectric anisotropy $\Delta\epsilon > 20$ at $T \ll T_c$ (Fig. 5). Shifting the pyrimidine nitrogen atoms into

position 2 and exchanging the benzene ring P by P_2 leads to the nematic pyrimidines of type XP_2P_2 on the left of Fig. 5. In this case the pyrimidine nitrogen dipole moments diminish ϵ_{\parallel} and strongly reduce the dielectric anisotropy to $\Delta\epsilon \approx 4$ (Fig. 5). Fig. 5 also shows the temperature dependence of the dielectric constants ϵ_{\parallel} , ϵ_{\perp} which is due to the decreasing nematic order parameter S with increasing temperature^[4]. At the first-order nematic-isotropic transition temperature T_c the nematic anisotropies disappear, therefore, $\Delta\epsilon = 0$ (Fig. 5) and $\Delta n = 0$ for $T \geq T_c$.

Besides their optical and dielectric anisotropies, liquid crystals also exhibit an-

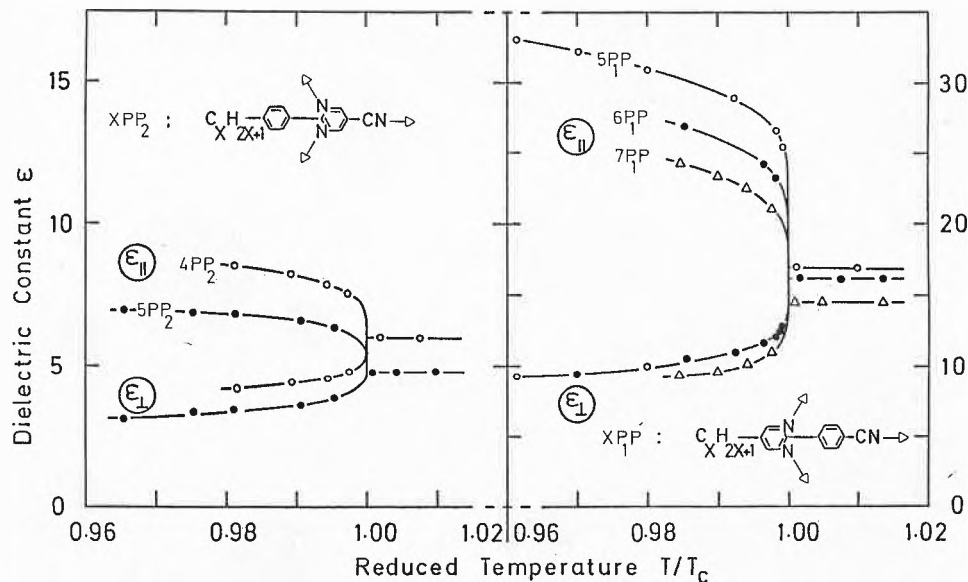


Fig. 5. Static dielectric constants $\epsilon_{||}$ and ϵ_{\perp} of two different classes of pyrimidine liquid crystals versus reduced temperature T/T_c . Nomenclature: P_i = pyrimidine ring where $i = 1, 2$ designates the position of the pyrimidine nitrogens; P = phenyl ring; X = number of carbon atoms in the alkyl side-chain. The cyano end-group is not specifically indicated.

isotropic flow behavior which determines their dynamics. The flow anisotropies can be characterized by five different viscosity coefficients^[9]. Moreover, unlike in isotropic liquids where only short-range intermolecular interactions exist, the long-range interactions which characterize the nematic state lead in an ideal, nematic, single crystal to an uniaxial alignment of the long molecular axes along the nematic director \hat{n} . Therefore, macroscopic deformations can be imposed on the director \hat{n} by external electric or magnetic fields, or by constraints imposed by forces resulting from the contact of the liquid crystal sample with its container walls. These deformations can be described by a mechanical continuum theory. From the theory follows for the distortion free energy F_d of the nematic director^[9]:

$$F_d = \frac{1}{2}k_1 (\text{div } \hat{n})^2 + \frac{1}{2}k_2 (\hat{n} \cdot \text{curl } \hat{n})^2 + \frac{1}{2}k_3 (\hat{n} \cdot \text{curl } \hat{n})^2 \quad (1)$$

The constants k_i in Equation (1) are associated with the three basic types of deformation which can be imposed on a nematic liquid crystal and which are depicted in Fig. 6. They describe the elastic restoring forces splay (k_1), twist (k_2), and bend (k_3) which are – like the dielectric, optical, and viscous properties – crucial for the operability and performance of liquid crystal displays.

3. The «Twisted Nematic Effect»

Before the unique properties of liquid crystals are visualized in displays, electro-optical effects have to be found which

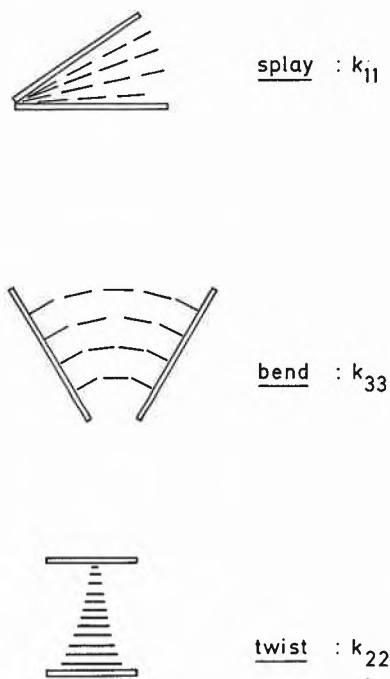


Fig. 6. The three basic types of deformation which can be imposed on an ordered nematic liquid crystal layer lead to the splay (k_1), bend (k_3), and twist (k_2) elastic constants.

make them macroscopically visible. The operating principle of a suitable electro-optical effect has to be such that the optical appearance of a display based on the effect reversibly changes upon applying an external voltage. The contrast between off- and on-state should be large. Moreover, the displays have to be competitive with alternative technologies, as for instance with light emitting diodes (LEDs), vacuum fluorescent displays (VFDs), or even with the high information content cathode ray

tubes (CRTs). Therefore, the effect has to offer technological advantages such as full color reproducibility, low power consumption, compatibility with low power CMOS (complementary metal oxide semiconductors) integrated driving circuits, flat design, reliability, and the potential to be applicable in high information content displays such as in computer or television screens. Finally, the liquid crystal material parameters which the effect requires must be such, that it is possible to design appropriate structures.

The left of Fig. 7 shows the off-state of a Twisted Nematic Liquid Crystal Display (TN-LCD)^[2]. Incident light which is linearly polarized by the entrance polarizer is rotated by the 90° twisted nematic configuration such that its polarization direction at the bottom cell boundary is parallel with that of the exit polarizer. As a consequence, the crossed polarizer configuration of Fig. 7 is transparent in the off-state. If a voltage is applied to the TN-LCD, the nematic director in the center of the twisted, positive dielectric anisotropic liquid crystal layer gradually aligns parallel to the electrode surfaces. To initiate this field-induced distortion requires an applied voltage which is sufficiently large to overcome the elastic restoring forces which stabilize the helical off-state configuration of the TN-LCD. As long as the elastic restoring forces are larger than the field-induced electrical torque, no distortion of the nematic director results. At large voltages the alignment becomes virtually perpendicular to the electrode surfaces (Fig. 7). An optically uniaxial nematic layer results which no longer rotates the polarization direction of incident, linearly polarized light. As a consequence, the crossed polarizer configuration in Fig. 7 becomes non-transmissive in the on-state. Aligning the two polarizers in Fig. 7 parallel to each other reverses the contrast of the TN-LCD from positive to negative, that is, the off-state becomes non-transmissive and the on-state transmissive. For optical path differences

$$\frac{\Delta n \cdot d}{2\lambda} = 0.5, 1, 1.5, \dots \quad (2)$$

where d = cell gap and λ = wavelength of light^[13], virtually no elliptically polarized light is generated in the TN-LCD configuration of Fig. 7. Therefore, the light dispersion is small in this so-called wave guiding mode. As a consequence, TN-LCDs exhibit very large contrast ratios between off- and on-state and they appear black-white. The black-white appearance allows to combine TN-LCDs with color filters such that the full range of colors of the visible spectrum can be reproduced by mixing the three basic colors via three adjacent TN-LCDs. Because of the polarizers the transmission of TN-LCDs is at best 50%.

The principle on how to generate a desired optical pattern with a TN-LCD is

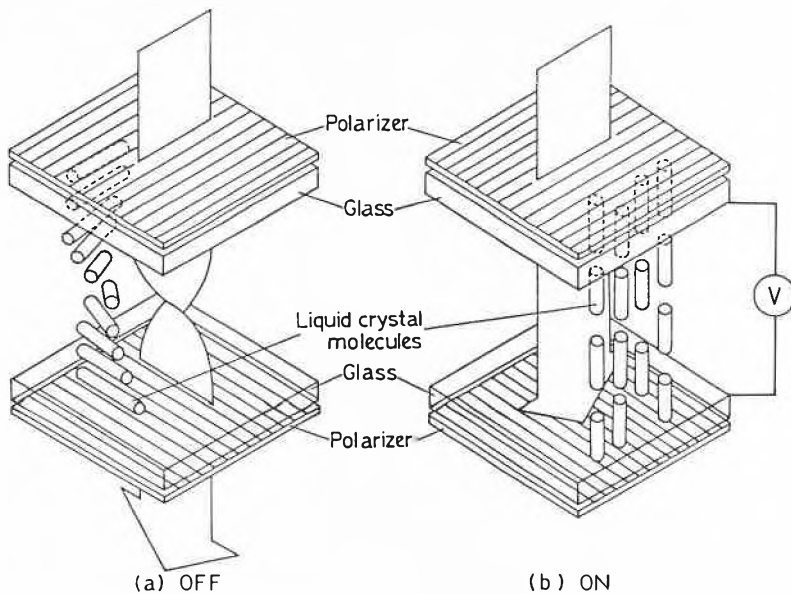


Fig. 7. Operating principle of a positive contrast twisted nematic liquid crystal display (TN-LCD). Shown on the left (a) is the helically twisted off-state. The wall alignment of the LC-molecules which enforces the 90° twist is achieved by coating the transparent electrodes with polymer layers which are in contact with the liquid crystal and which are rubbed parallel to the polarization directions of the adjacent polarizers. Because of waveguiding of the nematic helix, the crossed polarizer TN-LCD configuration is transparent in Figure (a). Figure (b) shows the on-state where the applied voltage V aligns the positive dielectric anisotropic LC-molecules parallel to the electric field. The nematic layer becomes optically uniaxial, therefore, the TN-LCD blocks light. A negative contrast TN-LCD results if the two polarizers are aligned parallel.

DOT MATRIX TN-LCD (passive)

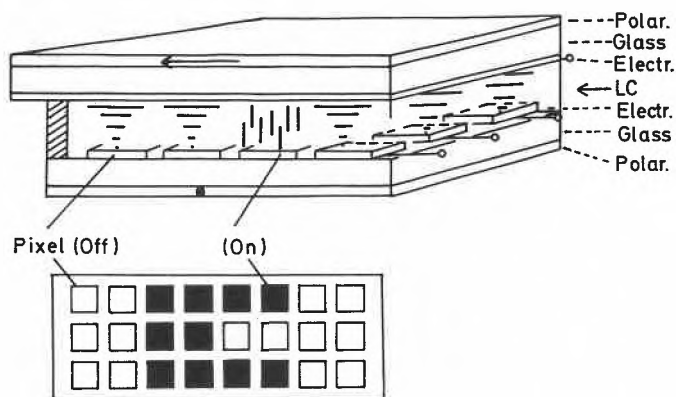


Fig. 8. Directly addressed TN-LCD dot matrix. Each picture element (pixel) is selectively addressable via an external connection.

depicted in Fig. 8. By segmenting the bottom electrodes such that each electrode is isolated from the others and a voltage can be applied to each individual segment, distinct optical patterns can be generated by selectively addressing the desired segments. In their projection the addressed segments distort the twisted nematic structures such that black picture elements appear in the on-state (Fig. 8).

From Fig. 7 and Fig. 8 follows that TN-LCDs can be operated in transmission as well as in reflection. In reflection a diffuse reflector has to be mounted behind the

back polarizer, thus causing the incident light to pass the helix twice. Because TN-LCDs are passive displays they do not generate light, like active LEDs or CRTs. Therefore, contrary to active displays the visibility of TN-LCDs improves with increasing surrounding brightness. Since TN-LCDs are light shutters they can also be made quasi-active by operating them in transmission in combination with back-lighting.

Because the optical signal of a TN-LCD is generated by merely realigning the nematic director by an electric field, thus

modulating the intensity of externally available light, its power consumption is orders of magnitude smaller than that of any active display.

The required electro-optical characteristics of an LCD strongly depends on its application. If continuous attenuation of the transmitted light is required to generate gray levels between the white off- and the black on-state, rather flat electro-optical characteristics are required. On the other hand the reproduction of complex pictures or elaborate texts with high information content often requires steep electro-optical characteristics. The upper part of Fig. 9 shows the transmission versus applied voltage of a TN-LCD viewed at vertical light incidence ($\theta = 0^\circ$) and at viewing angles $\theta = 10^\circ, 20^\circ, 40^\circ$. The graphs show that TN-LCDs exhibit an optical threshold voltage below which the display is turned off. For $V > V_{90}$ the angular dependent transmission in Fig. 9 decreases continuously until the non-transmissive on-state is reached.

The turn-on time required for the twisted nematic configuration to become optically uniaxial (Fig. 7) upon applying a voltage depends on the dielectric anisotropy as well as on the viscosity of the liquid crystal material. Short turn-on times result for large values of $\Delta\epsilon$, low viscosities γ , and/or large applied voltages. Elaborate numerical calculations are required to describe the complex dynamic and static electro-optics of TN-LCDs^[14]. The recording at the bottom of Fig. 9 shows typical turn-on and turn-off times of a TN-LCD upon applying a gated sine-wave voltage.

4. Time Multiplexing

The complexity of TN-LCDs has been impressively increased since their first application in simple $3\frac{1}{2}$ digital watch displays in 1972^[15]. Currently available dot matrix TN-LCDs of the type shown in Fig. 10 comprise about 100 000 picture elements (pixels). To address each pixel of such a complex display via individual connections would be technologically impossible. Therefore, time multiplexed addressing techniques^[16] were developed which make use of the characteristic electro-optical performance of TN-LCDs to significantly reduce the number of connections and driving integrated circuits.

Fig. 11 shows the principle of time multiplexing^[16,17]. The display electrodes are no longer segmented like in Fig. 8 but arranged in lines (upper substrate) and columns (lower substrate). Depending on the optical pattern to be generated, voltage pulses with different shape and amplitude are applied to the externally accessible electrodes of the TN-LCD matrix. In Fig. 11 the normalized voltage pulses add up to potential differences of either 1 or 3 across the respective crossings of the electrode matrix. From the static transmission

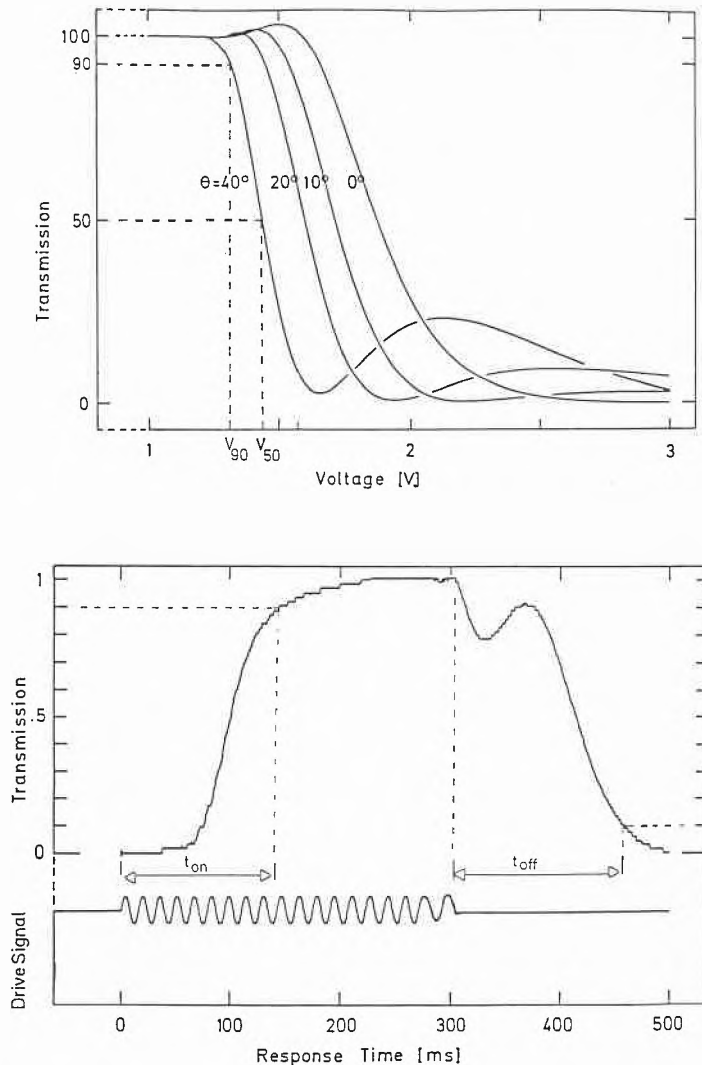


Fig. 9. Top: Static transmission-voltage characteristics of a TN-LCD viewed at different angles Θ . $\Theta = 0^\circ =$ vertical light incidence. V_{90} is the voltage required to obtain 90% transmission at a viewing angle Θ . - Bottom: Optical response of a TN-LCD upon applying a gated sine-wave voltage to the display. t_{on} = time required to obtain 90% transmission; t_{off} = time required for the LCD to return to 10% transmission.

characteristics of TN-LCDs in the upper part of Fig. 11 follows that for normalized voltages $V < V_{10} = 1$ no optical change occurs. Therefore, the crossings with $V = 1$ remain in the off-state, whereas those with $V = 3 > V_{10}$ are turned-on in Fig. 11. The example shows that multiplexing allows significantly to reduce the number of connections of a TN-LCD matrix with N lines and M columns from $(N \times M)$ to $(N + M)$. Prerequisites are a well defined threshold voltage and steep enough voltage-transmission characteristics. With flat characteristics the contrast ratio between off- and on-state decreases with increasing multiplexing ratio N_{max} ; where $N_{max} =$ maximum number of multiplexible lines. For a given steepness of the characteristics defined by the slope parameter p (Fig. 11), follows for $N_{max}^{(16)}$:

$$N_{max} = \frac{[(1 + p)^2 + 1]^2}{[(1 + p)^2 - 1]^2} \quad (3)$$

Equation (3) shows that the multiplexibility and therefore the attainable complexity of a display increases with decreasing slope parameter p . For $p = 0$ an infinite number of lines with maximum contrast can be multiplexed.

5. Electro-optical Properties of TN-LCDs and Liquid Crystal Material Parameters

It was not until the early 1980s that all experimental techniques, especially those to measure elastic constants reliably⁽¹⁰⁾, were developed and used to find correlations between all relevant material parameters of different liquid crystal structures and their influence on the electro-optical performance of TN-LCDs^(11,12). At the same time attempts were made to find approximations to describe the complex static electro-optical performance⁽¹⁴⁾ of TN-LCDs by physically meaningful analytical expressions⁽¹¹⁾. Fig. 12 summarizes some of the approximations.

From Equation (4) follows that the threshold voltage V_{10} of a TN-LCD depends on both, the dielectric properties of a liquid crystal material as well as on its elastic constants. Operating the TN-LCD in its second transmission minimum, where $\Delta n \cdot d / 2\lambda = 1$ (Equation 2), reduces Equation (5) to $p \propto k_3/k_1$. Therefore, steep TN-LCD characteristics which are a prerequisite to achieve large multiplexing ratios require LC-materials with low bend/splay elastic ratios k_3/k_1 .

For small angles of helix deformations follows for the turn-off time of TN-LCDs Equation (6) in Fig. 12. This equation shows that short turn-off times not only require LC-materials with low viscosities γ , their elastic constants should also be such that the elastic expression κ becomes large⁽¹⁸⁾. In this case a synergetic effect and consequently very short turn-off times can be achieved.

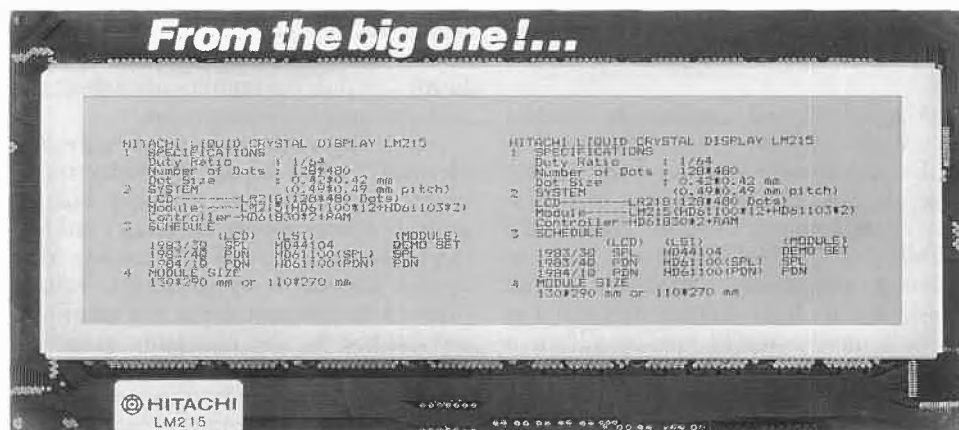


Fig. 10. 64:1 multiplexed dot matrix TN-LCD.

6. Relations between Molecular Structures and LC-Material Parameters

The TN-LCD examples in the previous Section show that specific LC-material properties are required to achieve a good overall performance of a liquid crystal display. The requirements are different for different electro-optical effects. They are also different for different applications of the display. Moreover, since at least ten different material parameters have to be optimized to achieve optimal display performance for a given application, liquid crystal molecules with many different properties have to be developed. Because a single compound exhibits at best one or two outstanding properties, mixtures comprising up to twenty components have to be designed for a given application. The design of mixtures includes the search for synergetic effects for the favorable component properties, whereas the unfavorable ones are aimed at to be suppressed. In this Section some LC-structures which were recently developed in our laboratories^[19-22] and relations between their structures and material parameters are presented.

Fig. 13 schematically shows an example of our approach to design liquid crystal materials for LCDs. From investigations of correlations between LC-structures and their material parameters result structures with specific physical properties and leads for new structures. Investigations of electro-optical effects on the other hand are a prerequisite for finding those material parameters which are crucial for a given electro-optical effect; they can also lead to the discovery of new effects. The arrows pointing at different positions of the LC-structure in Fig. 13 indicate the systematic changes which we made (i) on the right hand substituent, (ii) the rings and their linkage, and (iii) the position of the alkenyl double bond in the left side chain. The proper combination of structural elements has led to synergetic improvements which for instance remarkably enlarged the range of elastic properties of nematic liquid crystals^[19].

Fig. 14 shows the temperature dependence of the bend/splay elastic ratio k_3/k_1 for two-ring nematic compounds with different polar end groups; rigid cores with different rings as well as saturated and non-saturated side chains^[19-21]. Comparing the saturated phenylcyclohexane 5CP^[23] in Fig. 14 with the alkenyl phenylcyclohexane 1d₃CP, it is evident that the introduction of a double bond d in 3-position (d_3) strongly increases k_3/k_1 ^[19]. On the other hand, shifting the double bond one position further away from the rigid core leads to the alkenyl derivative 0d₄CP which exhibits a markedly reduced elastic ratio k_3/k_1 ^[19] (Fig. 14). The example shows that introducing a double bond in specific side chain positions strongly affects k_3/k_1 . In odd positions the ratio increases, whereas even positions cause a reduction of k_3/k_1 .

We have shown that k_3/k_1 not only depends on the structure of the side chain

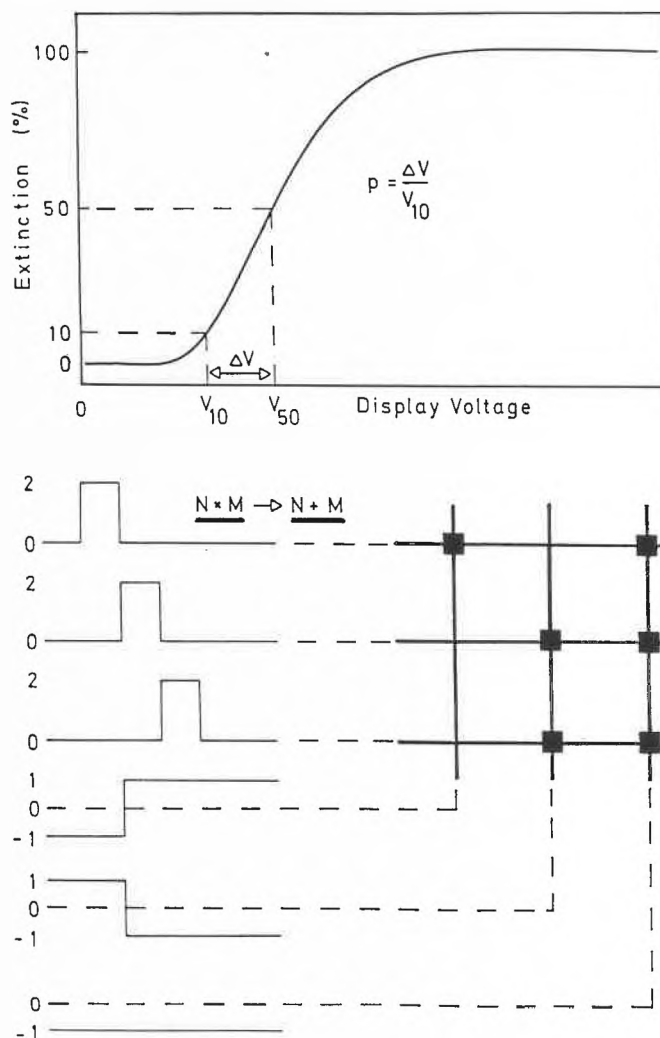


Fig. 11. Top: Transmission-voltage characteristics of a TN-LCD. The slope parameter p defines the steepness of the characteristics; it is defined by $p = (V_{50} - V_{10})/V_{10}$. Bottom: Matrix array of N lines and M columns of the electrodes of a matrix addressable TN-LCD. The black squares are the on-pixels of the matrix, that is, those electrode crossings where the amplitudes of the applied voltage pulses are $V = 3 \gg V_{10}$.

TN-LCD: Statics and Dynamics

$$\text{Threshold:} \quad V_{10} \propto \sqrt{\frac{k_1 + (k_3 - 2k_2)/4}{\Delta\epsilon}} = \sqrt{\frac{\chi}{\Delta\epsilon}} \quad (4)$$

ref. [2,11]

$$\text{Slope Parameter:} \quad p \propto a + b \left(\frac{k_3}{k_1} - 1 \right) + c \ln \left(\frac{\Delta n \cdot d}{2\lambda} \right)^2 \quad (5)$$

ref. [11]

$$\text{where: } p = \frac{V_{50} - V_{10}}{V_{10}}$$

$$\text{Turn-off Time:} \quad \tau_{\text{off}} \propto \frac{\gamma}{\chi} \quad (6)$$

ref. [18]

Fig. 12. Approximations relating material parameters with electro-optical properties of TN-LCDs.

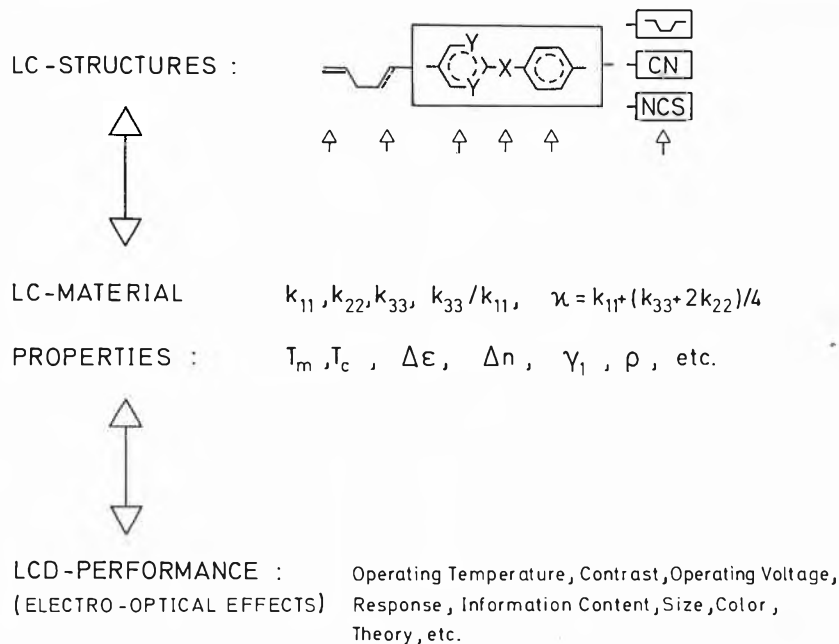


Fig. 13. Design principle for liquid crystals: molecular structural elements are related via LC-material parameters with their electro-optical performance in displays.

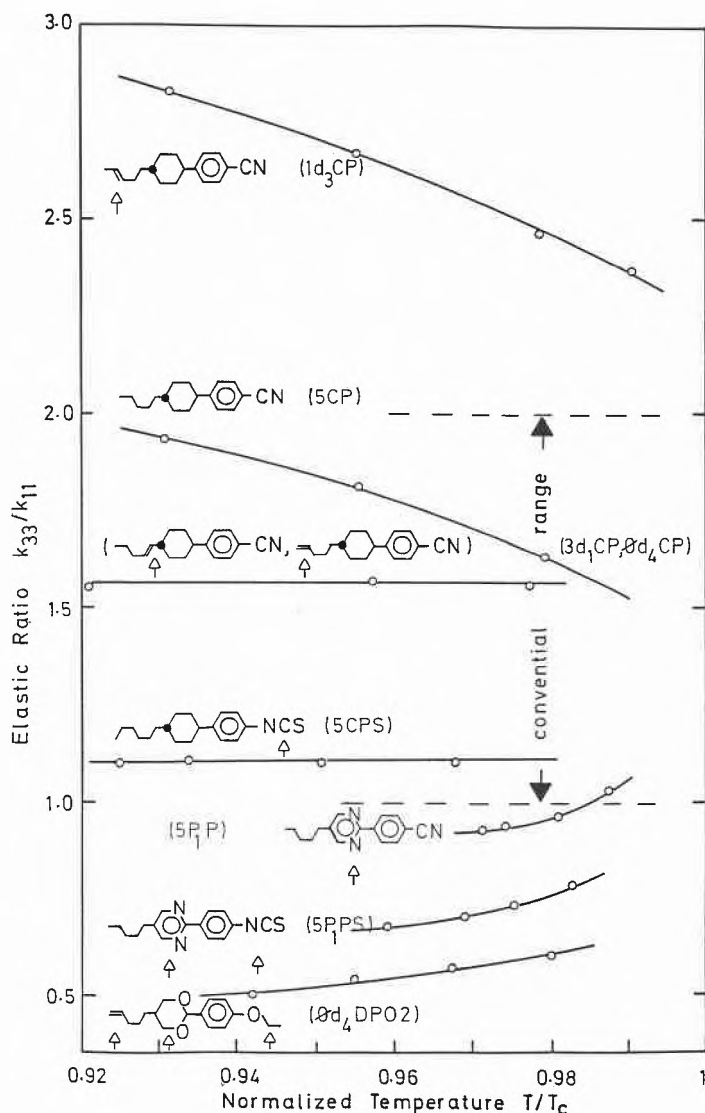


Fig. 14. Temperature dependence of the bend/splay elastic ratio k_3/k_1 of different liquid crystal classes. Nomenclature: Xd_i = double bond at i -position from the rigid core; X = number of carbon atoms attached to the double bond, or number of carbons of a saturated side chain; C = cyclohexane ring; D = dioxane ring; S = NCS. (3d₁CP, 0d₄CP) = (60%mol, 40%mol) = binary mixture. The arrows indicate the systematic structural changes made.

within structurally comparable molecules but also on the type of rings used in their rigid cores^[11]. k_3/k_1 decreases in the following order:

$$k_3/k_1 [\text{cyclohexane}] > k_3/k_1 [\text{benzene}] > k_3/k_1 [\text{heterocyclic}]$$

Thus, heterocyclic rings, such as pyrimidine or dioxane rings, lead to low k_3/k_1 values (Fig. 14), whereas cyclohexane rings increase the ratio. k_3/k_1 also decreases within a given LC-class when reducing the polarity of the molecules, that is, their dielectric anisotropy^[11]. Moreover, as the comparison between the CN- and the NCS-structures in Fig. 14 shows, k_3/k_1 is also affected by the type of polar end groups used^[20].

From the above, synergetic effects can be expected to occur when properly combining different structural elements. This is illustrated by the non-polar 4-alkenyldioxane 0d₄DPO₂ at the bottom of Fig. 14. Its very low k_3/k_1 ratio is due to the combination of 4-alkenyl side chain, heterocyclic ring, and non-polar alkoxy side chain. Because of its low k_3/k_1 ratio and from Equation (5) follows that 0d₄DPO₂ leads to steep transmission-voltage characteristics in mixtures designed for multiplexing TN-LCDs.

The above correlations have made it possible to design molecules which extend the range of elastic ratios of liquid crystals by almost a factor of three compared with the «conventional» range (Fig. 14).

Changing the position of the alkenyl double bond affects not only the elastic ratio k_3/k_1 of liquid crystals but other material properties as well. This is demonstrated in Fig. 15 by the alkenyl isothiocyanates with different positions of terminal double bonds^[21]. From Fig. 15 follows that the dielectric, the optical, and the elastic properties of alkenyl liquid crystals strongly depend on the double bond position. Pronounced odd-even effects result leading in even positions to low values of the material constants (Fig. 15), whereas high values result for odd positions. As a consequence and from the approximations depicted in Fig. 12 follows that in the case of TN-LCDs it is not only the slope p of their transmission characteristics that is affected by the position of the double bond (via k_3/k_1) but also their threshold voltage V_{10} (via $\Delta\epsilon$ and κ) and their response time t_{off} (via κ and γ_1).

Table 1 summarizes some material properties of different polar LC-structures and relates them with their threshold voltage and turn-off times in TN-LCDs^[19, 20]. Comparing in Table 1 the binary mixture on top which comprises 0d₃CP, with the third from the top, comprising 0d₄CP, shows not only markedly different mesomorphic temperature ranges of the two mixtures but also strongly different elastic and viscous properties. Thus, mainly because of the low κ -values of 0d₄CP its threshold voltage V_{10} is markedly smaller than that of 0d₃CP (Table 1, Equation (4)). Moreover, Table 1 shows that the response time of the mix-

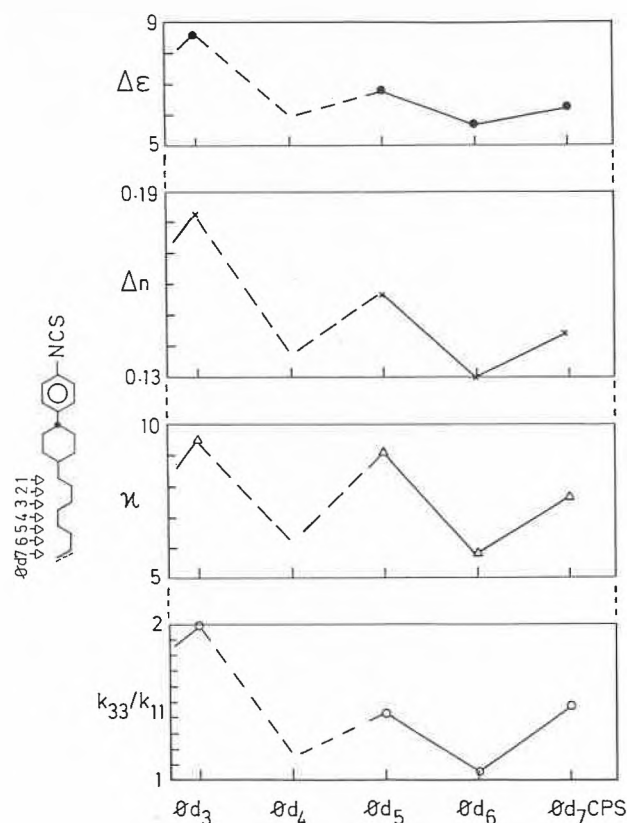


Fig. 15. Odd-even effects that occur when changing the position of the double bond in $X_d\text{CPS}$ alkenyl derivatives. Odd-positions lead to large elastic, dielectric, and optical material constants, whereas even-positions strongly reduce those constants; $\kappa = k_1 + (k_3 - 2k_2)/4$.

Table 1. Material properties of different liquid crystal classes comprising saturated and non-saturated side chains. The compounds marked x are binary mixtures with (60%, 40%) molar proportions. Binary mixtures are used to obtain in all cases sufficiently overlapping nematic phases. T_m = melting temperature; T_c = clearing temperature; k_3/k_1 = bend/splay elastic ratio; $\kappa = k_1 + (k_3 - 2k_2)/4$; γ_1 = rotational viscosity; V_{10} = TN-LCD threshold voltage; t_{off} = turn-off time of TN-LCD with $d = 8 \mu\text{m}$ cell gap.

LC		T_m (°C)	T_c (°C)	k_{33}/k_{11}	κ ($\cdot 10^{-12}\text{N}$)	$\Delta\epsilon$	Δn	V_{10} (volts)	γ_1 (cP)	t_{off} (ms)
$(\text{Ø}d_3\text{CP}, 1d_3\text{CP})$ 	x	38	65	2.56	10.9	12.4	0.127	1.9	150	32
5CP 		30	55	1.73	7.0	10.3	0.100	1.5	128	43
$(\text{Ø}d_4\text{CP}, 3d_1\text{CP})$ 	x	5	35	1.53	5.4	10.8	0.105	0.8	97	67
6CPS 		13	43	1.10	9.1	6.9	0.137	1.6	83	41
$(5P_1\text{PS}, \text{Ø}d_4\text{P}_1, 4P_1\text{P}_1)$ 	x	5	35	0.65	7.7	21.2	0.193	0.7	102	78
$\text{Ø}d_3\text{CPS}$ 		25	43	2.00	9.5	8.6	0.183	1.8	51	17
$(3\text{CAPS}, 5\text{CAPS})$ 	x	10	44	1.63	12	8.1	0.163	2.0	105	21
measured at: ($T_c - 10^\circ\text{C}$)									22°C	

ture with $\text{Ø}d_4\text{CP}$ is much slower than that with $\text{Ø}d_3\text{CP}$, this despite the smaller rotational viscosity γ_1 of the former. The reason for this apparent discrepancy is the considerably larger elastic expression κ of $\text{Ø}d_3\text{CP}$ which – in accordance with Equa-

tion (6) – strongly contributes to shortening the response of TN-LCDs. This example illustrates that as a consequence of the improvement of one display parameter – lowering the threshold voltage – another parameter may deteriorate.

7. Future Developments of LCDs

The progress made in liquid crystal materials and display technology has led to the development of TN-LCDs from simple, directly driven, small, digital watch displays into multiplexible, high information content displays, as well as into large area displays. Most of the LCD manufacturing processes used today are based on glass substrates; however, attempts are being made to replace glass by plastic materials. The advantage of plastic LCDs^[24] are: flexibility, virtually «paper flat» design, and the possibility to use continuous production processes.

In our age of electronic communication, the demand for light-weight, flat displays, capable of reproducing high quality, complex, monochrome as well as color images is very strong. Technologically there are essentially two different approaches to realizing such high information content displays with LCDs. One is to further improve the multiplexibility of LCDs. The other is to develop actively addressed LCDs, that is, LCDs which are addressed via a Thin Film Transistor (TFT) integrated in each of the segmented display electrodes^[25] of Fig. 8. TFTs are made of sputtered, amorphous silicon. The advantages of actively addressed LCDs are fast response, high contrast, and the capability to reproduce many gray levels. These advantages follow from the direct addressing of each pixel by an individual transistor, thus allowing to circumvent the multiplexing problem which is inherent of the matrix approach depicted in Fig. 11. Thus, the electro-optical characteristics of the LC-materials required for TFT TN-LCDs are – except for extremely high specific resistivities – essentially the same as those for non-multiplexed TN-LCDs; they do not have to be steep. However, due to the very demanding technology required to incorporate many hundredthousands of TFTs into a high information content LCD, actively addressed TN-LCDs are so far just being introduced in small pocket TV-screens by various Japanese electronics companies (present maximum screen diagonal: 6 Inches). Because of the complexity of TFT-LCDs and since computer terminals and other high information content applications do not require the fast response of TFT-LCDs, highly multiplexible LCDs remain of strong interest for all those applications which do not require the short response times and the large gray scale reproducibility of TV-screens.

To display the high information content of A4-size LCDs with 400×620 lines and columns without active addressing but still with good optical quality, requires time multiplexed LCDs with steeper electro-optical characteristics than those attainable with TN-LCDs. Recently several groups have discovered new electro-optical effects with remarkably steep characteristics. They are the bistable, but low contrast «guest-host effect» by Waters et al.^[26], the high contrast «supertwisted (STN) LCD»

by Kando et al.^[27], the high contrast «superbirefringence twisted effect (SBE)» by Scheffer and Nehring^[28], and the «optical mode interference effect (OMI)» by Schadt and Leenhouts.^[29] Both STN and SBE LCDs depend strongly on the electrically tunable, large optical path difference $\delta = (n_e - n_o)d = \Delta n \cdot d$ of the respective LC-configuration. Therefore, both exhibit strong interference colors in either on- or off-state; black-white images are not possible. Moreover, both require very precise cell spacing d , with gap variations in the tenth of a micrometer range, as well as LC-materials with a low operating temperature dependence of the optical anisotropy; i.e. with high nematic-isotropic transition temperatures. Besides, SBE-LCDs require large bias tilt angles at the cell boundaries. These limitations can be overcome with OMI-LCDs which exhibit at the same high level of multiplexing at least the same contrast and wide range of view. Moreover, the response of OMI-LCDs is faster and due to their low inherent coloration, black-white images and – in combination with color filters – full color images can be realized.

Fig. 16 shows the off-state of a transmissive OMI-LCD^[29]. The $\varphi = 180^\circ$ helical twist of the nematic helix in Fig. 16 is achieved by doping the nematic LC with a cholesteric additive such that a natural helical pitch $\pi/2 < \varphi < \pi$ results. The precise twist angle is locked-in by wall aligning the nematic directors \hat{n}_1, \hat{n}_2 at the respective cell boundaries (Fig. 16). For comparisons Fig. 17 summarizes the configurations of TN-LCDs^[2], STN-LCDs^[27], SBE-LCDs^[28], and OMI-LCDs^[29].

Fig. 18 shows recordings of the positive contrast transmission-voltage characteristics of the OMI-LCD at three different angles of view θ (solid graphs) comprising Roche LC-mixture 4244^[29]. For comparison the characteristics of a TN-LCD, operated in the first minimum are included (dashed graphs). Fig. 18 shows that the OMI-LCD exhibits a pronounced threshold, much steeper electro-optical characteristics than TN-LCD, as well as a smaller shift of the characteristics versus viewing angle. At vertical light incidence ($\theta = 0^\circ$) follows from Fig. 18 the slope parameter $p = (V_{50}/V_{90} - 1) = 0.032$ for the OMI-LCD. According to Equation (3) this leads to a theoretical multiplexing ratio $N_{\max} = 1000$ lines! For comparison, the corresponding values for the TN-LCD in Fig. 18 are $p = 0.172$ and $N_{\max} = 40$.

The above example shows that the OMI configuration with its increased twist φ and its small optical path differences δ not only leads to extraordinarily steep characteristics but also to a small angular dependence. These properties – in combination with its black-white appearance^[29] – make the OMI effect an interesting candidate for realizing future, highly multiplexed, monochrome or color LCDs. Since – contrary to TN-LCDs – OMI-LCDs require LC-materials with large elastic ratios

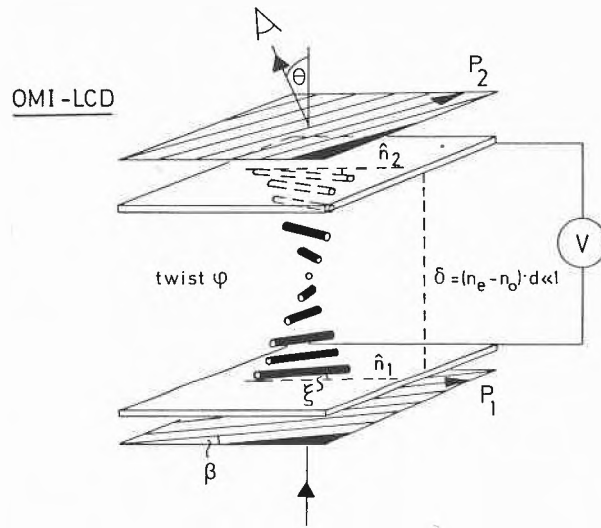


Fig. 16. Schematic drawing of the off-state of a transmissive OMI-LCD. $\beta =$ angle between polarizer direction P_1 and nematic director \hat{n}_1 ; $\varphi =$ twist angle; $\psi =$ angle between P_1 and P_2 ; $\theta =$ angle of view; $\delta = \Delta n \cdot d =$ optical path difference of LC-layer.

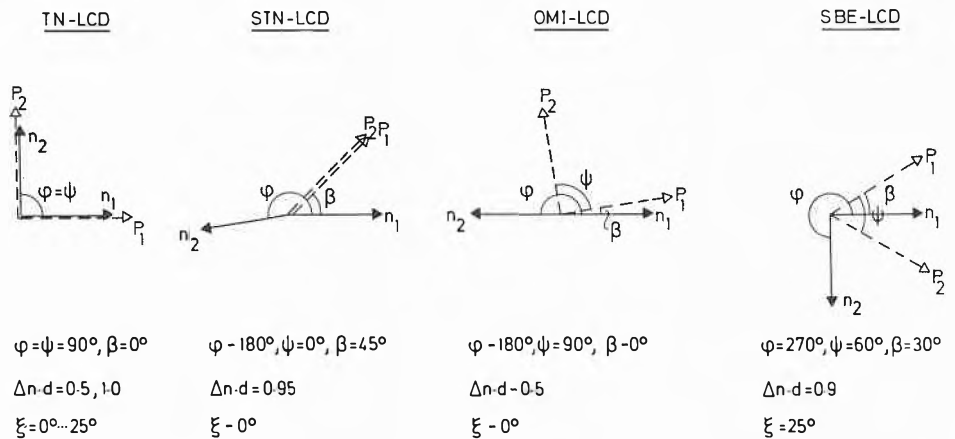


Fig. 17. Configurations of polarizers P_1, P_2 and nematic directors \hat{n}_1, \hat{n}_2 in TN-LCDs, STN-LCDs, OMI-LCDs, and SBE-LCDs. $\varphi =$ twist angle; $\psi =$ polarizer angle; $\beta =$ angle (\hat{n}_1, P_1); $\xi =$ tilt angle of long molecular axes at surface boundaries; $\Delta n \cdot d =$ optical path difference of LC-layer.

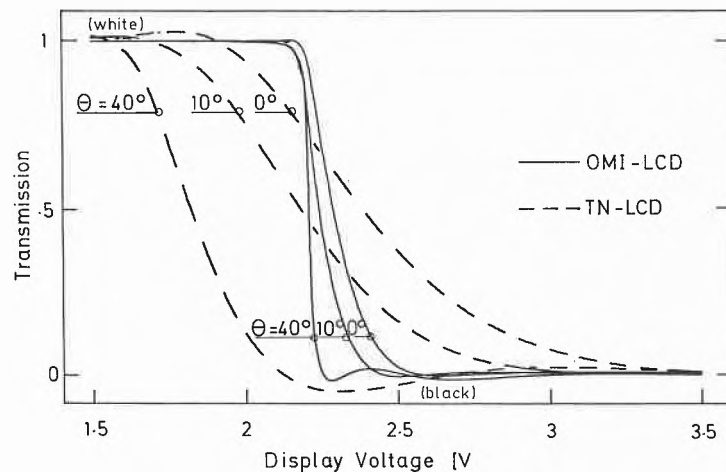


Fig. 18. Transmission-voltage characteristics of OMI-LCD (solid graphs) and 90° TN-LCD (dashed graphs) versus angle of view θ at 22°C . The OMI configuration used is $\beta = 0^\circ, \psi = 90^\circ, \varphi = 180^\circ, \delta = 0.465, d = 5\mu\text{m}$, and $d/P = -0.3$; $P =$ natural helical pitch of cholesterically doped LC-layer. The TN-LCD is operated in the first transmission minimum, $d = 6.0\mu\text{m}, \Delta n = 0.093$.

$k_3/k_1^{[30]}$, alkenyl derivatives with odd double bond positions (Fig. 14, Fig. 15) will lead to a still further improved multi-flexibility in future OMI-LCDs.

To conclude, Table 2 summarizes some of the applications which are realized today or which can be expected to be realized within the next years with liquid crystal displays. Despite being far from complete, the table indicates the progress which has so far been achieved. It also shows the great potential of this young technology when it comes to realizing future, still more complex applications. A potential whose practical realization, like in the past, depends crucially on the close collaboration between physicists, chemists, and electronics engineers in the R + D departments as well as in the high quality production facilities of chemical and electronics industries.

Received: August 25, 1987 [TR 21]

Table 2. Some LCD applications.

	Liquid Crystal Display (LCD)	APPLICATIONS
1) Conventional		Watches, Calculators
2) Medium Information Content		Typewriters, A6-size Matrices
3) High Info. Cont.	- 90° Twisted Nematic (TN) LCDs - Supertwist (STN) LCDs - Super Birefringence (SBE) LCDs - Optical Mode Interference (OMI) LCDs	A4-size Matrices Telephone, Telecom, Computer Terminals, Graphics
4) Outdoor		Automotive, Portable Instruments, Telecom
5) TFT-addressed Matrices		Colour TV, Cockpits, (Cars), Colour Graphics
6) Plastic LCDs		Traffic Signs, Electrically Tunable Windows
7) Guest-Host		Advertisement Boards
8) Ferroelectrics, Dual-Frequency Addressing		Fast Electro-Optical Switches, Displays (High Info LCDs?)

- [1] G. H. Heilmeyer, L. A. Zanoni, L. A. Barton, *Proc. IEEE* 56 (1968) 1162.
- [2] M. Schadt, W. Helfrich, *Appl. Phys. Lett.* 18 (1971) 127; Swiss Pat. 532261 (1970).
- [3] J. Ferguson, US-Pat. 3918796 (1971).
- [4] W. Maier, A. Saupe, *Z. Naturforsch. A* 14 (1959) 882.
- [5] M. Born, E. Wolf: *Principles of Optics*, Pergamon Press, New York (1965).
- [6] A. Boller, H. P. Scherrer, German Pat. DE 2306739 (1972).
- [7] D. Demus, H. J. Deutscher, F. Kuschel, H. Schubert, German Pat. DE 2429093 (1973).
- [8] A. Boller, M. Cereghetti, M. Schadt, H. P. Scherrer, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* 42 (1977) 215.
- [9] P. G. de Gennes: *The Physics of Liquid Crystals*, Clarendon Press, Oxford (1974).
- [10] P. R. Gerber, M. Schadt, *Z. Naturforsch. A* 35 (1980) 1036.
- [11] M. Schadt, P. R. Gerber, *Z. Naturforsch. A* 37 (1982) 165.
- [12] B. S. Scheuble, G. Baur, G. Meier, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* 68 (1981) 57.
- [13] C. H. Gooch, H. A. Tarry, *J. Phys. D* 8 (1975) 1575.
- [14] D. W. Berreman, *J. Opt. Soc. Am.* 63 (1973) 1374; *Appl. Phys. Lett.* 25 (1974) 12.
- [15] A. Boller, H. P. Scherrer, M. Schadt, P. Wild, *Proc. IEEE* 60 (1972) 1002.
- [16] P. M. Alt, P. Pleshko, *IEEE Trans. Electron Devices* 21 (1974) 146.
- [17] A. R. Kmetz: *Nonemissive Electrooptic Displays*, Plenum Press, New York (1976).
- [18] E. Jakeman, E. P. Raynes, *Phys. Lett.* 39A (1972) 69.
- [19] M. Schadt, M. Petrzilka, P. R. Gerber, A. Villiger, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* 122 (1985) 241.
- [20] M. Schadt, R. Buchecker, A. Villiger, F. Leenhouts, J. Fromm, *IEEE Trans. Electron Devices* 33 (1986) 1187.
- [21] R. Buchecker, M. Schadt, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, in press.
- [22] M. Schadt, R. Buchecker, F. Leenhouts, A. Boller, A. Villiger, M. Petrzilka, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* 139 (1986) 1.
- [23] R. Eidenschink, D. Erdmann, J. Krause, L. Pohl, *Angew. Chem.* 89 (1977) 103; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 16 (1977) 100.
- [24] P. A. Penz et al., *Proc. Soc. Inf. Disp. (New York)* (1981) 132.
- [25] S. Morozumi, *Proc. Soc. Inf. Disp. (New York)* (1985) 9 (5th International Display Research Conference, San Diego, CA).
- [26] C. M. Waters, V. Brimmel, E. P. Paynes, *Proc. Soc. Inf. Disp. (New York)* (1985) 396 (3rd International Display Research Conference, Kobe, Japan).
- [27] Y. Kando, T. Nakagomi, S. Hasegawa, German Pat. DE 3503259 A1 (1985).
- [28] T. J. Scheffer, J. Nehring, *Appl. Phys. Lett.* 45 (1984) 1021.
- [29] M. Schadt, F. Leenhouts, *Appl. Phys. Lett.* 50 (1987) 236.
- [30] M. Schadt, F. Leenhouts, *Proc. Soc. Inf. Disp. (New York)* (1987) 372 (25th International Symposium of SID, New Orleans, GA).

Les Olympiades de Chimie

Il existe un Comité International des Olympiades de Chimie qui organise chaque année pendant l'été une série d'épreuves dites «Olympiades de chimie» à l'intention des meilleurs étudiants de chimie du monde entier.

Chaque pays peut envoyer, comme aux vrais Jeux Olympiques, quatre étudiants de niveau préuniversitaire, et deux professeurs accompagnants. On propose à ces étudiants des épreuves tant écrites que pratiques, et ceci pendant une semaine. Et, comme aux vrais Jeux Olympiques, les meilleurs gagnent des médailles d'or, d'argent ou de bronze. Ces épreuves ont lieu chaque année dans un pays différent.

Ces Olympiades existent depuis 1968, et presque tous les pays d'Europe y participent, avec quelques pays d'outremer comme le Canada, les USA et la Chine. La Suisse n'avait jamais envoyé de délégation jusqu'à cette année, partageant ce redoutable privilège avec l'Albanie, le Portugal et l'Irlande.

Cependant, en 1986, la Société Suisse des Professeurs de Sciences Naturelles (SSPSN) a décidé d'envoyer un observateur aux Olympiades qui cette année-là, se déroulaient à Leiden, en Hollande. A son retour, il fut convenu d'envoyer à titre d'essai pour 1987 une délégation formée de gymnasiens d'une seule ville, celle du soussigné, Lausanne.

Mais, parmi les 23 maîtres enseignant la chimie dans

le Canton de Vaud, aucun n'a manifesté d'intérêt pour cette opération. Le soussigné a alors simplement choisi les 3 meilleurs élèves de «sa classe» du Gymnase de Chamblandes, auxquels s'est joint un élève du Gymnase de la Cité, et ces 4 élèves ont été pompeusement nommés «équipe suisse».

Il s'est ensuite agi de donner à ces élèves une formation supplémentaire. En effet, le niveau olympique est bien supérieur à celui de la maturité fédérale. Nous avons consacré ainsi quatre samedis matin à donner des cours supplémentaires de chimie, plus deux fois quatre jours (à Pâques et en juin) de cours et de travaux pratiques. Tout ce travail de préparation est conduit sur la base du bénévolat, tant pour le maître que pour les élèves, qui sont tous volontaires, mais des volontaires animés par un enthousiasme communicatif.

Les Olympiades 1987 se sont déroulées du 6 au 15 juillet au bord du lac Balaton, à Veszprem, en Hongrie.

Dans la période de préparation, il a fallu résoudre les problèmes financiers. Les frais de séjour sur place sont à la charge du pays organisateur, la Hongrie; pas de problèmes de ce côté-là. Les frais d'acheminement vers la Hongrie ont été couverts par le Comité Suisse de la Chimie et l'Office Fédéral de l'Éducation et de la Science. Un grand merci à toutes ces instances pour l'effort consenti, ainsi qu'à la maison Ciba-Geigy qui a spontanément offert une Swatch aux participants de toutes les délégations du monde entier.

Les questions posées aux candidats à Veszprem figurent en annexe à ce rapport. Quant aux médailles, elles

ont été attribuées selon le principe suivant: les 10 meilleurs résultats globaux reçoivent une médaille d'or. Les 20 suivants obtiennent une médaille d'argent, et les 30 suivants une médaille de bronze.

Le meilleur résultat absolu a été atteint par un Allemand de l'Ouest, avec le total remarquable de 98 points sur 100. Dans l'ensemble, les médailles ont été réparties parmi 20 des 26 pays présents. La Suisse fait partie du groupe des 6 pays qui n'ont pas obtenu de médailles: Belgique, Canada, Grèce, Suisse, Koweït, Yougoslavie.

Le meilleur résultat obtenu par un membre de l'équipe suisse est celui d'Olivier Behrend, avec 38 points sur 100, ce qui le classe au 87ème rang sur 104 participants... Et pourtant, cet élève, venant du Gymnase où j'enseigne, est l'un des plus brillants éléments que j'aie jamais vus, et il a terminé son Gymnase avec la moyenne générale de 9.6 sur 10 à l'examen de baccalauréat, ce qui est tout simplement époustouflant. Ce n'est donc pas la valeur du candidat qui est en cause, mais sa préparation qui est insuffisante.

En effet, dans tous les pays participant aux Olympiades, la formation de l'équipe nationale donne lieu à une formation en bonne et due forme, avec différentes épreuves de sélection couvrant parfois plusieurs années. Des concours sont organisés dans toutes les écoles du pays par le Ministère de l'Éducation. On recrute ainsi des centaines de candidats, parmi lesquels on sélectionne peu à peu les 4 meilleurs.

C'est dans cette voie qu'il faut s'engager si la Suisse désire obtenir un meilleur résultat à l'avenir. Les quel-

ques samedis matin que j'ai consacré à cette préparation n'étaient pas suffisants.

Pour améliorer les performances de la future équipe suisse, il faudra partir de bases plus solides, et commencer la formation des candidats plus tôt. Il faudra aussi recruter davantage d'étudiants intéressés, et les sélectionner dans toute la Suisse. Une équipe suisse digne de ce nom devrait compter au moins 2 Allemands.

On ne devrait pas avoir trop de peine à trouver les élèves intéressés, si on adopte la méthode de l'Allemagne fédérale. Elle consiste à faire apposer dans tous les collèges et gymnases une affiche comportant un problème de chimie assez difficile. Y répond qui veut: les étudiants qui le désirent envoient leur solution à une adresse donnée. Les opérations de formation et de sélection commencent ensuite, avec les volontaires ainsi découverts.

Il faudra ensuite leur donner une formation accélérée, qui ressemble par certains aspects aux cours de première année de l'Université. Le soussigné, qui a enseigné la chimie physique à l'EPFL pendant 11 ans, peut se charger de cette branche pour la région lausannoise. Mais il manque des professeurs pour la chimie organique et la biochimie, ainsi que pour les autres villes de Suisse. Que tous ceux qui se sentent attirés par ce problème se fassent connaître!

Car il vaut la peine de maintenir la participation suisse pour les Olympiades de l'an prochain, qui doivent se tenir à Helsinki. Malgré leurs piètres résultats, les 4 étudiants lausannois sont rentrés enchantés d'avoir pu participer aux Olympiades de Veszprem. Ils ont été emballés par l'ambiance chaleureuse qui y règne, et par les relations amicales qu'ils ont pu y nouer. Ils regrettent de ne pas pouvoir participer aux prochaines Olympiades, puisqu'ils entreront cet automne à l'Université ou à l'EPFL. Mais ils sont prêts à soutenir la formation de leurs successeurs, dans la mesure de leurs moyens.

Le soussigné lance donc un appel «urbi et orbi» à tous les professeurs d'Université (premier cycle) qui s'intéressent à ce problème, pour qu'ils se fassent connaître soit du soussigné soit auprès de M. Prof. Alexander von Zelewsky, à l'Université de Fribourg.

Répondez-nous! Il y va de l'intérêt de la chimie tout entière. Il semble que le nombre d'étudiants en chimie soit parfois insuffisant. Qui sait si la préparation de ces Olympiades n'est pas de nature à faire croître les rangs des étudiants qui étudieront la chimie plus tard?

Maurice Cosandey
Chemin des noyers 2-C
CH-1111 Tolochenaz

Résumé des problèmes posés lors de la
19ème Olympiade internationale de chimie,
Veszprem 1987:

1. Dans une station d'épuration, 45% de la matière polluante «CH₂O» subit une oxydation totale, 10% une décomposition anaérobie par fermentation, et le reste s'incorpore dans la boue. Il se dégage 16 m³ de gaz par jour à 25 °C et 100 kPa.

- Combien de matière polluante reste pris par jour dans la boue?
- Combien de chaleur produit la combustion du méthane déposé par jour, si sa chaleur de combustion est de 882 kJ/mol?
- Quelle doit être la capacité de l'installation pour purifier de l'eau contenant 250 mg d'impureté par litre?

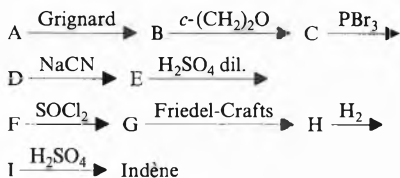
2. On dissout 0.5 g d'un phosphate de sodium contenant de l'eau de cristallisation, dans 100 mL d'acide sulfurique 0.1 M. On titre 1/5 de cette solution avec NaOH 0.1 M, en présence de thymolphthaléine. Il faut 26.53 mL, et le pH est de 10.0.

- Calculer la proportion en % des espèces H_nPO₄ⁿ⁻³ à la fin.
- Quelle est la formule exacte du sel?
On fournit les constantes successives de protolyse.

3. On titre par potentiométrie 25 mL d'une solution de KCl + KCN, au moyen de AgNO₃ 0.1 M, à l'aide de 2 électrodes, l'une à argent, l'autre à calomel. La courbe présente deux seuils nets, à 2.47 mL et 10.00 mL.

- Déterminer les équations des réactions.
- Calculer les concentrations en KCl et KCN
- Calculer les tensions aux points de virage, en connaissant les produits de solubilité et les potentiels normaux.

4. Déterminer les composés de A à I suivants:



5. Reconnaître des diastéréoisomères et les énantiomères dans 4 sucres donnés.

Prévoir les réactions d'oxydation et de chloration de 5 alcools. Donner les noms des molécules du cycle de Krebs.

Epreuves pratiques de laboratoire

- Analyse qualitative de 9 solutions inconnues.
- Mesure d'une chaleur de réaction et calcul de ΔH.
- Titration d'un mélange HCl + KIO₃.

Mitteilungen des Schweizerischen Komitees für Chemie – Comité Suisse de la Chimie (CSC)

Jahresbericht 1987

Delegiertenversammlungen wurden am 17. Oktober 1986 in Fribourg und am 13. Februar 1987 in Bern abgehalten.

Mutationen

Am 13. Mai 1987 verstarb L. Scheck, Präsident des SchV.

Dr. P. A. Böhler wurde als Nachfolger von Dr. E. Sigg neuer Delegierter der SGCI. Zudem wurde P. A. Böhler, ebenfalls als Nachfolger von E. Sigg, von der Mitgliederversammlung zum Vizepräsidenten des CSC gewählt.

Prof. L. Venanzi wurde als Nachfolger von Dr. F. Kunz neuer Delegierter der SCG im CSC.

Dr. U. Gruntz übernahm als Nachfolger von Dr. J.-J. Salzmänn die Betreuung der Informationsstelle des CSC.

Dr. E. Bovay, Delegierter der SGAAC, wird anstelle von Prof. A. von Zelewsky das CSC in der SNG vertreten.

Prof. P. Müller (Delegierter des SchV) hat von Prof. H. Dahn die Leitung der Kommission für Unterrichtsfragen übernommen.

Internationale Beziehungen

FECS (Federation of European Chemical Societies)

Die Generalversammlung fand am 18. und 19. Juni 1987 in Paris statt. Dr. R. Darms nahm als Delegierter des CSC daran teil.

Council Meetings fanden anlässlich der Generalversammlung sowie am 12. und 13. März 1987 in Szirák, Ungarn, statt. Dr. R. Darms wurde vom Council nach Szirák eingeladen, um einen Statusbericht über die Studie «Beziehungen Universität/Industrie» vorzulegen.

Dr. J.-J. Salzmänn trat als Chairman der Working Party on Professional Affairs zurück. Als neues Mitglied und Vertreter der Schweiz in dieser Working Party nominierte das CSC Dr. U. Gruntz.

An der Jahressitzung der Working Party on Food Chemistry vom 21./22. September 1987 in Wien nahm Dr. R. Battaglia teil.

IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry)

Dr. D. Wyrsh wurde Präsident des Committee on Chemistry and Industry (COCI). Als nationaler IUPAC-Delegierter wurde vom CSC Prof. A. Fischli gewählt. Gleichzeitig wurde A. Fischli auch Sekretär des COCI.

An der 34. IUPAC-Generalversammlung vom 21.–29. August 1987 in Boston nahmen Prof. A. von Zelewsky und Prof. A. Fischli teil.

Personalia

Geburtstage

Hans Bucher, Dr. sc. nat., Aarau, Mitglied des SchV, feiert am 08.12.87 den 70. Geburtstag.

Willem Hürlimann, Dipl. Ing. Chem., Brunnen, Mitglied des SchV, feiert am 07.12.87 den 65. Geburtstag.

Guido Schetty, Dr. phil. II, Aesch, Mitglied des SchV, feiert am 10.12.87 den 75. Geburtstag.

Ambros P. Speiser, Dr., Titularprofessor an der ETH Zürich, Chef der Konzernforschung BBC Aktiengesellschaft Brown, Boveri & Cie., Präsident der Schweizerischen Akademie der Technischen Wissenschaften (SATW), feiert am 13.11.87 den 65. Geburtstag.

Erwin Zürcher, Chemiker HTL, Direktor Schweizerische Gesellschaft für Tüllindustrie AG, Münchwilen, Mitglied des SchV, feiert am 18.11.87 den 60. Geburtstag.

A. von Zelewsky besuchte auch das Meeting of Chemical Societies Presidents in New Orleans (31.8.–1.9.1987).

Die IUPAC Commission on Food Chemistry hielt ihre Jahressitzung am 20.–22. Oktober 1986 in Zürich ab. Sie wurde von Dr. R. Battaglia organisiert und vom CSC finanziell unterstützt.

Prof. M. Cosandey nahm vom 6.–15. Juli 1987 mit einer Schülermannschaft aus Lausanne an der 19. Internationalen Chemie-Olympiade in Veszprem (Ungarn) teil.

EUICHEM (European Chemical Conferences)

An der 26. Tagung des EUICHEM-Komitees vom 27. Februar 1987 in Madrid nahm Prof. H. Dutler teil.

Nationale Koordinationstätigkeit

KfO

Eine Programmkommission unter der Leitung von Dr. A. Fürst hat das Programm zur CSC-Veranstaltung an der ILMAC 1987 ausgearbeitet. Das Thema ist «Werkstoffe für morgen – eine Herausforderung für Chemiker».

KfU

Prof. P. Müller hat zur Ausarbeitung eines Konzeptes für das Doktorat eine Kommission eingesetzt. Eine zweite Kommission erarbeitet Richtlinien für den Informatik-Unterricht im Chemiestudium.

SNG

An den Sitzungen des Zentralvorstandes hat Prof. A. von Zelewsky und ab 1. Januar 1987 Dr. E. Bovay teilgenommen.

Roland Darms

Mitteilungen des Schweizerischen Chemiker-Verbandes (SchV)

Neue Mitglieder

Scheck-Liechti Alice, Chemikerin HTL (Ingenieurschule Burgdorf), Cheistelweg 11, 4336 Kaisten.

Begründete Einsprachen sind laut Artikel 10 der Statuten innert zwei Wochen an den Präsidenten des SchV zu richten.

Wir suchen für die Abteilung Chemische Entwicklung
Pharma einen

dipl.Chem. ETH oder Chemie-Ingenieur

Aufgaben:

Durchführen von Wirkstoff-Kampagnen in Mehrzweckanlagen mittlerer Grösse (160 – 1600 l) und gelegentlich in Spezialapparaturen; Organisieren, Überwachen und Auswerten von mehrstufigen Verfahren in den diversen Entwicklungsstadien; Optimieren von Betriebsverfahren unter Berücksichtigung von Sicherheit, Ökologie und Wirtschaftlichkeit; Übergabe der entwickelten Verfahren an die Produktion.

Anforderungen:

Diplom-Abschluss mit Schwerpunkt in organischer Chemie, fundierte Kenntnisse in Reaktions- und Verfahrenstechnik; Eignung zur Personalführung, gute Organisationsfähigkeit; Informatik-Kenntnisse und -Interesse; Bereitschaft zur ständigen Weiterbildung; Freude an der Arbeit in interdisziplinären Teams. Erfahrungen in ähnlicher Funktion sind erwünscht.

Wir bieten:

Vielseitige, anspruchsvolle Arbeiten in einem gut eingespielten Team; moderne Betriebe; EDV-Unterstützung; interne und externe Ausbildungsmöglichkeiten; Mitwirkung bei der Planung neuer Anlagen und bei der Entwicklung neuer Technologien; fachübergreifende Kontakte.

Interessenten für diese vielfältigen und anspruchsvollen Aufgaben bitten wir um eine schriftliche Bewerbung.

Sandoz AG, Personalabteilung, Ref. 7422, Postfach, 4002 Basel, Tel. 061 24 64 47 (Frau M. Grolimund)

Weitere Sandoz-
Stellenangebote
täglich im
TELETEXT
auf Seite 352

SANDOZ

Leserdienst Nr. 26

CHIMIA SGAAC – SONDERNUMMER 11/87

«Biosphäre und Mensch», zum 100. Geburtstag
der Schweizerischen Gesellschaft für
Analytische und Angewandte Chemie
(SGAAC-Sonderheft)

Reservieren Sie schon heute Ihren Inseratenraum!

INSERTIONSSCHLUSS: 4. NOVEMBER 1987

ASSA
Schweizer Annoncen AG
Steinenvorstadt 79
4001 Basel
Telefon 061/23 66 06
Telefax 061/23 66 28

Leserdienst Nr. 27

Markt: Apparate, Chemikalien und Dienstleistungen (ILMAC Special)

Standbesprechung:

Salvis AG, moderne Laborapparate

Als Neuheit vorgestellt wird «BIOCENTER 2001», ein CO₂-Inkubator der zweiten Generation. Die herausragenden Merkmale dieses CO₂-Inkubators sind die hohen Sicherheitseinrichtungen sowie die ausgezeichnete Langzeitstabilität.

Das CO₂-Messprinzip mittels IR-Analyser verhindert ein zeitliches «Driften» bei Landzeitversuchen und erspart aufwendige Justier- und Kontrollarbeiten. Ein von Salvis entwickelter und patentierter Homogenisator verwirklicht eine gleichmässige Verteilung von Feuchtigkeit, CO₂ und Temperaturen im Innenraum des Inkubators.

Zellkulturen sind wertvoll und häufig unersetzlich. Dauernde Gewissheit über die Bedingungen im Inkubator ist deshalb unerlässlich.

«BIOCENTER 2001» trägt dieser Forderung Rechnung: einerseits dank des digitalen Anzeige-Displays, andererseits durch das ausgefeilte Alarmsystem, welches Temperatur, CO₂-Gehalt, Wasserniveau u. a. ständig überwacht und Abweichungen akustisch und optisch

klar definiert anzeigt. Die Konstruktion des Innenraums – ausserordentlich glatte Innenfläche ohne Ritzen und Durchführungen sowie abgerundete Ecken – ermöglichen eine mühelose Dekontamination.

Daneben wird am Salvis-Stand das breite Apparateangebot der elektrothermischen Laborgeräte vorgestellt. Dies umfasst im wesentlichen Trocken- und Brutschränke mit und ohne Luftumwälzung, Vakuum-trockenschränke, Wärme- und Prüfschränke für Chemie und Industrie sowie Wasser- und Ölbäder.

Heidolph (BRD) gehört seit Jahren zu den führenden Anbietern im Bereich Rühren, Mischen, Verdampfen, Schütteln und Pumpen. Salvis, als Generalvertreter für die Schweiz, präsentiert die breite Produktpalette an der ILMAC. Zu sehen sind dabei auch der neue Laborschüttler REAX 2000 sowie die vor kurzem eingeführte Rotationsverdampferfamilie VV 2000-VV 2002.

► Salvis AG, Hauptstrasse 49, CH-6015 Reussbühl, Tel.: (041) 59 81 11.

► **ilmac'87** Halle 321, Stand 325

Leserdienst 61

Verbesserte Chromatographik 3-Software von Perkin-Elmer

Die Chromatographik 3-Software enthält neuerdings zusätzliche und erweiterte Datenverarbeitungsmöglichkeiten für die Flüssig- und Gas-Chromatographie. Das Programm läuft auf dem professionellen Computer Modell 7700, der bis zu 2 MByte RAM und bis zur 40 MByte Festplattenspeicherkapazität aufweist. Die Anzahl der Datenerfassungskanäle wurde überdies von vier auf acht erhöht.

Zur Erweiterung der automatischen Datenverarbeitungsmöglichkeiten wurde ausserdem eine Probensequenz-Software hinzugefügt, mit der pro Proben-durchgang bis zu 99 Methoden aneinandergereiht werden können. Neue Kalibriermöglichkeiten erlauben überdies eine einfache Kalibrierung mit Durchschnit-/Ersatz/Balkenbildung und Multilevelkalibrierung, wobei lineare, quadratische oder kubische Funktionen verwendet werden.

Zusätzlich wurden die interaktiven Re-Integrationsmöglichkeiten mit folgender Zielsetzung erweitert: um Peaks erfassen zu können, die ursprünglich nicht als solche erkennbar sind; um Peaks zu trennen, die ursprünglich als einzeln erscheinen; um Peaks zu vereinen, die ursprünglich getrennt auftreten; sowie um Basispunkte zu verstärken und negative Peaks zu integrieren.

► Perkin-Elmer AG, Kohlrainstrasse 10, CH-8700 Küsnacht, Tel.: (01) 913 31 11.

► **ilmac'87** Halle 331, Stand 545 und 551

Leserdienst 64

Standbesprechung:

W. Stolz AG, Laser/Neue Technologien

Der Bereich Laser/Neue Technologien der Firma W. Stolz AG nimmt zum ersten Mal an der ILMAC teil. Das Produktprogramm umfasst Laser, Komponenten, Optische Tische, Messgeräte und Optiken; Xenon/Quecksilber-Bogenlampen modernster Technologie runden das Verkaufssortiment ab.

Für massgeschneiderte Lösungen in der Anwendung der Lasertechnologie (berührungslose Qualitätskontrolle, Laser-Markierung und -Bearbeitung, Messtechnik und Automation) erarbeitet unsere Applikationsabteilung Lösungen mit Funktionsgarantie.

Als spezielle Neuigkeit auf dem Gebiet der Markier-laser wird das ALLMARK Lasermarkier-System vorgestellt. Dieses kleine und kompakte Geräte wird zur Aufbringung von Produktions-Codes, Serien-Nummern, Verfalldaten, Strich-Codes etc. eingesetzt. Die Markierung erfolgt durch einen infraroten Laserimpuls innerhalb einer millionstel Sekunde. Selbst unebene Flächen und sich schnell bewegende Teile lassen sich mit diesem berührungslosen, optischen Verfahren mit hoher Präzision und Zuverlässigkeit bis zu 1500mal pro Minute beschriften. Eingesetzt werden diese Geräte zur Markierung von Bauteilen, Glasartikeln, Verpackungen, Dosen etc.

Weitere erwähnenswerte Geräte sind die berührungslosen Messgeräte der Firma Zimmer OHG, welche mit hoher Geschwindigkeit und Präzision Durchmesser, Lage, Geschwindigkeit, Beschleunigung sowie Oberflächenkonturen erfassen. Bei den Lasergeräten wird u. a. der Helium-Cadmium-Laser der Firma Om-nichrome vorgestellt, der dank der verwendeten Technologie längste Lebensdauer garantiert.

Der Dioden-gepumpte YAG-Laser wird ebenfalls in Funktion zu sehen sein.

Für komplette Laser- und Optik-Labora-ausrüstungen werden Komponenten wie Spektrumanalysatoren, Präzisionsverschiebe-Einheiten, Spiegelhalter etc. aus-gestellt.

► W. Stolz AG, Täfelnstrasse 15, CH-5405 Baden-Dättwil, Tel.: (056) 8401 51.

► **ilmac'87** Halle 331, Stand 171

Leserdienst 62

Standbesprechung:

Burkard Instrumente AG

Zum dritten Mal präsentieren wir an der ILMAC einen Teil unseres Geräteprogramms, unterteilt in sechs Segmente:

- Flüssigchromatographie
- Photometrie
- Gaschromatographie
- Umweltschutztechnik
- Radioaktivitätsmessgeräte
- Laborzubehör

Allein die Firma Shimadzu hat zur Eröffnung Ihrer neuen Fabrik in Deutschland 14 neue Geräte vorgestellt. Davon können wir nun eine Auswahl vorführen: Shimadzu – das UV-2100 Photometer, ausgerüstet mit Farbbildschirm und Floppy-Disk; – den CS-9000 Dünnschichtscanner mit schnellerer Methode für Zick-Zack-Scan (Flying spot); – das AA-660 Atomabsorptionsphotometer mit neuer Methode der Untergrundkorrektur; – den GC-14A Gaschromatographen mit einer speziellen Version für Kapillar-Anwendung; – den LC-8A Liquidchromatographen für präparative HPLC;

CEM Corporation – das Mikrowellenaufschlußsystem, speziell zur Probenaufbereitung für die Atomabsorption.

Daneben zeigen wir die bereits bekannten Geräte von Shimadzu – das UV-160 UV-VIS Spektrophotometer, – das IR-460 Infrarot Spektrophotometer; – den GC-15A Gaschromatographen; – den CR-4A Chromatopac Integrator; – den CR-5A Chromatopac Integrator; – den CR-6A Chromatopac Integrator; – das LC-6A HPLC Gradienten System; – den TOC-500 Total Organic Carbon Analyzer.

Varex – das Versa Prep vollautomatisch präparative HPLC.

Raytest – die Ramona Radio HPLC Detektor; – die Rita Radio TLC Scanner; – die Berta dreidimensionales TLC-Messgerät mit vollautomatischem Auswertesystem.

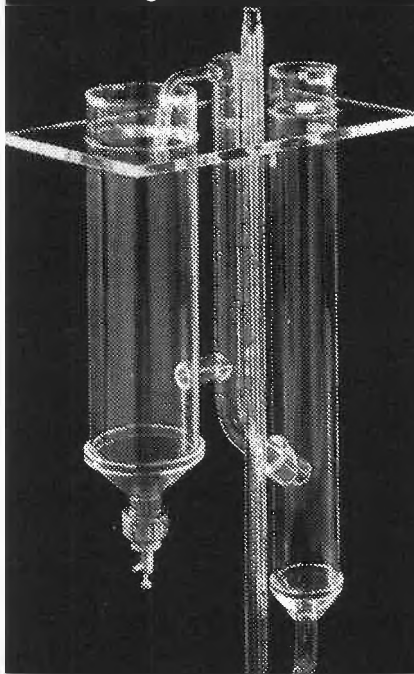
Biotronik – der IC-1000 Ionenchromatograph.

► Burkard Instrumente AG, Buckhuserstrasse 26, CH-8048 Zürich, Tel.: (01) 491 50 00.

► **ilmac'87** Halle 331, Stand 635

Leserdienst 63

Apparatebau für:
Maschinenindustrie
Umweltschutz
Laborbedarf
Chemie
Technische Kleinteile
Eigener Formenbau



Acrylglasverarbeitung
Handel mit Halbfabrikaten aus Acrylglas: Rohre, Platten, Rundstäbe

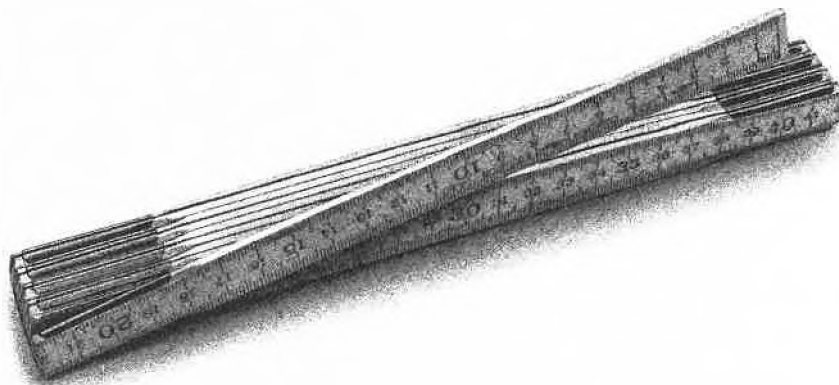
fritz schmidlin basel

Acrylglas – Apparatebau
Inhaber: Heiner Handschin
4019 Basel Postfach Tel. 061 65 39 20

Leserdienst Nr. 28

METER ZÄHLEN ZU UNSEREN SPEZIALITÄTEN

M+C



Die qualifizierten Fachleute unserer Instrumenten-Abteilung befassen sich mit der kompetenten Beratung, Vorführung und Installation von modernsten Labormessgeräten, wie Konduktio-, Osmo-, Penetro-, pH-Refrakto-, Polari-, Viskosi-, Spectrophoto- und vielen anderen -metern. Und zeigen Ihnen, warum Sie sich auf den ausgebauten ABS-Service jederzeit verlassen können. Der mit zu unseren Kundendienstleistungen nach Mass gehört.

Das ABS-Verkaufsprogramm orientiert sich an den Grundsätzen von Qualität und Wirtschaftlichkeit. Es wird ergänzt durch grosszügige Serviceleistungen, prompte Lieferbereitschaft und anwendungsbezogene Kundenberatung.

Verlangen Sie weitere Unterlagen bei:

8953 **Dietikon** Postfach, Rüchligstrasse 20,
Telefon 01 741 14 44, Telex 825 254,
Telefax 01 740 66 42.

4002 **Basel** Postfach, Münchensteinerstr. 87,
Telefon 061 50 50 80, Telex 963 073,
Telefax 061 50 57 45.

1227 **Carouge-Genève**, 16 rue des Moraines,
Tel. 022 42 32 00, Téléfax 022 42 80 75.

ABS AUER BITTMANN SOULIÉ AG



Bringt Qualität ins Labor



Die Membrane dichtet den fluid-durchströmten Arbeitsraum nach aussen und nach innen hermetisch ab, so dass weder gefährliche Fluide austreten, noch oxidationsempfindliche Fluide mit der Atmosphäre in Berührung kommen können. Die Pumpenköpfe und die Membranen sind aus säurebeständigen Metallen (1.4571 oder Hastelloy C).

Die Laborpumpen sind wartungsfrei. Der bei Kolbenpumpen mehr oder weniger häufig erforderliche Austausch der Kolbenabdichtung entfällt. Die Metallmembranen sind dauerhaft dimensioniert und unterliegen keinem mechanischen Verschleiss. Die Ventiltile sind aus Hartkeramik und Rubin. Sie sind präzise, unempfindlich gegen mechanische Beschädigungen und arbeiten bei der ausschliesslich zulässigen Dosierung reiner Fluide jahrelang störungsfrei.

Diese Dosierpumpen sind bei linearer Pumpenkennlinie sehr drucksteif, so dass Schwankungen des Arbeitsdrucks einen linearen und wesentlich geringeren Einfluss auf den Dosierstrom haben als bei mechanisch angelenkten Membranpumpen mit Kunststoffmembranen. Während die Druckabhängigkeit des Fördergrades von mechanisch angelenkten Kunststoffmembranen von der Elastizität des Membranmaterials (Elastomere) abhängt und deshalb relativ gross ist, wird sie bei den hier vorgestellten Laborpumpen vorwiegend von der Flüssigkeitskompression bestimmt: die Metallmembranen werden hydraulisch angelenkt und sind vollflächig hydraulisch abgestützt.

Das technische Konzept der handlichen und attraktiven LEWA-lab-Dosierpumpen garantiert genaue und zuverlässige Dosierung über lange Betriebszeit. Ihre universelle Verwendbarkeit und hohe Verfügbarkeit macht diese neuen Pumpen zur universellen Dosiereinrichtung in solchen Laboratorien, in welchen die Aufgabenstellungen häufig wechseln und dauernde Zuverlässigkeit z. B. für längere Messreihen verlangt wird. Weitere Merkmale dieser Magnet-Membranpumpe sind gute Laufruhe, Heiz-/Kühlanschlüsse an den Pumpenköpfen, exakte Einstellung von Hubvolumen und Hubfrequenz am Gerät, Umschaltung auf externe

Analog- oder Puls-Ansteuerung des Antriebsmagneten, ausschliesslich frontseitige Anschlüsse und Bedienung, eine übersichtliche, mehrsprachige Bedienungsanleitung sowie ein abgerundetes Zubehörprogramm.

Leistungen:

Typ	Q [mL/h]	p max. [bar]
M3	0- 250	50
M5	0- 700	16
M8	0-1800	6

► Herbert Ott AG, Missionsstrasse 22, CH-4003 Basel, Tel.: (061) 2598 00.

ilmac'87 Halle 301, Stand 451

Leserdienst 65

DATA-STAR an der ILMAC 87

Bereits zum zweiten Mal wird der führende europäische Online-Informationsservice DATA-STAR an dieser Fachmesse in Basel präsentiert. Umfassende und gezielte Informationen bedeuten eine wichtige Grundlage für Forschung und Entwicklung in der Chemie. DATA-STAR ermöglicht den unmittelbaren Zugriff zu aktuellen und relevanten Informationen aus Chemiedatenbanken wie Chemical Abstracts, Kirk Othmer Encyclopedia, Pollution Abstracts, Analytical Abstracts, um nur einige zu nennen.

Neben den Chemiedatenbanken bietet der Berner Host zudem eine umfangreiche Palette an Informationen auf den Gebieten Biomedizin, Pharmazie, Technik und Wirtschaft an.

► Radio-Schweiz AG, Informationssysteme, Laupenstrasse 18, CH-3008 Bern, Tel.: (031) 65 91 11.

ilmac'87 Halle 311, Stand 733

Leserdienst 66

LEWA-lab-Membrandosierpumpen mit Magnetantrieb

Diese neuen Pumpen von LEWA wurden für die exakte Dosierung reiner Fluide im Laboratorium entwickelt. Die Anwendung der bei grösseren Dosierpumpen üblichen Metallmembran-Technik löst grundsätzliche Probleme der Dosierung.

Neu: Gebrauchsfertige Molekularfilter Novacell



Wenn Sie:

- ultrafiltrieren
- dialysieren
- Moleküle trennen und konzentrieren
- monoklonale Antikörper isolieren
- Viren aufkonzentrieren
- andere Aufgabenstellungen im Molekularbereich haben

dann bietet Ihnen Novacell:

- gebrauchsfertige Einheiten von 10 ml und 150 ml
- 10 Trenngrenzen von 1000 D bis 1000 000 D
- minimales Totvolumen
- resistente PES-Membran
- Scale-up möglich
- preiswerte Starterkits für erste Erfahrungen



Fragen Sie uns an!

SKAN AG
Postfach 4009 Basel
Telefon 061 38 89 86

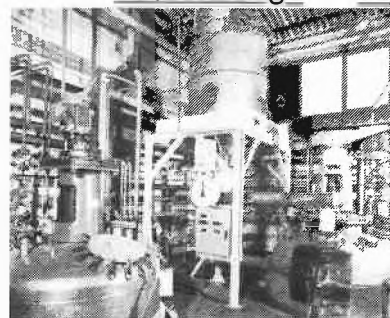
Leserdienst Nr. 30



Spezialist für

FÖRDERTECHNIK

Neben kompletten, individuellen Grossanlagen kümmern wir uns gut und gerne auch um allerlei kleinere Förderprobleme, wie etwa die Kombination Förderanlage mit Verwiegung

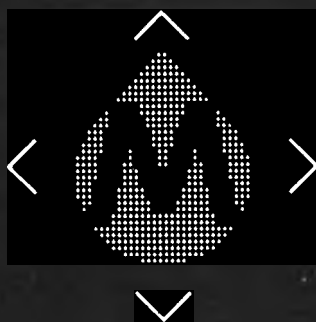


Unser Beispiel aus dem Bereich CHEMIE/PHARMA:
Saugförderwaage: Inhalt: 2000 kg/ Produkt: Salz/Förderleistung: 4,5 t/h/Förderdistanz: 65 m/Material: V4A



Entstaubungs- und Fördertechnik CH-3186 Düringen
Telefon 037/43 26 26

Leserdienst Nr. 31



MILAN ANALYTICA AG

YOUR BIOTECHNOLOGY PARTNER

* antigens * monoclonals * polyclonals * affinity purified antisera * conjugates *
 microbiological antibodies * steroid/hormone/drug antisera * blood banking reagents *
 immunomagnetic beads * monosized microparticles * cell markers * attachment/growth/transport
 factors * interferons * inhibitors * neurotransmitters * sera/plasma * cell media * lipids * misc

MILAN ANALYTICA AG * Le Milan 70 * CH-1634 La Roche * ☎ 037/33 27 51 * ☐ 942694 mila

Leserdienst Nr. 32

Im Rahmen der Umsetzung unserer zukunftsorientierten Unternehmenspolitik im Bereich Umweltschutz und Sicherheit suchen wir für die Konzernabteilung Ökologie, Sicherheit und Qualitätssicherung einen produktionserfahrenen

Hochschulchemiker oder Chemie-Ingenieur

Aufgaben:

Beratung der verantwortlichen Kader der chemischen Produktion in Sicherheitsfragen von Anlagen und Verfahren; Durchführung von Sicherheitsstudien; Entwickeln von Massnahmen in enger Zusammenarbeit mit den Betriebsleitern und den Experten der Sicherheitslabors; Mithilfe beim Erstellen von Sicherheitskonzepten und Richtlinien; Mitarbeit in internen und externen Gremien sowie bei Ausbildungsaktivitäten.

Anforderungen:

Abgeschlossene Ausbildung als Hochschulchemiker oder Chemie-Ingenieur; praktische Erfahrung in der chemischen Produktion; gute Kenntnisse im Anlagenbereich und in der Thermodynamik der Prozesse; Englisch in Wort und Schrift; Verhandlungsgeschick und ausgeprägte Kontaktfähigkeit; Bereitschaft für gelegentliche Auslandsinsätze im Konzern.

Interessenten für diese anspruchsvolle und entwicklungsfähige Aufgabe bitten wir um eine schriftliche Bewerbung.

Sandoz AG, Personalabteilung, Ref. 7225, Postfach, 4002 Basel, Tel. 061 24 80 64 (Herr O. Gnos)

Weitere Sandoz-Stellenangebote taglich im

TELETEXT
auf Seite 352

SANDOZ

Leserdienst Nr. 33

Guided Wave Seminar: On-Line Process-Control with an Fibre-Optic-Spectrophotometer

GMP S.A. veranstaltet in Zusammenarbeit mit Guided Wave Int. dieses Seminar am 3. November 1987, 9.00 h–16.00 h, im Hotel Europe, Basel.

Themenschwerpunkte: UV/VIS/NIR-Spektrophotometrie mit Lichtleitern; Korrelationsprogramm für Multikomponenten-Analyse; Online-Bestimmung von Wasser in organischen Lösungsmitteln; Gerätedemonstration und praktische Messungen.

Die Vorträge werden in Deutsch und Englisch gehalten. Unkostenbeitrag: sFr. 60.–, einschliesslich Erfrischungen, Mittagessen und Dokumentation.

► Anmeldung: GMP S.A., Frau M. Slama
Case postale 335
CH-1010 Lausanne 10
Tel.: (021) 33 33 27

Leserdienst 67

Standbesprechung: E. Merck, Reagenzien

Unter vielen HPLC-Neuheiten – vielleicht schon lange gesucht und nie gefunden – sind besonders bemerkenswert:

- Adsorbex®: die einfache, rationelle und zuverlässige Probenvorbereitung;
- LiChroGraph™: ein Begriff für analytische HPLC, kleine modulare Bauweise, hervorragend in der Qualität;
- DAD-Manager: die Software für den Photo-Dioden-Array-Detektor L-3000, eine Auswertung die keine Wünsche offen lässt;
- Analytische HPLC Säulen: ein äusserst umfangreiches Programm – für jeden Fall;
- Preprar® 100: die vollautomatische präparative HPLC für den Technikums- und Produktionsmassstab, eine komplette Anlage mit allen Sicherheiten für Tag- und Nachtbetrieb;
- Präparative Säulen: Säulen und Kartuschen für die präparative HPLC mit einem grossen Spektrum an Füllmaterial.

Für jedes Gebiet stehen Spezialisten zur Verfügung. In unserem «Merck Café» kann man sich in aller Ruhe beraten lassen!

► E. Merck (Schweiz) AG, Reagenzien, Fröbelstrasse 22, CH-8029 Zürich, Tel.: (01) 55 92 33.

► ilmac'87 Halle 321, Stand 367

Leserdienst 68

Preparative High-Performance Medium-Pressure Liquid Chromatography System (HPMP-LC): neu auch biokompatibel

Das HPMP-LC-System ist neu in zwei Varianten erhältlich:

Biokompatibel für die Affinitätschromatographie (das neu konzipierte System gibt keine Metallkationen frei, die die Effizienz von Trennsäule und die Aktivität von Biomolekülen beeinträchtigen).

Standard für Reversed-Phase-Silica, Kieselgel, Aminophasen, Nitrilphasen, Nitrophasen oder andere druckfeste Füllmaterialien.

Im Gegensatz zur normalen Niederdruck-Flüssigkeitschromatographie zeichnet sich die präparative HPMP-LC durch hohe Trennleistungen und eine kurze Chromatographie-Dauer aus. Durch die Verwendung druckbelastbarer, feinkörniger Gele als Füllmaterialien und eine optimierte Fülltechnik wurde die Beladbarkeit pro Einheit des Trägermaterials und auch die Trennqualität im Vergleich zur normalen Flüssigkeitschromatographie stark verbessert.

Für die Gewinnung grösserer Mengen Reinsubstanz, die schonende Reinigung empfindlicher Verbindungen in Gramm- und Kilogramm-Mengen, die Anreicherung einzelner Substanzen oder gar die direkte Isolierung einer Komponente aus der natürlichen Matrix empfiehlt sich deshalb HPMP-LC, die präparativen Hochleistungs-Mitteldruck-Flüssigkeitschromatographiesysteme von Labomatic. Mit Gegendrücken bis 20 bar werden hier in Glas-Kolonnen Förderleistungen bis 160 mL pro Minute erreicht.

Die HPMP-LC-Systeme bieten nicht nur kürzere Chromatographie-Zeiten und mit sauberer Isolierung grössere Mengen Reinsubstanz, sie bieten auch individuelle Kombinationsmöglichkeiten dank einer ausgeklügelten Komponenten-Bauweise.

Das Baukastensystem besteht aus zwei verschiedenen Kolbenpumpen, einem Pulsationsdämpfer, einem Druck-Mess-Begrenzer, drei verschiedenen Probenaufgabesystemen (Pumpe, Pulsationsdämpfer und Druck-Mess-Begrenzer zusammen sind übrigens als handlich portables, fixfertiges Set erhältlich, mit Aussenhalterungen für weitere Systemteile), einem Gradientenformer, einem UV-Spektralphotometer (mit Schichttiefe bis 0.01 mm und Durchfluss bis 200 mL/min), einem Differenzial-Refraktometer, zwei verschiedenen Peak-Dektoren, zwei Fraktionssammler-Typen (Rack- und Rotationsprinzip) sowie Steuergeräte und Schreiber.

Die Mitteldruck-Chromatographie-Glassäulen sind in 38 Längen und Durchmessern erhältlich und haben zwei unter vollem Betriebsdruck um 40 mm höhenverstellbare Säulenabschlüsse, durch welche womöglich entstandener Packungsschwund leicht ausgeglichen werden kann.

Das Angebot umfasst auch eine Reihe von Reversed-Phase-Silica, druckfeste Phasen für die Affinitätschromatographie und druckfeste Ionenaustauscher.

► Labomatic AG, Baslerstrasse 96, CH-4123 Allschwil, Tel.: (061) 63 60 40.

► ilmac'87 Halle 331, Stand 543

Leserdienst 69

Mobiles Massenspektrometer MM 1

«Altlasten», Abfälle aus Industrie und Haushalten, deren Umweltrelevanz erst jetzt bekannt geworden ist, Störfälle in Industrie sowie verunglückte Gefahrguttransporte verlangen schnelles Handeln, um Gefahren von Mensch und Tier abzuwenden. Mit dem mobilen Massenspektrometer MM 1 können sofort genaue Messungen vor Ort gemacht werden. Dabei geht es einerseits um die Identifizierung und quantitative Bestimmung gefährlicher Substanzen – damit notwendige Gegenmassnahmen sofort eingeleitet werden können – und andererseits um die rasche Abgrenzung des eventuell kontaminierten Gebietes.

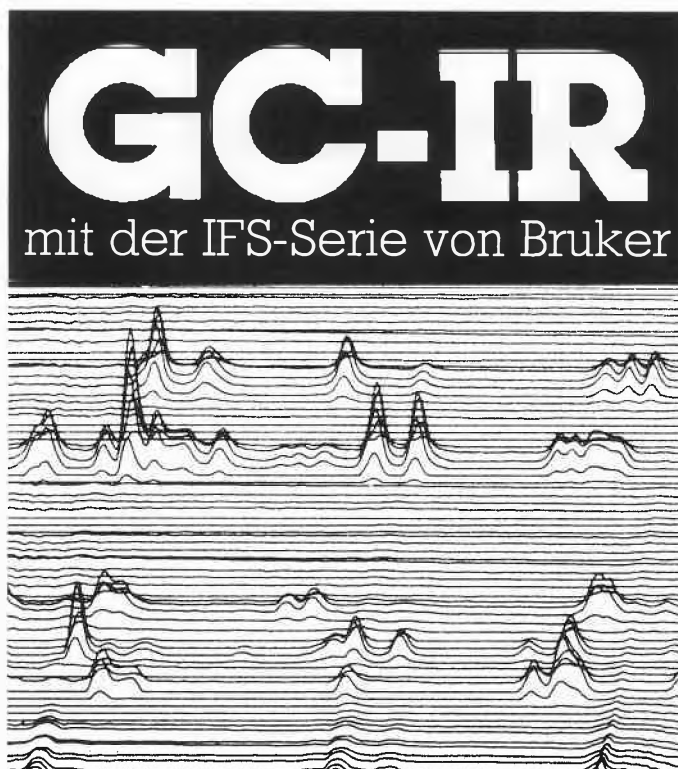
Durch den Einsatz des modular aufgebauten Systems des MM 1 können umständliche Probenahmen und zeitaufwendige Laboruntersuchungen vermieden werden. Das MM 1 eignet sich zum Einbau in ein Fahrzeug und wird von Batterien mit Strom versorgt. Umgebungstemperaturen von –30 bis +50 °C beeinträchtigen seine Funktion nicht. Ob bei Routine-Untersuchungen oder bei Havarien, der Einsatz des MM 1 bringt immer Vorteile.

Das neu konzipierte Datensystem erlaubt eine äusserst flexible Bedienung beim Abspeichern von Daten oder beim Bibliotheksuchen. Die Auswertung von noch unbekanntem Situationen kann dadurch auch später im Laboratorium ausgeführt werden. Bis zu 900 Substanzen kann das MM 1 in 15 Analysendatensätzen speichern. Wird während einer Messung eine Substanz gemessen, die nicht im aktuellen Datensatz vorhanden ist, besteht die Möglichkeit, ein Spektrum als Zusatzsubstanz zu speichern und so am Messbetrieb teilnehmen zu lassen.

► Spectrospin AG, Industriestrasse 26, CH-8117 Fällanden, Tel.: (01) 82 59 111.

► ilmac'87 Halle 331, Stand 571

Leserdienst 70



Messprobleme? Wir von der Spectrospin sind für Sie da!

SPECTROSPIN AG
Industriestr. 26
8117 Fällanden



Leserdienst Nr. 34



Whatman[®]

Dr. Bender & Dr. Hobein AG
8042 Zürich, Tel. 01 361 17 77



CHROMATOGRAPHIE FILTRATION

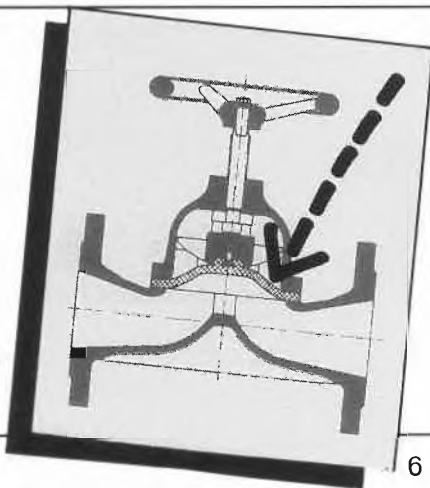
JETZT VOM ALLEINIMPORTEUR!

Chromatographie-Papiere – DC-Platten – Glasfaserpapiere –
Glasfaserrundfilter – Reine und Ionenaustauscher-Cellulosen – HPLC-Füllmaterialien
und Fertigsäulen prompt ab Lager Zürich

Leserdienst Nr. 35

Membranventile

ERHARD Membran-Absperrorgane sind universell verwendbar für Gas, Luft, Wasser, Säure, Lauge, Öl, Fett, Treibstoff, Lebensmittel, Arzneimittel, dickflüssige Massen sowie Flüssigkeiten mit Feststoffanteilen für Drücke bis 10 bar und -20°C bis $+120^{\circ}\text{C}$. **Ideal für die Chemische Industrie!**



vögtlin

[®]

Willi Vögtlin
Aktiengesellschaft
4015 Basel
Telefon 061/54 15 00
Telefax 061/54 12 67

Büro Frauenfeld:
Tel. 054/21 55 39
Bureau Nyon:
Tel. 022/67 15 77



Leserdienst Nr. 36

6 ILMAC 87, Halle 301, Stand 435

esp

Fundamentals of Biotechnology

edited by P. Präve, U. Faust, W. Sittig and D. A. Sukatsch

1987. XV, 792 pages with 225 figures and 110 tables.
Hardcover. Fr. 271.40. ISBN 3-527-26144-3

Basic Biotechnology

A Student's Guide

edited by P. Präve, U. Faust, W. Sittig and D. A. Sukatsch

1987. XII, 344 pages with 114 figures and 38 tables.
Softcover. Fr. 51.50. ISBN 3-527-26678-X

Biotechnology

A Comprehensive Treatise

edited by H.-J. Rehm and G. Reed

Volumes 1, 2, 3, 4, 5, 6a, 7a and 8 are available. Volumes 6b and 7b are planned for publication in 1988. The subscription price is Fr. 391.- per volume. ISBN 3-527-25762-4

E.-L. Winnacker

From Genes to Clones

Introduction to Gene Technology

1987. XIII, 634 pages with 438 pages and 54 tables.
Hardcover. Fr. 110.40. ISBN 3-527-26199-0.
Softcover. Fr. 55.20. ISBN 3-527-26644-5

Published in German

H. Dellweg

Biotechnologie

Grundlagen und Verfahren

1987. XIII, 324 Seiten mit 191 Abbildungen und 92 Tabellen.
Broschur. Fr. 71.80. ISBN 3-527-26533-3

A. Einsele, W. Samhaber, R. K. Finn

Mikrobiologische und biochemische Verfahrenstechnik

Eine Einführung

1985. X, 248 Seiten mit 105 Abbildungen und
40 Tabellen. Gebunden. Fr. 81.-.
ISBN 3-527-26117-6

**Besuchen Sie uns in
Halle 3.0 Standnr. 511**

To order please contact your local bookseller or:

VCH Verlagsgesellschaft, P.O. Box 1260/1280, D-6940 Weinheim,
Federal Republic of Germany
VCH Verlags-AG, Hardstrasse 10, P.O. Box, CH-4020 Basel (for Switzerland only)
VCH Publishers, Suite 909, 220 East 23rd Street, New York, NY 10010-4606
(for the USA and Canada only)



Leserdienst Nr. 37

Ob Kühl- oder Trinkwasser-Aufbereitung, Interfilt®-Schwerkraft-Filter arbeiten energieelos und wartungsfrei

Für die Brauch- und Trinkwasseraufbereitung werden automatische Schwerkraft-Filter im Leistungsbe- reich von 6.5 m³/h bis 642 m³/h unter der Bezeichnung Interfilt® angeboten. Sie arbeiten ohne Fremdenergie und bewegte Teile. Ihre Anwendungsbereiche in der Wasseraufbereitung sind vielfältig. Sie reichen von der Nebenstrom-Filtration bei Kühltürmen bis hin zur Trinkwasseraufbereitung. Die Filteranlagen arbeiten automatisch, die Rückspülung wird nach dem Differenzdruckprinzip ausgelöst. Bedienungspersonal oder Schutzräume sind nicht erforderlich.

Eine Teilstrom-Filtration des Kreislaufkühlwassers mit einem Schwerkraft-Filter ist dann erforderlich, wenn Kühltürme verwendet werden. Neben der «chemischen Behandlung» des Wassers ist es unumgänglich auch eine «mechanische Reinigung» vorzunehmen. Da durch die zur Kühlung verwendete Luft ein ständiger Anstieg an suspendierten Feststoffen im Kühlwasser zu verzeichnen ist, müssen diese Bestandteile, aber auch organische und Korrosionsprodukte ausgefiltert werden.

Die Gründe sind überzeugend. Trüb- und Schweb-

stoffe im Kühlwasser lagern sich ab und verschmutzen Wärmetauscher, Rohrleitungen und sonstige Aggregate. Verschmutzte Wärmetauscher reduzieren jedoch die Wärmeleistung bei erhöhtem Druckverlust, begünstigen Korrosion und (!) vermehren die aufwendigen Wartungs- und Reinigungsarbeiten.

Interfilt®-Anlagen installiert man bei Kühltürmen (Bild 1) sinnvollerweise im Freien neben der Kühlturmtasse. Ein Teilstrom von 1 bis 5% werden im Regelfall aus dem gekühlten Kühlwasserstrom in die Filteranlage geführt und mechanisch gereinigt. Ist dieser Prozess abgeschlossen, fließt das gereinigte Wasser in die Kühlturmtasse zurück. Somit wird erreicht, dass der Kühlwasserkreislauf sauber gehalten wird. Der Anschluss ist auch in der Warmzone möglich, wenn Temperaturen von +70 °C nicht überschritten werden.

Die Interfilt®-Schwerkraft-Filter-Anlagen bestehen aus einem zylindrischen Stahltank, aufgeteilt in drei übereinanderliegenden Kammern. Befüllt wird die Anlage über ein Fallrohr, welches das zu reinigende Wasser in die mittlere Kammer leitet, deren Boden mit einer Filterschicht versehen ist. Das Wasser durchfließt die Filterschicht in Richtung untere Kammer. Von hier aus wird das Wasser mittels Schwerkraft über Rohrleitungen in die obere Kammer gedrückt. Ist diese Kammer befüllt, fließt das nachfolgende saubere Wasser der Verbrauchsstelle zu.

Die Anlage hat keine Regelgeräte, keine beweglichen Teile, keine Pumpen etc. Sie arbeitet somit ohne Verschleissteile; aber auch ohne Druckluft, Druckwasser oder elektrische Energie.

Setzt man diese Anlage bei der Trinkwasseraufbereitung (Bild 2) ein, so kann aus Flusswasser Trinkwasser werden. Es genügt, dieser Anlage eine chemische Behandlung für Fäll- und Oxidationsmittel vorzuschalten. Sind nach der mechanischen Reinigung mit der Interfilt®-Anlage noch chemische oder biologische Rückstände im Wasser, erfolgt eine Nachbehandlung mit Chlordioxid, und es steht Trinkwasserqualität zur Verfügung.

Diese Anlagen sind für nahezu alle Filteraufgaben geeignet und finden Anwendung z.B. in der Chemischen Industrie, Raffinerien, Zellstoff- und Papierproduktion, Metallindustrie, Lebensmittel-, Getränke- und Konserven-Industrie, kommunale Trink- und Abwasserbehandlung, Kunststoff- und Elektro-Industrie, Glasverarbeitung etc., ausserdem in Kraftwerken und Energie-Versorgungsunternehmen.

► ProMinent Dosiertechnik AG, Trockenloostrasse 85, CH-8105 Regensdorf, Tel.: (01) 840 53 80.

► **ilmac'87** Halle 301, Stand 521

Leserdienst 71

Standbesprechung: Zimmerli Messtechnik

An der letzten ILMAC feierten wir das 10jährige Firmenjubiläum. Damals haben wir beschlossen, an der nächsten ILMAC mit einem neuen Standkonzept dabeizusein.

An diesem neuen Stand zeigen wir nun unsere bewährten Produkte und natürlich auch einige Neuheiten, wie z. B. von

ROTA - VORTY-K-Wirbeldurchflussmesser in Kompaktbauweise mit integriertem Frequenzstromwandler 0/4-20 mA; - VORTY-Wirbeldurchflussmesser in der Nennweite 10; - KC-E 70 Kleindurchflussmesser mit elektrischem Messumformer; - An einem für diese Messe speziell hergestellten Prüfstand sind 3 Messgeräte (Rotakalor/Wirbeldurchflussmesser/Metaldurchflussmesser MC) montiert. Diese sind an einen Rechner angeschlossen, und wir können unmittelbar ein Eichprotokoll ausdrucken lassen.

INSTRUM - Druckregler mit integriertem Schaltventil; - PR 15-Druckregler als Dom-Regler oder federbelastend mit minimalen Toträumen für den Einsatz im Lebensmittelbereich sowie für aseptischen Betrieb; - DAR-Druckausgleichregler. Mittels dieses Reglers können grosse, nicht druckbeständige Räume (PTFE-Faltenbalgen, Gleitringdichtungen) durch Nachführen des Apparatedrucks im Bereich von 0-11 bar abs. eingesetzt werden.

HP+HP - Micromatic 60. Microstellventile in den Nennweiten 6, 10, 15, 20 und 25 mit Multifederantrieb und elektropneumatischem Stellungsregler.

Die grosse Palette der ROTA-Durchflussmesser ist unter den Begriffen

- Rotamesser für kleine Durchflüsse,
- Sicherheitsrotamesser in Metallausführung,
- preiswerte Rotamesser zu finden.

INSTRUM präsentiert seine Edelstahl-Druckregler in drei Baureihen:

- Niederdruckregler 5-200 mbar,
- Chemie-Druckregler 0.5-40 bar,
- Sonderdruckregler.

HP+HP hat sich in den letzten Jahren einen guten Namen als Problemlöser für schwierige Sonderaufgaben geschaffen. Wir zeigen prozessangepasste Regelventile mit PTFE-Auskleidung sowie diverse Metallausführungen.

Eine Auswahl der übrigen Produkte unseres Lieferprogrammes wie FLOFIX-Durchflussregler, RITTER-Experimentier-Prüfgaszähler und GHR-Hochdruckreduzierventile sind an unserem Stand ebenfalls ausgestellt.

► Zimmerli Messtechnik AG, Schlossgasse 10, Postfach, CH-4125 Riehen 1, Tel.: (061) 67 54 54.

► **ilmac'87** Halle 311, Stand 325

Leserdienst 72

Fluka Chemika-BioChemika

Wir sind ein international tätiges Schweizer Chemieunternehmen im Bereich

Labor- und Forschungskemikalien. Zur Betreuung der weltweiten Märkte und der modernen Produktpalette von renommierter Qualität suchen wir eine Verkäuferpersönlichkeit mit Branchenkenntnissen als

Verkaufs- und Marketingleiter

Die Hauptaufgaben umfassen die Führung, Koordination und aktive Unterstützung der Verkaufsgruppen sowie die Betreuung der Tochtergesellschaften. Entwicklung von Marketingkonzepten, Kontakte mit ausländischen Vertretungen und wichtigen Kunden sowie die Organisation von Fachausstellungen bilden weitere Schwerpunkte dieser attraktiven Position.

Sie haben Führungsqualitäten, sind sprachgewandt und fähig, Chancen rasch zu erkennen und wirkungsvoll zu reagieren. Sie bringen eine breite Verkaufserfahrung in unserer Branche mit und sind so den Verkaufsgruppenleitern ein echter Partner, der durch Können und Leistung überzeugt. Ihr Idealalter ist 35-40 Jahre.

Wir freuen uns auf Ihre Bewerbung. Für einen ersten Kontakt steht Ihnen unser Herr Kühnis (Telefon 085 6 95 11) gerne zur Verfügung.

Fluka Chemie AG
Personaldienst
Industriestrasse 25
9470 Buchs

Leserdienst Nr. 38

Verfahrenstechniker Bruno Keller* kann sich zufrieden zurück- lehnen...

*Name geändert



KSB Zürich AG

Limmatstrasse 50 · 8031 Zürich
Telefon 01 44 99 33
Téléfax 01 44 66 76 · Telex 822 707

... denn er vertraut auf Pumpen, Armaturen und Filter von KSB!

Bruno Keller* weiss, dass er sich auf die Produkte und besonders auch auf den KSB-Service jederzeit verlassen kann. Dies und die jahrzehntelange Erfahrung der Ingenieure von KSB gibt ihm das gute Gefühl der Sicherheit.

Sind für Sie Betriebssicherheit, Servicezuverlässigkeit und fachliche Kompetenz auch besonders wichtig? — Dann sollten wir miteinander ins Gespräch kommen.

Rufen Sie uns einfach an, oder besuchen Sie uns auf unserem Stand an der ILMAC'87 (20.-23. Oktober 1987 in Basel). Herzlich willkommen!

ilmac'87
Halle 301
Stand 425



**Pumpen
Armaturen**

KSB

Leserdienst Nr. 39

GRATISFLUG

an die

PITTSBURGH-CONFERENCE 1988 in NEW ORLEANS USA (22.-25. März 1988)

Wie vor drei Jahren offerieren wir wiederum einem Besucher unseres ILMAC-Standes einen Gratisflug an die weltweit informativste Tagung/Ausstellung auf dem Sektor der analytischen Chemie.

Alle unsere Kunden und potentiellen Kunden, die sich aktiv mit den Analysenmethoden HPLC, GC oder Thermoanalyse befassen, können an der Verlosung teilnehmen. Ferner sind alle biochemisch orientierten Chemiker und Laboranten teilnahmeberechtigt, die sich aktiv mit der Protein-/Peptide-/DNA-Sequenzanalyse oder -Synthese und der Aminosäureanalyse befassen. Das Mindestalter beträgt 30 Jahre.

Besuchen Sie unseren Stand Nr. 161 im 3. Stock der Halle 331 an der ILMAC vom 20.-23. Oktober 1987 in Basel, wo wir Ihnen gerne Ihre Registrationskarte übergeben.

Wir freuen uns auf Ihren Besuch und sind überzeugt, Ihnen wesentliche Neuigkeiten vorstellen zu können.



Paul Bucher
Analytik und Biotechnologie
Schützengraben 7 4051 Basel
Tel. 061/25 45 25

Leserdienst Nr. 40

Noch kleinere statische Mischelemente für Laboratorium und Technikum

Mit zwei neuen, noch kleineren Mischelementen ergänzt Sulzer das Angebot an statischen Inline-Mischern für geringe Durchsatzmengen. Die Elemente SMX DN 3 aus nichtrostendem Stahl mit 3,2 mm Länge und Durchmesser sowie SMV DN 15 aus Kunststoff (ETFE, PVDF, PP) mit 16 mm Durchmesser und 15 mm Länge eignen sich zum Kontaktieren und/oder Mischen von Gasen und Flüssigkeiten.

Mit den neuen Mischelementen kommt man dem Trend entgegen, beim Pilotieren kontinuierlicher Verfahren in Laboratorium und Technikum vermehrt statische Mischer einzusetzen. Aufgrund der sehr kurzen Baulänge und des dadurch kleinen Mischervolumens eignen sie sich auch für schnelle Reaktionen, die Mischzeiten von Sekundenbruchteilen erfordern. Wie bei allen Sulzer-Mischern lassen sich die im Pilotversuch gewonnenen Ergebnisse ohne Schwierigkeiten auf den industriellen Maßstab übertragen.

► Gebrüder Sulzer AG, CH-8401 Winterthur, Tel.: (052) 81 40 70.

ilmac'87 Halle 300, Stand 421

Leserdienst 73

Eine neue pH-Elektrode: System ROSS-SURE-FLOW™

Für alle pH-Messungen, hohe Präzision – auch bei verschmutzten Proben oder schwierigen Anwendungen:

Früher oder später wird das Diaphragma einer jeden pH-Elektrode verstopfen, was vorerst zu schlecht reproduzierbaren und schliesslich zu falschen pH-Werten führt. Ein verstopftes Diaphragma ist die häufigste Fehlerursache bei pH-Messungen und bedeutet meistens das Ende der Lebensdauer einer Elektrode.

Dieses Problem wird nun endgültig durch die SURE-FLOW pH-Elektrode gelöst. Die Problemlösung von Orion ist einzigartig: Es ist im Prinzip ein abhebbarer Schliff, der für eine driftfreie und stabile Flüssigkeitsverbindung mit der Probe sorgt. Wenn Sie verschmutzte Proben haben, die konventionelle Diaphragmen verstopfen oder präzise Messungen durchführen müssen, so kann das Diaphragma der SURE-FLOW Elektrode sehr einfach geöffnet werden: Nur auf den Elektrodenkopf drücken und schon ist die Flüssigkeitsverbindung erneuert. Durch das temperaturhysteresefreie Ross-Innenableitssystem ist die Ansprechzeit der SURE-FLOW Elektrode sehr schnell. Der silberfreie Elektrolyt und das ideale Schliff-Diaphragma garantieren optimale Messergebnisse.

► Orion Research AG, Föhnlibrunnenstrasse 3, CH-8700 Küsnacht, Tel.: (01) 910 78 58.

ilmac'87 Halle 321, Stand 543

Leserdienst 74



SFC-3000 Supercritical Fluid Chromatographie

Die ideale Brücke zwischen GC und LC: SFC. Mit besonders stabilen Trennphasen und verbesserten Desaktivierungsmethoden gelingt es mittlerweile, Kapillarsäulen herzustellen, die eine maximale Betriebstemperatur von 430 °C auch über einen längeren Zeitraum zulassen. Dadurch ist es zusammen mit einem nicht diskriminierenden Probeaufgabeverfahren wie die On-Column-Injektion möglich, Kohlenwasserstoffe bis zu einer C-Zahl von 120 bis 130 zu analysieren. Dieser Bereich entspricht einem Siedepunkt von über 750 °C. Bislang bestand die Auffassung, dass dieser Bereich der Flüssigchromatographie vorbehalten bleibt. Für thermolabile oder reaktive Proben sowie für Substanzen in einem gewissen Molekulargewichtsbereich fehlt bisher eine geeignete Trennmethode.

Diese Lücke wird durch die Supercritical-Fluid-Chromatographie (SFC) geschlossen. Hierbei setzt man Gase, Dämpfe und niedrigsiedende Lösungsmittel unter überkritischen Bedingungen ein. Durch die Kombination von hohem Druck und entsprechenden Temperaturen entstehen beim kritischen Punkt aus Gasen wie Ammoniak, Kohlendioxid oder Schwefelhexafluorid flüssige Medien, die besser mit dem Wort Fluid als durch den Ausdruck Flüssigkeit beschrieben werden können. Obwohl erste Veröffentlichungen sich schon im Jahr 1962 mit der SFC auseinandersetzen, gibt es bisher nur wenige kommerziell erhältliche Systeme. Die Kopplung eines GC-Ofens mit einer HPLC-Pumpe und einer Kühlvorrichtung reicht für Vorversuche und zum Sammeln von Erfahrungen aus. Für die Routine ist aber ein System notwendig, das auch die Probenaufgabe und die komplette Steuerung aller Komponenten enthält.

► Brechbühler AG, Steinwiesenstrasse 3, CH-8952 Schlieren, Tel.: (01) 730 48 25.

ilmac'87 Halle 331, Stand 251

Leserdienst 75

Verschleiss- und leckagefreie hydrodynamische Wellendichtung von KSB

Können Sie sich eine Pumpe vorstellen, die schwierige Medien fördert und dennoch eine Dichtung ohne Verschleiss und ohne Leckage hat und keinerlei Sperrflüssigkeit benötigt? – Als Problemlöser bei der Förderung feststoffhaltiger, chemisch-aggressiver, kristallisierender oder verklebender Flüssigkeiten empfiehlt sich die berührungsfreie, hydrodynamische Wellendichtung. Diese KSB-Entwicklung arbeitet mit einem separaten Entlastungsrad, das den sonst an der Wellendichtung anstehenden Restdruck vollständig abbaut. Durch Zentrifugalkraft entsteht ein Flüssigkeitsring, der das Austreten der Förderflüssigkeit oder Eindringen von Luft in die Pumpe verhindert. Eine von KSB zum Patent angemeldete fliehkraftbetätigte Stillstandsichtung sorgt für Leckagefreiheit beim Anfahren und Abschalten der Pumpe. Die hydrodynamisch abgedichteten Pumpen gelten insbesondere dann als vorteilhafte Problemlösung, wenn eine Doppel-Gleitringdichtung mangels geeigneter Sperrflüssigkeit nicht einsetzbar ist und Spülflüssigkeit zur Beaufschlagung der Packungsstoppbuchse nicht zur Verfügung steht oder nicht in die Förderflüssigkeit gelangen darf.

Pumpen mit hydrodynamischer Wellendichtung tragen zur Optimierung verschiedener klassischer Produktionsverfahren bei und bringen überall dort, wo bisher mit Hilfsflüssigkeit und teuren Überwachungsanlagen gearbeitet werden musste, beachtliche Einsparungen.

Einsatzbereiche sind unter anderem die chemische und petrochemische Industrie, Lackieranlagen, die Erzaufbereitung, Schweröl- und Kohleveredelung, die Düngemittel-, Getränke-, Zucker- und Lebensmittelindustrie sowie Abwasserstationen und Abgasreinigungsanlagen.

Übrigens! Das Baukastensystem ermöglicht auch das Umrüsten vorhandener Anlagen, die mit Kanalrad-Kreiselpumpen KWP oder Chemie-Normpumpen CPK ausgerüstet sind.

► KSB Zürich AG, Pumpen + Armaturen, Limmatstrasse 50, CH-8031 Zürich, Tel.: (01) 44 99 33.

ilmac'87 Halle 301, Stand 425

Leserdienst 76

Kleinphotometer NANOCOLOR® PT

Durch zukunftsweisende Technik ist es in kurzer Zeit gelungen, ein Kleinphotometer zu entwickeln, das die Ansprüche an ein zeitgemässes Messen im Bereich der Eigenüberwachung und der Wasseranalytik befriedigt.

Das NANOCOLOR® PT ist netzunabhängig und somit sowohl für das Laboratorium als auch für den mobilen Einsatz geeignet. Die hohe Batterie/Akku-Kapazität ermöglicht 3000–5000 Messungen. Dank der neuartigen Programmierertechnik ist einfachste Bedienung gewährleistet (Programmkarten mit allen erforderlichen Analysendaten, automatische Filterkontrolle, Benutzerführung über LCD-Anzeige).

Dieses Filterphotometer überdeckt mit der Wolfram-Punktlichtlampe in Kombination mit Interferenzfiltern den Wellenlängenbereich von 380–800 nm und ist für die Messung mit 14 mm ID Rundküvetten ausgelegt. Das umfangreiche Angebot der bewährten NANOCOLOR® Rundküvettensteht auch für das NANOCOLOR® PT zur Verfügung.

Die Lieferung des nur 1,2 kg schweren Photometers erfolgt im praktischen Kunststoffkoffer, der neben dem Gerät auch den Interferenzfiltern und den erforderlichen Programmkarten Platz bietet und so die optimale Aufbewahrung und den sicheren Transport garantiert. Ein mitgeliefertes Handbuch beschreibt neben der Bedienung des NANOCOLOR® PT's die richtige Analysendurchführung und in den einzelnen Arbeitsblättern die Handhabung jedes Rundküvettenstehtests.

► Macherey-Nagel AG, Hirsackerstrasse 7, CH-4702 Oensingen, Tel.: (062) 76 20 66

ilmac'87 Halle 321, Stand 265

Leserdienst 77

Magnetische Durchflussmessung in Sondentechnik

Eine Umkehrung des bekannten Prinzips der magnetischen Durchflussmessung ist die Messung mit einer magnetischen Sonde.

Die Flüssigkeit fliesst hier nicht innerhalb eines von aussen induzierten Magnetfeldes, sondern durchströmt ein innerhalb der Leitung von einer Sonde erzeugtes Magnetfeld. Die zylindrische Sonde wird durch einen auf die Leitung aufgeschweissten Rohradapter, oder eine aufgeschraubte Meßschleuse in die Strömung eingeführt.

Das von der Sonde induzierte magnetische Feld erzeugt im Flüssigkeitsstrom ein Spannungspotential, welches über zwei Elektroden an der Sonde abgenommen wird. Diese Spannung ist proportional zur Strömungsgeschwindigkeit und wird im Messumformer in ein normiertes Durchfluss-Mengensignal umgewandelt.

Die Messgenauigkeit beträgt 1%. Das System eignet sich für Nennweiten von 150 bis 3500 mm und kann ohne Betriebsunterbrechung in bestehende Leitungen eingebaut werden. Die Messbereiche sind am Messumformer frei wählbar, Messumfang 0–10 m/s.

Typische Anwendungen sind: Messung von Trinkwasser, Brauchwasser, Abwasser, wässrige Schlämme etc.

► Prose AG, Rheinfallstrasse 13, CH-8212 Neuhausen a. Rhf., Tel.: (053) 245 82.

ilmac'87 Halle 311, Stand 863

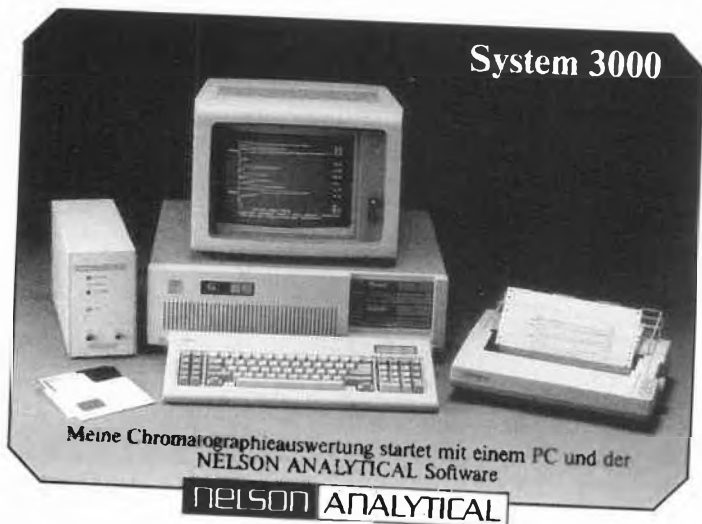
Leserdienst 78

Flüssig-Aluminium von Metaflux auch für Lebensmittel

Die gebrauchsfertige Mischung aus der Dose wird auch in der Nahrungsmittelbranche gefahrlos angewendet. Sie ist hitzebeständig bis 800 °C, das 99,5% reine Aluminium ist widerstandsfähig gegenüber den meisten Säuren und Laugen und hält jeder Witterung stand. Auf allen möglichen Materialien, wie auf Eisen und Buntmetallen, Keramik, Pappe, Holz, Papier, Plastik usw. kann es unbedenklich eingesetzt werden. Bei besonders starker Beanspruchung empfiehlt sich vorerst eine Grundierung mit Metaflux Zinkspray.

► Siegfried AG, Verkauf Industrie, CH-4800 Zofingen, Tel.: (062) 50 11 11.

Leserdienst 79



Nelson Stadler AG
Haus Bossard
Steinhauserstrasse 70
CH-6300 Zug

Telefon: 042-41 83 83
Telefax: 042-41 19 00
Telex: 865 197 nsag

Leserdienst Nr. 41

IR Spektroskopie im Mikrobereich

mit der IFS-Serie
von Bruker



Messprobleme? Wir von der Spectrospin
sind für Sie da!

SPECTROSPIN AG
Industriestr. 26
8117 Fällanden

Leserdienst Nr. 43



assa an asse:

Wir sind nicht die Grössten.

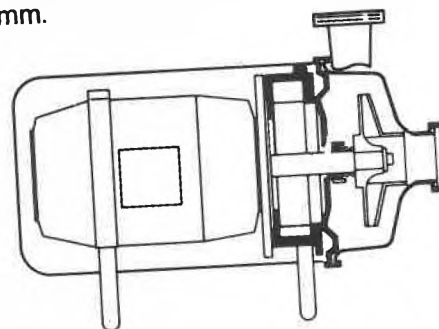
Weil aber im Inseratengeschäft nicht Grösse, sondern persönliche Leistung zählt, engagieren sich unsere fachlich versierten Mitarbeiter erstrangig.

ASSA Schweizer Annoncen AG, 4001 Basel, Tel. 061/23 66 06

Leserdienst Nr. 42

Sicherheit durch geprüfte Rein-Technik

Neu bei Hilge: Pumpen der Rein-Technik-Klasse. Auf den ersten Blick bekannte Pumpen und doch etwas anderes: Nämlich Pumpen für höchste Anforderung der Reinigbarkeit und Sterilisierbarkeit, konstruiert für die Sicherheitsanforderungen steriler Verfahrenstechniken und geprüft in allen Details. Die Pumpen mit der überlegenen Materialoberfläche mit einer Rauhtiefe von nur 0,001 mm.



HILGE-PUMPEN AG
Hilgestrasse
CH-6247 Schötz/LU
Telefon 0 45-712121
Telex 86 83 58 hipa ch



Leserdienst Nr. 44

85.16

Standbesprechung: WISAG

Durch die Aufnahme der Produkte von KDG Instruments, KDG Flowmeter England sowie KDG Houdec France sind wir in der Lage, eine ganze Palette von Neuheiten aus unserem Verkaufsprogramm zu präsentieren.

Das KDG-Programm umfasst:

- Turbinen-Durchflussmesser/Zähler/Peltonrad für Flüssigkeiten und Gase auch im tiefsten Temperaturbereich in der Wasser/Abwasser-, Chemie- und Petrochemie, Drücke bis 320 bar und Leistungen von 1.6 L/h bis 9220 m³/h.

- Niveau-/Inhaltsmessung für die vielfältigsten Anwendungen werden hier die verschiedensten Systeme angeboten. Nebst elektronischen Inhaltsmess-Systemen mit Druckkapsel und integriertem LVDT sind auch Schwimmer-Niveau-Schalter für horizontalen und vertikalen Einbau zu sehen.

- Durchfluss-Überwachungs-Monitor Computer-gesteuert für den Anschluss von z. B. Turbinen-Durchflussmessern. An einer Modellanlage kann das Gerät mit seinen vielseitigen Möglichkeiten für regelungstechnische Anwendungen vorgeführt werden. Ein ähnlicher Monitor steht für Inhaltsmeßsysteme zur Verfügung.

- Durchflusswächter insbesondere sei auf die Durchflusswächter der Serien 1020, 1020 I, 1200 und 1220 sowie der Serie 311 hingewiesen. Mit diesen Geräten können Wasserkreisläufe, Schmierkreisläufe usw. überwacht werden.

Nebst diesen Neuigkeiten wird im weiteren gezeigt:

- Durchflussanzeiger und Durchflussmesser Schon seit einiger Zeit hat die WISAG die Durchflussanzeiger der Serie 1198 im Programm.

Aus dem bekannten Durchflussmesser-Programm nach dem Schwebekörper-Prinzip wird demonstriert, wie auch in kleinste Messgeräte fremdlichtgeschützte Infrarotfotzellen eingebaut werden können. Diese Anlagen dienen zum Überwachen von Durchflussmengen für Flüssigkeiten und Gase.

- Heraeus-Wittmann-Industriebeheizung Hier werden die verschiedensten Möglichkeiten der Beheizung von Rohrleitungen, Behältern mit Heizbändern und Heizkabeln gezeigt.

Ebenso werden beheizte Schläuche vorgestellt, für Anwendungen in der Gasanalyse, Schäumtechnik, Hotmelt-Bereich.

Erstmals erfolgt die Präsentation eines abschneidbaren Heizschlauches.

Digitel Electronic, Hegnau

Bereits seit vielen Jahren sind die Staubprobensammler von Digitel im nationalen Beobachtungsnetz für Luftfremdstoffe, kurz NABEL genannt, im Einsatz. Die Geräte wurden im Lauf der Zeit immer wieder dem neuesten Stand der Technik angepasst.

Heraeus-Quarzschmelze, Hanau

Aus den bekannten Heraeus-Quarzglasqualitäten werden optische Bauelemente wie Linsen, Prismen, Lichtleiter, Spiegel, Fenster etc. für höchste Ansprüche hergestellt. Quarzglas wird überall dort eingesetzt, wo chemische Beständigkeit, hohe Transmission im UV- und IR-Bereich oder Temperaturwechsel-Beständigkeit gefordert werden.

Heraeus-Quarzschmelze, Kleinostheim

Die Wickbold-Verbrennungsanlage VZ für das analytische Labor sowie das Umweltschutzlabor und den Aufschluss organischer Substanzen zur Bestimmung von Verunreinigungen (Auch Schwermetalle).

Mit den Heraeus-Quarzglas-Destillationsanlagen werden Wasserdestillate, die den höchsten Anforderungen entsprechen, hergestellt. Eine ganze Palette Geräte mit Leistungen von 0.4 bis 50/Std. sind lieferbar. Ebenfalls im Programm sind Quarzglas-Tauchheizer und Oberflächenverdampfer sowie Quarzglas-Schalen und Tiegel für das Laboratorium und die Fabrikation.

Phönix

zeigt zum ersten Mal in der Schweiz den opto-elektronischen Grenzwertgeber:

- mit der kegelförmigen Spitze wird er für die Niveauüberwachung von Flüssigkeiten verwendet;
- die patentierte U-Spitze erlaubt das Erfassen von Grenzschichten zwischen zwei verschiedenen Flüssigkeiten;
- das Gerät kann als einfaches Refraktometer Flüssigkeiten in der Verfahrenstechnik überwachen;

- für den Einsatz unter Ex-Bedingungen sind Geräte für die Zone 0 lieferbar. PTB-Bescheinigungen liegen vor.

NAF

zeigt die doppelt-exzentrische Absperrklappe *Torex*. Diese Klappe dichtet metallisch und sie kann mit einer Stopfbüchspackung aus Graphit bis 350°C eingesetzt werden.

► WISAG, Oerlikonerstrasse 88, CH-8057 Zürich, Tel.: (01) 311 40 40.

► **ilmac'87** Halle 331, Stand 333

Leserdienst 80

Standbesprechung: LKB-Instrument AG

Auf der ILMAC 87 in Basel präsentieren sich Pharmacia und LKB zum ersten Mal gemeinsam mit einem Ausstellungsstand auf über 100 m² Fläche.

In den vier Zentren:

- Chromatographie
- Elektrophorese
- Molekularbiologie
- Prozess-Chromatographie

haben wir unsere Produkte übersichtlich zusammengestellt. Für detaillierte Auskünfte stehen unsere Fachberater gerne zur Verfügung.

Besonders möchten wir auf folgende neue Produkte hinweisen:

- BioPilot System: zur Verfahrensentwicklung und Produktion in kleinem Maßstab;
- Biolynx: automatischer Peptidsyntheser;
- BetaPlate: Liquid Szintillationszählung auf Filterpapier;
- FPLC + PhastSystem: zur automatisierten Reinigung und Charakterisierung von Biomolekülen.

► LKB-Instrument AG, Luzernerstrasse 147, Postfach, CH-6014 Littau, Tel.: (041) 57 44 57.

► **ilmac'87** Halle 321, Stand 461

Leserdienst 81

Standbesprechung: Bibus AG

Das Programm der Gruppe Verfahrenstechnik umfasst folgende Hauptgruppen:

- Trockenentstaubung
- Fest-Flüssig-Filtration
- Durchflussmessung
- Durchflussregelung
- Pumpen
- Druckluftmotoren

Trockenentstaubung

Eine grosse Anzahl an Staubfilterelementen von PUROLATOR stehen in den verschiedensten Materialien und Bauformen zur Auswahl; die sternförmig gefalteten Filterelemente können auch auf speziellen Kundenwunsch gefertigt werden. Staubfilterelemente bekommen durch die gesetzlichen Vorschriften der Luftreinhalteverordnung immer mehr Bedeutung. PUROLATOR liefert nur Elemente aus geprüften und den Vorschriften entsprechenden Materialien. Zur Abreinigung dieses Produktbereichs wird die Abreinigung mit dem Rotationsluftdüsen-System gezeigt, welches sich durch besonders gutes und schonendes Abreinen der Filterelemente auszeichnet.

Fest-Flüssig-Filtration

Die seit Jahren bewährten PUROLATOR Kantenspaltfilter, die eine Flüssigkeit durch einen definierten Spalt filtern, sind in vielen Anwendungen – von Zahnpasta bis chemischen Suspensionen, von Abwasser bis Pasten – weltweit im Einsatz. Besonders geschätzt wird von den Anwendern, dass die Abreinigung des Elementes sowie der Ablass des Konzentrates ohne Betriebsunterbruch möglich sind. Für die mechanische Filtration mit Kantenspaltfiltern können Feinheiten ab 30 µm gewählt werden.

Für Mikrofiltration zur Klärfiltration bietet PUROLATOR das neue QMF-System mit rückspülbaren Rohrmembranen an.

Durchflussmessung

In diesem Bereich bieten die Lieferwerke PLATON und ICC ein breites Programm von verschiedenen Geräten: vom einfachen Schwebekörper über Ultraschall

bis hin zu elektronischen Mess-Systemen. Besonders erwähnenswert sind im Bereich Schwebekörpergeräte die breite Palette von geeichten Messgläsern von PLATON für Wasser, Luft und viele Sondergase. Diese Messgläser können ohne Demontage des Gerätes aus der Leitung ausgewechselt werden.

Als Neuheit präsentiert ICC ein Ultraschalldurchflussmessgerät für die schnelle und mobile Messwertfassung von Flüssigkeiten.

Durchflussregelung

Im Bereich Durchflussregelventile für Wasser, Dampf und Luft stellt PLATON dem Anwender ein Gerät mit interessanten Applikationsmöglichkeiten vor. Fest eingestellte oder einstellbare Ventile bis NW 250 garantieren auch bei schwankendem Vordruck gleichmässige Durchflussraten.

Pumpen

Die bekannten WILDEN-Druckluftmembran-Pumpen haben sich weltweit in hartem Einsatz bewährt. Fördermengen bis zu 52 m³/h sind in 5 Baugrößen lieferbar. Mit ihrem einfachen Druckluftantrieb sind die Pumpen überlastsicher und genau regulierbar. Ex-Schutz bietet kein Problem. Neu werden alle Pumpen auch mit ölfreier Luft betrieben.

Erwähnenswerte Neuigkeiten in diesem Sektor:

- Pumpen aus Edelstahl poliert und aus Kunststoff mit coatierten Metallteilen;
- Pumpen mit gesplitteten Ansaug- und Förderleitungen, d. h. mit je zwei Ansaug- und Förderanschlüssen.

► Bibus AG, Geissacher 8, CH-8126 Zumikon, Tel.: (01) 9189511.

► **ilmac'87** Halle 311, Stand 801

Leserdienst 82

Standbesprechung: Neues und Bewährtes bei Hewlett-Packard

Das Mosaik der analytischen Geräte und Applikationen wird immer vollständiger. Die bewährten Systeme wie Chromatographie, Spektroskopie und deren Datenverarbeitung werden kontinuierlich mit immer neuen «Steinchen» ergänzt und lassen das zusammenhängende Bild einer gesamtheitlichen Analytik sichtbar werden. Durch konsequenten Ausbau der Geräte und deren Kommunikation sowie schlüsselfertiger Applikationen kann Hewlett-Packard an der diesjährigen ILMAC ein umfassendes Spektrum moderner Analysensysteme vorstellen.

AminoQuant ist ein massgeschneidertes Produkt zur automatischen Analyse von 16 primären und sekundären Aminosäuren. Die Analyse basiert auf dem bewährten HPLC 1090M, dessen automatisches Einspritzsystem die notwendigen Reaktionen in einem beheizten Reaktor selbstständig durchführt.

Die *GC/FTIR/MSD-Kombination* erlaubt erstmals die Auswertung von Retentionszeit, Infrarot- und Massenspektren aus nur einer GC-Einspritzung. Die sich ergänzenden Spektroskopie-Methoden ergeben eine bisher unerreichte Sicherheit bei der Identifikation unbekannter Substanzen.

Mit dem *Flammenphotometrischen Detektor* (FPD) wird der bisher erfolgreichste Gaschromatograph HP 5890A noch universeller. Damit kann das bereits über 10000mal verkaufte Gerät in der Rückstandsanalytik nun auch zum Nachweis von schwefel- und phosphorhaltigen Komponenten eingesetzt werden.

Leistungsfähige *Workstations* und *Labordaten-Management-Systeme* gewinnen in modernen analytischen Laboratorien immer grössere Bedeutung. Hewlett-Packard zeigt, wie durch intelligente Netzwerke und standardisierte Schnittstellen die Kommunikation zwischen Analysengeräten und übergeordneten Rechnern immer einfacher wird.

Eine Vielzahl von Weiterentwicklungen bestehender Geräte wie rechengesteuerter Fluoreszenzdetektor, UV/VIS-Spektrenbibliothek, neue Rechner und Software-Pakete sowie Neuentwicklungen der «Bioscience Instruments Operation» (vormals HP GENECHM) versprechen dem Besucher ein eindruckreiches Mosaik modernster Analytik.

► Hewlett-Packard (Schweiz) AG, Abteilung Analytik, CH-8967 Widen, Tel.: (057) 31 21 11.

► **ilmac'87** Halle 331, Stand 465

Leserdienst 83

Erleben Sie bei uns
«Eine Reise in
die Welt der Gase»
an der **ilmac'87**

20.-23. Oktober 1987
Halle: 321, Stand: 471

SAG Schweisstechnik AG, Dällikon
Gase + Kälte Schweißen + Schneiden



Leserdienst Nr. 45

NEU

**BROOKFIELD
DIGITAL-
Viskosimeter**

Modell DV-II

- wahlweise kontinuierliche Ablesung von Drehmoment, Schubspannung oder Viskosität
- 0-10mV/0-1V Ausgang-Signalkabel
- sämtliche BROOKFIELD-Meßsysteme verwendbar
- alle Resultate über serielle Schnittstelle (RSC 232) ablesbar



ilmac'87

Halle 331, Stand 281

Verlangen Sie technische
Unterlagen bei:

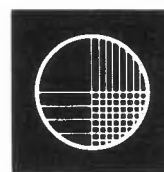
Hunter & Caprez

Magnolienstrasse 3, 8008 Zürich,
Telefon: 01/47 62 17, Telefax: 01/47 15 40.

Leserdienst Nr. 46

Lagertanks 	Transporttanks 	Raumspartanks
Chemikaliertanks 	Standen 	Mehrzwecktanks
Alles aus Kunststoff 		<i>Bitte verlangen Sie unsere ausführliche Dokumentation. Wir bieten auch für Sie die Lösung.</i> Faser-Plast AG 9532 Rickenbach / Wil SG (073) 23 21 44

Leserdienst Nr. 47



URSCHEL

LABORATORIES INCORPORATED

Valparaiso, Indiana 46383 U.S.A.

Telephone: 219/464-4811

Telex: 258 337

**Designers and manufactures of
precision size reduction equipment.**

Was ist eine COMITROL®?

Ist es eine Mühle?

Ist es ein Homogenisator?

Ist es eine Dispergiermaschine?



**Es ist ein System mit mehr als 1000 Möglichkeiten,
womit Sie OHNE immer wieder neue Einstellungen,
machen zu müssen Ihr Produkt in immer gleichbleiben-
der Qualität produzieren und reproduzieren können.**



ten PAS+Co.
Industrial Consultants

Vogelbuckstrasse 9, 8307 Effretikon ZH
Telefon: (052) 32 17 38 Telex: 896302

GENERALVERTRETUNG: SCHWEIZ / OESTERREICH

ilmac Basel 20.-23.10.87 Halle/Stand Nr. 300/743

Leserdienst Nr. 48

Standbesprechung: Supelco SA

Vorgestellt werden einige interessante Chromatographie-Neuheiten wie zum Beispiel:

- zwei absolut neue Kapillarsäulen (NUKOL™ für freie Carbonsäuren und SP-2380™ für FAME's);
- der Visidry™ Trocknungsaufsatz für die Festphasenextraktion;
- das Injektor- und Detektor-Umbaukit für die Installation von WIDE BORE-Kapillarsäulen;
- Produkte für thermische Desorption von GC-Proben;
- ein System für effiziente Trägergasreinigung;
- BIOCRYL™ Bioprozess-Additive;
- SUPELCOGEL™ HPLC-Säulen auf Harzbasis;
- handliche Werkzeuge, um den Umgang mit Säulen zu erleichtern, und eine Vielzahl wertvoller technischer Publikationen wie Analysemethoden, «trouble shooting guides GC and HPLC» etc.

Zudem sind Applikationschemiker anwesend, um spezielle Fragen bezüglich HPLC und GC zu beantworten (Deutsch, Französisch oder Englisch).

► Supelco SA, 2 Ch. du Lavasson 2, CH-1196 Gland, Tel.: (022) 64 35 64.

ilmac'87 Halle 331, Stand 643

Leserdienst 84

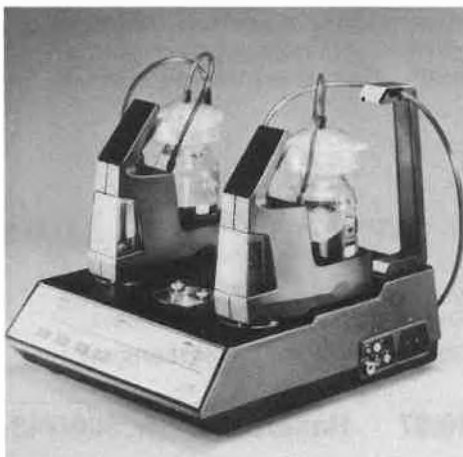
Die neue Büretten-Generation

Mit einer einzigen Bürette können jetzt Titrationsanwender bis zu drei betriebsbereite Titranten oder Hilfslösungen bearbeiten. Die neuen Büretten von Radiometer übernehmen die Flüssigkeitsdosierungen sowohl bei der Titration als auch bei der Zugabe eines vordefinierten Volumens. Die einfachste Ausführung enthält einen mikrocomputer-gesteuerten Schrittmotor, die höchste Ausbaustufe drei Motoren für drei Titranten oder Hilfslösungen und zwei Elektrodeneingänge zum gleichzeitigen Anschluss von zwei Messketten. Mit diesen Büretten können vier Schnellwechseleinheiten in den Grössen 1, 5, 10 oder 25 mL verwendet werden. Sie weisen eine Titrant-Volumen-Auflösung von 0.1 µL auf, da der Motor mit 20000 Schritten für vollen Hub den Bürettenkolben antreibt. Die robuste Konstruktion mit sicherer Bürettenbefestigung gewährleistet eine dauerhaft hohe Reproduzierbarkeit. Das Gehäuse ist spritzwassergeschützt. Die Hähne bestehen aus Teflon/Perfluorelastomeren (benötigen keinerlei Schmiermittel), die Zylinder aus Borsilicatgläsern und die Bürettenkolben aus Teflon. Diese Materialien weisen eine hervorragende chemische Resistenz auf und gewährleisten Präzision über Jahre. Die neuen Büretten der 90er Serien können manuell oder über Computer betrieben werden. In Verbindung mit dem Video-Titrator VIT90 von Radiometer erfolgt der Titrant/Lösungs- und Elektrodenwechsel elektronisch-automatisch nach Anwenderprogrammierung.

► IG Instrumenten-Gesellschaft AG, Räfelfstrasse 32, CH-8045 Zürich, Tel.: (01) 461 33 11.

ilmac'87 Halle 331, Stand 435 und 441

Leserdienst 85



Standbesprechung: KNF-Neuberger (Schweiz) AG, Vakuum- und Drucklufttechnik

KNF präsentiert viele Pumpenneuheiten. Besonders herausragend sind die gegen aggressive Gase und Flüssigkeiten resistenten Membranpumpen.

Umweltgerechte PTFE-Laborvakuumpumpen mit Vakuumregulierung sind wirtschaftlich und erst noch eine kostengünstige Alternative zu Edelstahl- und Wasserstrahlpumpen.

Membranpumpen eignen sich besonders auch für den Gasmessbereich. Der völlig öl- und fettfreie Verdichtungsraum garantiert eine analysenreine Gasförde-

rung. Selbst Gase mit Temperaturen bis zu 240°C fördern die temperaturfesten und beheizten Membranpumpen problemlos. Diese Pumpenreihe wurde technisch verbessert und marktgerecht erweitert.

Problem- und bedarfsgerechte Vakuumpumpen, Kompressoren und Flüssigkeitspumpen für Medizin und Forschung ergänzen die umfangreichen und technisch hochstehenden KNF-Pumpensysteme.

► KNF-Neuberger (Schweiz) AG, Vakuum- und Drucklufttechnik, Lohstrasse 22, CH-8362 Balzerswil, Tel.: (073) 43 14 85.

ilmac'87 Halle 302, Stand 421

Leserdienst 86

AVIA

Wir sind ein zur AVIA-Gruppe gehörendes, mittelgrosses Unternehmen, welches in der Sparte Tankstellen, Mineralölhandel sowie im Bereich der bituminösen Baustoffe tätig ist.

Unser Laborteam ist betraut mit

- Produktionskontrollen bituminöser Bindemittel und Spezialprodukten
- Produktionskontrollen von bit. Mischgut für unsere Abnehmer (Kundendienst)
- Entwicklung und Einführung neuer Produkte, Bauverfahren und chemisch-technischer Produktionsprozesse
- Direkte Beratungen von Kunden und Bauherrschaften sowie auch interner und externer Mitarbeiter.

Infolge baldiger Pensionierung unseres Laborleiters suchen wir einen

Chemiker UNI, ETH oder HTL

Sind Sie interessiert, sich in das interessante Gebiet des Strassenbaus und der Abdichtungstechnik praxisorientiert einzuarbeiten, oder verfügen Sie gar darin bereits über Erfahrung?

Macht es Ihnen Freude, Ihre Kenntnisse, Erkenntnisse umgehend in der Praxis anzuwenden (und zwar in recht grossem Stil ?).

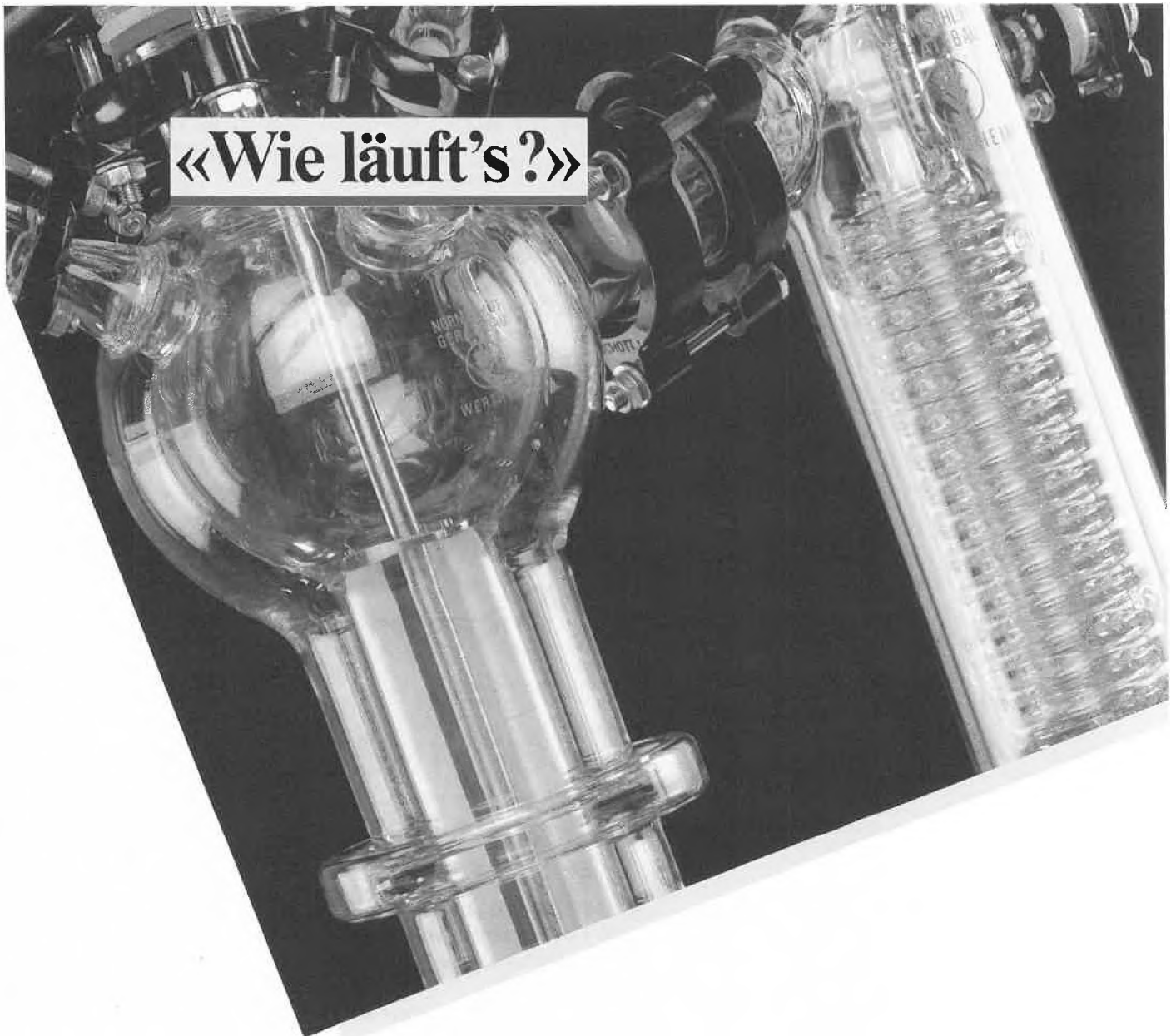
Sind Ihnen zudem sowohl ökologische wie auch ökonomische Überlegungen nicht fremd, so möchten wir mit Ihnen unbedingt in Kontakt treten.

Senden Sie uns bitte die üblichen Unterlagen - oder rufen Sie uns vorerst einmal an. (Tel.: 061/65 10 55 int. 29/30).

GRISARD

G. Grisard AG
Hochbergerstrasse 50

Postfach 4016 Basel



«Wie läuft's?»



Diese beiläufige Frage ist selten so ernst gemeint, wie wenn wir sie stellen: Schliesslich zählen Destillations- wie Extraktionsanlagen zu unseren Spezialitäten. Von der Beratung über die Planung und Montage bis hin zur Inbetriebnahme samt Prüfung und Hotline.

Ein heisser Draht also, der Ihnen für alle Fragen im Zusammenhang mit der Anlage zur Verfügung steht. – Kommt dazu, dass unser Normschliff-Angebot zum qualitativ Besten gehört, was es gibt. Worauf unsere

NWG-Spezialisten mit Recht stolz sind. Wie übrigens auch wir: auf die NWG-Alleinvertretung für die Schweiz.

Müller+Krempel kennt das Labor und damit auch den wirtschaftlichen Labor-Mix. Deshalb ist die Beratung so anwendungsorientiert wie bedürfnisgerecht, die Lieferbereitschaft so hoch wie die Beschaffungssicherheit. Und hinter allem steht ein leistungsfähiger Technischer Kundendienst, der schnell handelt. Jederzeit.

MÜLLER + KREMPEL AG BÜLACH

8180 Bülach
Schützenmattstrasse
Telefon 01-863 35 10

1162 St-Prex
Rue de la Verrerie
Téléphone 021-806 22 41

Standbesprechung: ALFA Ingenieurbüro AG

An der ILMAC 87 wird ALFA die Bereiche *Maschinen*, *Armaturen* und ein Teilgebiet *Wärmetechnik* präsentieren.

Neuheiten Industrie-Armaturen

Erstmals in der Schweiz an einer Messe zu sehen: die *Keystone K-Lok Hochleistungs-klappe*, eine dichtschiessende Absperrklappe für höhere Druck- und Temperatur-Bereiche. Ebenfalls neu: die dichtschiessende PTFE-ausgekleidete Absperrklappe für den Einsatz bei aggressiven Medien, *Keystone Figur 24*.

Die *Thies-Hochleistungs-Sicherheitsventile* für die Einsatzgebiete: Heizungen, Dampfkesselanlagen, Flüssigkeiten und Fernwärmeversorgungsanlagen werden in der Schweiz neu von ALFA vertreten.

Neuheiten Maschinen

Als Weltneuheit wird der *Labor-Planetenmischer Planimax Sam* angeboten. Dieser Labor-Chargenmischer wurde entwickelt für mittel- und hochviskose Produkte, welche während dem Mischprogramm evakuiert werden müssen (Ansätze nicht grösser als 1 Liter). Die zu verwendenden Mischbehälter sind normale Eurogenormte Labor-Einwegblechdosens mit einem Inhalt von 950 cm³. Die Maschine ist ausgerüstet für den Betrieb unter Vakuum; die Drehzahl der Mischwerkzeuge ist stufenlos regelbar, und zusätzlich kann wahlweise ein Heiz/Kühlmantel zum Temperieren des Mischmediums mitgeliefert werden.

Der *Molteni Labor-Planeten/Dissolver* ist geeignet für den Einsatz von mittel- und hochviskosen Produkten, welche nebst dem Misch- und auch einen Dispergiervorgang benötigen. Diese Laborgrösse folgt der eigentlichen Produktionsmaschine, welche bis zu 1500 Liter im Einsatz stehen. Der *Planeten/Dissolver*, Typ PH/D.5 s.v., ist ausgerüstet mit einem 5-Liter-Mischbehälter, einer Flügelknetwelle und einem Dissolver sowie Abstreifer. Die Werkzeuge werden über ein Planetengetriebe angetrieben und einzeln von den Antrieben angesteuert, so dass eine *unabhängige, stufenlose Drehzahlverstellung* der einzelnen Mischorgane möglich ist.

Die *«Intelligente Pumpe»*, eine *Fristam Kavitationspumpensteuerung*. Die hauptsächlichlichen Vorteile dieser neu entwickelten Steuerung sind: bessere Produktqualität durch schonende Förderung, geringere Energiekosten, umweltfreundlicheres Lärmverhalten, grössere Betriebssicherheit und geringerer Verschleiss. Diese Steuerung wird angeboten zusammen mit den Kreiselpumpen und Kapselpumpen.

Fass-Restentleerung. Lutz hat ein Pumpwerk entwickelt, um 200-Liter-Fässer bis auf eine Restmenge unter 0.2 Liter zu entleeren. Diese Neuentwicklung besticht durch ihre einfache Handhabung sowie ein sehr gutes Kosten/Nutzen-Verhältnis.

Neu im ALFA-Verkaufsprogramm

Rostfreie CSF Exzenterschneckenpumpen, geeignet für den Einsatz in der Lebensmittel- und Chemischen Industrie. Die Pumpen sind erhältlich in verschiedenen Ausführungen, auch als Rachenpumpen, geeignet für den Einsatz mit Produkten unterschiedlicher Viskosität und für einen Förderdruck bis max. 22 bar.

Magnetgetriebene dichtungslose March-may-Pumpen, geeignet für den Einsatz zur Förderung von aggressiven Chemikalien und Lösungsmitteln. Die Pumpen arbeiten absolut dichtungsfrei, und die Fördermedien sind im Pumpengehäuse vollkommen isoliert, kommen mit dem Antrieb nicht in Berührung. Diese magnetgetriebenen Kreiselpumpen werden in diversen Ausführungen und Grössen angeboten.

Das weitere Ausstellungsprogramm

umfasst neben den Messeneinheiten das umfassende Lieferprogramm der ALFA-Armaturen mit *Keystone-Klappen*, *Keystone-Armaturen*, *Mécafrance-Kugelhähnen*, *Atomac-Kugelhähnen*, *Stellungsregler* und Beispiele von automatisierten Armaturen.

ALFA-Maschinen zeigt aus dem umfassenden Verkaufsprogramm die *Stelzer-Rührer*, *Fristam-Kolben- und Kreiselpumpen*, die *Molteni-Mischer* und die *Erichsen-Prüfgeräte*.

► ALFA-Ingenieurbüro AG, Weidenweg 12, CH-4310 Rheinfelden, Tel. (061) 87 65 25.

ilmac'87 Halle 301, Stand 327

Standbesprechung: ANAG – A. Nussbaumer AG

ANAG-MASTR-Pumpe

Diese Pumpe eignet sich bestens für die Förderung von Schmutzwasser, Fäkalien, Öl oder Chemikalien sowie für die dosierte Beigabe von Produkten in chemischen Prozessen. Das Gerät kann als komplettes Aggregat mit Elektro- oder Verbrennungsmotor geliefert werden. Es können Förderleistungen bis zu 30000 L/h erreicht werden.

Einige Merkmale:

- Das zu fördernde Material kommt mit der eigentlichen Pumpe nicht in Berührung;
- aggressive Flüssigkeiten sowie zähflüssige Stoffe können problemlos gefördert werden;
- trockenlaufsic her und selbstansaugend bis zu 9 m Höhe;
- schnelle und zerstörungsfreie Förderung.

Forberg-Mischer

Ein neues Mischsystem für pulver- oder granulatförmige Feststoffe, das auch die Beimengung von feuchten Produkten und sogar von Flüssigkeiten ohne Produktverklumpungen erlaubt. Dieser Mischer arbeitet mit kleinen Umfangsgeschwindigkeiten. Das zweiachsige System mit gegenläufiger Flügelbewegung bewirkt einen geradlinigen und zugleich einen schräg zur Transportrichtung stattfindenden intensiven Austausch von Teilchen. Dabei stellt sich zwischen den Flügeln im Produkt ein fluidisierter Zustand ein, so dass nach kurzen Mischzeiten von 5 bis 40 Sekunden bereits eine hohe Mischgüte erreicht wird. Der produktschonende Mischer, der kontinuierlich betrieben werden kann, stellt sicher, dass auch während der Entleerung keine Entmischungsvorgänge stattfinden.

► ANAG – A. Nussbaumer AG, Bonnstrasse, CH-3186 Düringen, Tel.: (037) 43 26 26.

ilmac'87 Halle 301, Stand 245

Leserdienst 88

PHILIPS

Einem initiativen

Chemiker mit HPLC-Praxis

bietet sich in unserer Verkaufsabteilung Industrie und Forschung, im Bereich «Analytische Geräte», eine interessante Aufgabe.

Neben den fachlichen Qualifikationen ist die

Freude an der Kundenberatung

sowie die Bereitschaft, teilweise im Aussendienst tätig zu sein, wesentliche Voraussetzung, um die Verantwortung für unsere HPLC-Familie übernehmen zu können.

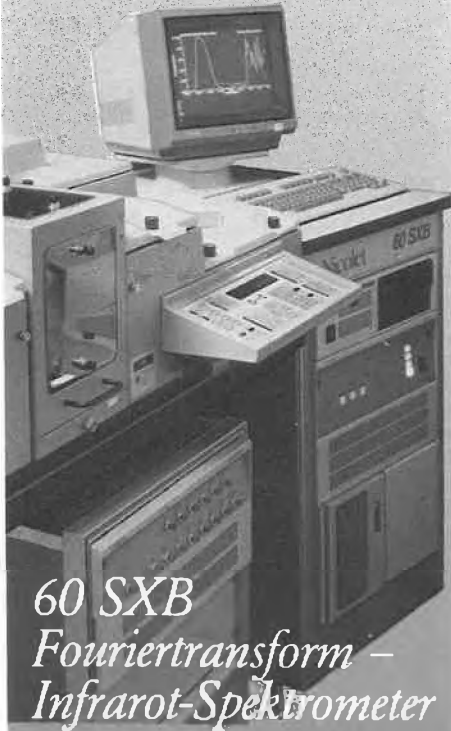
Sind Sie interessiert? Dann rufen Sie unsere Personalabteilung an. Gerne erteilen wir Ihnen weitere Auskünfte, oder schicken Sie uns Ihre Bewerbungsunterlagen.



Philips AG, Personalabteilung Hauptsitz,
Allmendstrasse 140, 8027 Zürich, Telefon 01/488 27 61

BM 87-410

NTE Nicolet
ANALYTIK



60 SXB
*Fouriertransform –
Infrarot-Spektrometer*

Der Maßstab in Systemleistung und Vielseitigkeit

- modulares optisches System für den Spektralbereich 5800–400 (225) cm^{-1} (mit automatischem Strahlteilerwechsler erweiterbar auf 25000–10 cm^{-1}) mit drei möglichen Strahlengängen
- bis zu 60 komplette IR-Spektren/sec.
- lasergesteuerte Positionierung des beweglichen Spiegels
- alle Funktionen rechnergesteuert
- Mikroprobenmeßplatz mit Strahldurchmesser > 500 μ
- vorbereitet für die schnelle GC-IR-Kopplung
- 1280 Superminicomputer mit 8farbigem Raster-Scan-Display, Keyboard, Floppy-Disk (1,2 MByte) und Winchesterdisk (36–227 MByte)
- einfachste Handhabung durch wechselbare Probenraummodule sowie Bedienung durch Experimentknöpfe
- umfassende Betriebssoftware mit Bibliotheks-Suchroutinen und Basic, Fortran und Pascal
- umfangreiche Datenbanken wie Nicolet-Aldrich, -Sigma, Hummel-Infrared-Standard usw.

NTE Nicolet

Tuggener Strasse 8
CH 8008 Zürich
Tel. 01/2 51 61 33

RF

**Überdurchschnittliche
Leistungen von
METTLER für Ihre
Produkte von morgen
sehen Sie bei uns an
der **ilmac'87** in der
Halle 331 am
Stand 531.**

Das METTLER Team heisst Sie persönlich vom
20. bis 23. Oktober 1987 in Basel herzlich willkommen!

Mettler Instrumente (Schweiz) AG
Waagen und analytische Instrumente
Greifenseestrasse 25 8604 Volketswil
01/945 16 16 Telex 828 844

METTLER

**SAG Schweisstechnik AG
an der ILMAC 87**

SAG, eine Tochtergesellschaft des Industriegasereherstellers Messer Griesheim, präsentiert sich mit Produkten, Verfahren und Dienstleistungen als kompetenter Gesprächspartner bezüglich Gase und Kälte. Jahrzehntelange Forschung und ständige Weiterentwicklung sichern den hohen Standard der Leistungen. Der Einsatz zukunftsweisender Technik eröffnet neue Perspektiven. Objektive und aufgabengerechte Beratung sorgt für kostengünstige Problemlösungen, Qualitätsprodukte und individueller Kundenservice machen moderne Technik wirtschaftlich.

► SAG Schweisstechnik AG, Gase + Kälte, Langwiesenstrasse 12, CH-8108 Dällikon, Tel.: (01) 844 27 11.

ilmac'87 Halle 471, Stand 321

Leserdienst 89

**Standbesprechung:
Nelson Analytical**

Erstmals in der Schweiz gezeigt:
TURBOCHROM – ein auf «Microsoft Windows» basierendes Chromatographie-Datensystem auf IBM PC oder kompatiblen Rechnern.
PC-INTEGRATOR – ein Soft-/Hardwarepaket, das aus jedem PC einen äusserst leistungsfähigen Zweikanal-Integrator macht.
ACCESS-CHROM – ein Multiuser/Multitasking Chromatographie-Datensystem auf DEC VAX/MICROVAX.
ACCESS-LIMS – ein «Labor-Informations-Management-System» auf DEC VAX/MICROVAX.
VERNETZUNG – Kommunikation zwischen diesen Systemen.

► Nelson Stadler AG, Landsgemeindeplatz 11, CH-6300 Zug, Tel.: (042) 22 22 27.

ilmac'87 Halle 331, Stand 665

Leserdienst 90

**Hermetisch dichte Pumpen
mit Magnetantrieb**

Pumpen ohne Wellendurchführung werden dort eingesetzt, wo keine Leckagen zulässig sind.

Die Kraftübertragung vom Motor erfolgt über eine Magnetkupplung mit Permanentmagneten. Zwischen dem pumpenseitigen Rotormagneten und dem motorseitigen Antriebsmagneten trennt ein Spalttopf von 0,75 bis 2,0 mm Materialstärke aus Edelstahl die Atmosphäre von dem zu fördernden Medium hermetisch ab. Die Pumpe dreht synchron mit der Motorendrehzahl schlupffrei. Eine grösstmögliche Betriebssicherheit wird mit diesem System gegenüber unserer Umwelt garantiert.

Zusätzlich können diese Pumpen mit Temperaturfühler überwacht werden, indem die Spalttopfemperatur direkt oder das Medium im Spalttopfraum gemessen werden.

Eine sehr lange Lebensdauer wird durch die in geeigneter Bauweise eingesetzten Siliciumcarbid-Gleitlager erfüllt. Folgende Pumpensysteme (Maximaldaten) sind lieferbar:

	Fördermenge [m ³ /h]	Förderdruck [m FLS]	Temperatur [°C]
Chemienormpumpen nach DIN 24256	260	140	390
Seitenkanalpumpen PN 40	30	300	200
Peripheralradpumpen	6	70	300
Zahnradpumpen	2.7	100	300

Als Gehäusewerkstoffe werden hauptsächlich Sphäroguss, Edelstahl, Sonderlegierungen oder Hastelloy verwendet.

► SAWA Pumpentechnik AG, Oberdorf, CH-9205 Waldkirch, Tel.: (071) 98 12 55.

ilmac'87 Halle 301, Stand 247

Leserdienst 91

**Standbesprechung:
Eckardt, Mess- und Regeltechnik**

Eckardt-Prozessleitsystem PLS 80

Folgende Systemerweiterungen werden vorgestellt:
– Zähl- und Dosiermodul;
– Dreipunkt-Schrittregler;
– EMIS, das «Eckardt-Management-Informationssystem», nun als Softwarepaket auch auf dem PC realisiert;
– Schnittstellen zu übergeordneten Rechnern und SPS.

Elektro-pneumatischer Stellungsregler SRI-986

Eine Weiterentwicklung des seit vielen Jahren bewährten Eckardt-Stellungsreglers. Die Kompaktbauweise mit den Attributen «kleiner, leichter und universell einsetzbar» sind die hervorstechenden Eigenschaften.

Erwähnenswert sind ebenfalls der geringere Luftverbrauch, die kleine Bürde und Hysterese.

Das bewährte Baukastensystem mit den bekannten pneumatischen Elementen, induktiven Grenzwertgebern etc. ist konzeptionell nicht geändert worden.

Sensoren

Auch in der Verfahrenstechnik zeichnet sich der Trend zur Datenerfassung mittels Sensoren ab. Diese Sensoren in Metallfilm-Dünnschichttechnik für Druck, Absolutdruck, Differenzdruck und Füllstand werden an Multiplexer oder DMS 178 angeschlossen.

Keine Elektronik vor Ort heisst geringer Temperaturfehler, bessere Langzeitstabilität, preisgünstiger.

► Eckardt AG, Mess- und Regeltechnik, Grubenstrasse 56, CH-8045 Zürich, Tel.: (01) 461 36 60.

ilmac'87 Halle 311, Stand 425

Leserdienst 92

Die automatisierte Mehrfach-Entwicklung von Dünnschicht-Chromatogrammen eröffnet der instrumentellen Dünnschicht-Chromatographie neue Dimensionen in Trennleistung und Anwendung.

AMD

Ein hochaktuelles Beispiel aus der Umweltanalytik:

- Quantitative Analyse von Pestiziden in Trink- und Brauchwasser
- ohne chemische Derivatisierung
- Identifizierung der Pestizide durch voll-automatische Wellenlängenmessung
- Bestimmungsgrenzen bei 50 ng/L Brauchwasser

Verlangen Sie die Applikationsschrift A-28.1!

CAMAG weltweit führend in der instrumentellen Dünnschicht-Chromatographie

CAMAG · Sonnenmattstr. 11 · CH-4132 Muttenz · Tel. (061) 61 34 34

ILMAC Basel Halle 321, Stand 345
Leserdienst Nr. 54

Effektvolle Pumpensysteme für:

- Labor
- Medizin
- Forschung

ND 100 KT.18 tragbar
Förderleistung 0,5–11/min. regelbar

ND 300 KT.18 tragbar
Förderleistung 1–31/min. regelbar

Regelbare Membran-Flüssigkeits-Pumpen

Punkt für Punkt spricht für KNF-Pumpen

- Regelbar
- Universell verträglich bei aggressiven Medien
- Selbstansaugend
- Trockenlaufsicher
- Unempfindlich gegen Kavitation
- Jede beliebige Einbaulage

ilmac'87 Halle 302 Stand 421

KNF NEUBERGER
KNF Neuberger (Schweiz) AG
CH-8362 Balterswil
☎ 07343 / 14 85
Telex 88 32 57

Leserdienst Nr. 55

EDITORIAL

Die *Schweizerische Gesellschaft für Analytische und Angewandte Chemie* (SGAAC) ist die älteste der schweizerischen wissenschaftlichen chemischen Gesellschaften. Sie wurde im Jahre 1887 als *Verein Schweizerischer Analytischer Chemiker* gegründet und stellte sich die noch heute gültige Aufgabe, spezielle Aspekte der analytischen und angewandten Chemie zu fördern. Von Anbeginn der Tätigkeit waren die Lebensmittelchemie, später auch die Agrikulturchemie und verwandte Gebiete von besonderer Bedeutung. Ein weiteres Anliegen war seit jeher die Besprechung der Massnahmen auf dem Gebiete der Lebensmittelkontrolle.

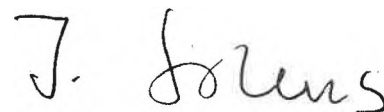
Im Interessenbereich der Gesellschaft nimmt die analytische Chemie eine zentrale Stellung ein. Die grossen Fortschritte der analytischen Methodik in den letzten Jahren haben eine Entwicklung in Schwung gebracht, bei der immer umfassendere Stoffsysteme und deren Problematik zu meistern sind. Die faszinierende Aufgabe ist dabei die Arbeit mit einer Matrix, welche selbst eine Vielzahl relevanter Stoffe enthält, deren Bedeutung chemische, physiologische, toxikologische und gar sinnesphysiologische – sensorische – Aspekte umfassen kann. Dadurch führen die Obliegenheiten über eine eigentliche analytische Fragestellung hinaus. Tatsächlich sind auch ganz verschiedene Fachrichtungen unter den Mitgliedern der SGAAC vertreten.

Vielfach weist die Problematik der behandelten wissenschaftlichen Thematik auf die Struktur und Funktion einer grösseren biologisch wirksamen interdisziplinären Einheit hin.

Anlässlich des Jubiläums ihres 100jährigen Bestehens wollte die Gesellschaft in einem Symposium dieser Vielfältigkeit Ausdruck geben. Es ist dies ein Versuch, die Bestrebungen und Tätigkeiten der SGAAC in einem grösseren Zusammenhang zu sehen. Unter dem Titel «Biosphäre und Mensch: Neue Erkenntnisse am Beispiel Stickstoff» sollen ausgewählte Beispiele aus den Bereichen Luft, Boden, Pflanze und Mensch in einer Zusammenschau gegenübergestellt werden.

Als Biosphäre mag das grosse System der auf der Erde lebenden Organismen bezeichnet werden, die als Einheit in Wechselwirkung mit der physikalischen Umwelt stehen. Der Begriff reicht somit von der chemischen Reaktion einzelner Verbindungen über Stoffkreisläufe und die damit einhergehenden Energieflüsse bis hin zu verhaltensbiologischen Mustern. Aus diesem System sollen am Beispiel des Elements Stickstoff und seiner verschiedenen Formen des Vorkommens neuere Erkenntnisse und Zusammenhänge herausgegriffen und verdeutlicht werden. Warum wurde Stickstoff als Beispiel gewählt? Der Stickstoff befindet sich in der Biosphäre in charakteristischer Weise im Kreislauf zwischen Umwelt und Organismen – ein Beispiel eines sehr komplexen Elementkreislaufes. Für den gesamten, chemisch relevanten Stickstoff ist die Atmosphäre mit über 99% das grosse Reservoir. In der organischen Substanz und in Lebewesen gebunden ist nur ein sehr kleiner, aber äusserst wichtiger Teil. Der Mensch greift an mehreren Stellen und mit unterschiedlichen Massnahmen von grosser Tragweite in diese Bereiche ein; die Betrachtungen reichen von Reaktionen des molekularen Stickstoffs (N_2) bis hin zu molekularbiologischen Aspekten.

Wir freuen uns, kompetente Referenten aus verschiedenen Fachrichtungen gefunden zu haben, die zu diesem Themenkreis Stellung nehmen. Der CHIMIA sind wir für den Abdruck der Referate in diesem Sonderheft (und einem folgenden Heft) dankbar.



(Jürg Solms,
Präsident der SGAAC)



Besser informiert. Schneller inseriert.

Leserdienst Nr. 17

ASSA TELEKONTAKT für Inserenten, die Wert auf eine schnelle Disposition ihrer Inserate legen und immer über die besten Angebote auf dem Anzeigenmarkt informiert sein wollen.

Eva Christine Sautter schliesst den Kontakt zwischen Ihnen als Inserent und dem von Ihnen gewünschten Medium. Benutzen Sie den heissen Draht zu ihr, sie wird Ihnen gerne weiterhelfen.

Per Telefon 061/236 636

Per Telefax 061/236 628

Per Telex 962 919

ASSA Schweizer Annoncen AG, Basel

ASSA TELEKONTAKT, eine neue Dienstleistung der ASSA Basel. Sie trägt den neusten Entwicklungen und Trends der Telekommunikation Rechnung. Damit Sie davon profitieren können.

0 6 1.
2 3 6
6 3 6

assa
TELEKONTAKT

Der heisse Draht für Inserenten

Leitkommentar:

Strukturprobleme in der Schweizer Chemie?

Seit 1967 finden in Abständen von zwei Jahren «Meetings of the Presidents of the Chemical Societies» statt. Diese Veranstaltungen werden in Verbindung mit den «General Assemblies» der International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) organisiert, sind aber von letzterer grundsätzlich unabhängig. Von der Schweiz wird jeweils der Präsident des Comité Suisse de la Chimie (CSC) eingeladen. Das diesjährige Treffen fand vom 31. August bis 1. September 1987 auf Einladung der American Chemical Society in New Orleans statt. Über 30 Nationen waren durch die Präsidenten und in der Mehrzahl auch durch die Generalsekretäre ihrer Chemischen Gesellschaften vertreten.

In den Diskussionen kam deutlich zum Ausdruck, dass «die Chemie» heute weltweit mit mannigfaltigen Problemen konfrontiert ist. Die Probleme mögen von Land zu Land etwas verschieden zutage treten, ganz klar erscheint aber, dass die Chemie heute nicht mehr nur ein Eigenleben hat und ihre Probleme im eigenen Hause lösen muss, sondern dass vielmehr das Interface Gesellschaft/Chemie zu einem Hauptthema geworden ist.

Als Vertreter der Schweiz und als Vorsitzender einer Organisation, deren Aufgabe unter anderem darin besteht, Öffentlichkeitsarbeit zu leisten, muss man sich fragen, ob unsere Strukturen für die Bewältigung solcher heutigen Aufgaben optimale Voraussetzungen bilden. Leider muss diese Frage mit einem klaren NEIN beantwortet werden, und es ist auch festzustellen, dass wir im Vergleich zu anderen westlichen Industrienationen in dieser Beziehung schlecht abschneiden.

Das Problem ist der Mangel einer repräsentativen Vertretung der Chemie in unserem Lande. Es hat sich eine Parzellierung ohne einen echten inneren Zusammenhang entwickelt. Im Schweizerischen Komitee für Chemie (Comité Suisse de la Chimie, kurz CSC) als Dachverband sind gegenwärtig sechs wissenschaftliche Gesellschaften und die Schweizerische Gesellschaft für Chemische Industrie (SGCI) vereinigt, eine Fachgruppe hat Beobachterstatus. Jede Gesellschaft hat ihre Traditionen, jede ist in verschiedenen Teilgebieten der Chemie tätig, z. B. durch wissenschaftliche Veranstaltungen, während die SGCI als «Grossorganisation» vielfältige Aufgaben wahrnimmt.

Alle Vereinigungen, ausgenommen die SGCI, aber inklusive CSC, sind Milizorga-

nisationen. Nach Ablauf der Amtszeit eines Präsidenten oder eines Sekretärs gehen jeweils ein paar Bananenkisten, gefüllt mit den Dossiers, auf Reisen, und die Ära eines weiteren Vorstandes, aufbauend auf den Traditionen der Gesellschaft, kann beginnen. Die traditionellen Aktivitäten, Jahrestagungen, Publikationen etc. stehen zum grössten Teil auf sehr hohem Niveau. Der geschäftliche Teil der Jahresversammlungen wird in Rekordzeiten erledigt, Grundsatzdiskussionen über Ziel und Zweck der Vereinigungen werden auch in den Vorständen vermieden.

Einige Teilprobleme, vor denen sich die Schweizer Chemie sieht und für deren Lösung keinerlei Instrumentarium zur Verfügung steht:

a) *Die Chemie als Gesprächspartner in politischen Diskussionen und in gesellschaftspolitischen Auseinandersetzungen ist amorph, bisweilen gar inexistent.* Vernehmlassungen, in denen andere Berufs- bzw. Fachorganisationen wie die der Ingenieure (SIA) oder Mediziner (Verbindung Schweizer Ärzte) angesprochen werden, gehen an den Chemikern echolos vorüber.

b) *Der allmählich chronisch werdende Mangel an Chemiestudenten an den schweizerischen Universitäten.* Wirkungsvolle Massnahmen gegen diesen Übelstand zu finden ist zwar schwierig, aber immerhin sollte dafür mehr getan werden als heute. Es ist übrigens interessant festzustellen, dass in anderen westlichen Industrienationen das Chemiestudium wesentlich attraktiver wirkt.

c) *Es gibt keine Organisation, welche die Chemie in schlechten wie auch in guten Zeiten in der Öffentlichkeit vertritt.* Der Brand in Schweizerhalle hat dies besonders deutlich gemacht. Für die Industrie vertritt die SGCI zwar die Chemie in kompetenter Weise, per definitionem jedoch vornehmlich unter Berücksichtigung direkter wirtschaftlicher Interessen.

d) *Die Chemie, noch nie sonderlich gut vertreten in den Ausbildungsgängen schweizerischer Mittelschulen, ist auf der Gymnasialstufe im Lehrprogramm nun weiter zurückgedrängt worden.* Wiederum fehlte ein Instrumentarium, das gegen diese Entwicklung hätte eingesetzt werden können.

e) *Die Chemie hat gegenüber anderen Naturwissenschaften nicht die gewichtige Stimme, die ihr zukommt, und sie ist auch schwer ansprechbar.* Chemie ist zentrale Wissenschaft in interdisziplinären Gebieten wie Umweltforschung, Materialfor-

schung etc. Oft wird die Wichtigkeit der Chemie in diesen Gebieten zu wenig anerkannt oder doch zumindest kaum ausgesprochen.

Die Schlussfolgerung meiner Überlegungen:

Die «Chemie» ausserhalb der chemischen Industrie verharrt in der Schweiz im Elfenbeinturm der Wissenschaft oder engagiert sich für technisch-wirtschaftliche Interessen. Sie hat weder gegenüber der Öffentlichkeit noch in der Politik im weitesten Sinne eine vernehmliche Stimme. Die im CSC zusammengeschlossenen Vereinigungen erbringen der Wissenschaft ausgezeichnete Leistungen. Wirkungen, die darüber hinausgehen, sind aber kaum auszumachen. Für die Chemie, heute in weiten Kreisen unserer Gesellschaft mit Skepsis betrachtet, eine gefährliche Situation! Was können wir für die Verbesserung dieses Zustands tun? Offensichtlich sind wir mit dem Milizsystem an eine Grenze gelangt. Was wir unter den heutigen Bedingungen brauchen, ist eine Fachorganisation, die sich der zahlreichen Probleme annimmt. Für wissenschaftliche Belange können Fachsektionen gebildet werden, die ihre spezifischen Interessen wie bisher vertreten. Eine kleine, aber effizient arbeitende professionelle Geschäftsstelle müsste beauftragt werden, die allgemeinen Interessen der Chemie wahrzunehmen. Dafür wäre diese vom Vorstand der Organisation mit relativ grossen Vollmachten auszustatten. Die Realisierung dieses Vorhabens wäre vermutlich nicht besonders schwierig, wenn sie ohne Vorurteile und nach Abwurf von Ballast hinderlicher Traditionen in Angriff genommen würde. Die Schweizer Chemie kann sich ihre gesellschaftspolitisch isolierte Stellung je länger je weniger erlauben.

Wer ist zur Realisierung einer Reorganisation am ehesten in der Lage? Es müssen die Akteure der gegenwärtigen Gesellschaften sein, diejenigen, die die heutigen Aktivitäten bestimmen. Das CSC kann nicht das Zepter führen. Es kann als Katalysator allfällige Aktivierungsenergien vermindern. Ungleich einem idealen Katalysator wird aber auch das CSC nicht unverändert den Prozess überstehen, es könnte in einer zukünftigen Organisation als «Ausserministerium» für internationale Beziehungen und als Bindeglied zur SGCI fungieren. Eine neue Gesellschaft – ein attraktiver Name dafür wäre *Helvetische Gesellschaft für Chemie* (HGC), auf französisch *Société Helvétique de Chimie* (SHC) – müsste den neuen Rahmen der bisherigen Aktivitäten der Gesellschaften bilden, allen Chemikern unseres Landes und darüber hinaus Chemikern der ganzen Welt, die zur Schweizer Chemie eine Beziehung haben, fachliche Herberge sein, und schliesslich die Chemie national und die Schweizer Chemie international vertreten.

Alexander von Zelewsky
(Präsident des

Schweizerischen Komitees für Chemie)

Ecology and Biotechnology of Microbial Nitrogen Fixation**

Hauke Hennecke*

Seventy-eight percent of the air we breathe in is molecular nitrogen (N_2) – and the same amount we breathe out. Thus, human beings do not have the privilege of fixing N_2 . Rather, this is the domain of the diazotrophic bacteria. Without these bacteria life on earth would not be possible. On a global basis they replenish the nitrogen content in soil by about the same amount that is lost by the process called denitrification. This article describes some of the biochemical and genetic complexity of the nitrogen fixation process, and summarizes a few more recent data on the molecular basis of nodule induction on legumes by the rhizobia. Finally, a critical evaluation is presented on the perspective to utilize research on biological nitrogen fixation for practical application.

1. A Tribute to an Analytical Method

As this paper is presented on the occasion of a Meeting on Analytical and Applied Chemistry its first section is devoted to an analytical method whose discovery marks a historic milestone in biological nitrogen fixation research: the acetylene reduction assay. It was published in 1968 by Hardy et al.^[1] and makes use of the unique property of the nitrogen-fixing enzyme, the nitrogenase complex, to reduce not only molecular nitrogen (N_2) to ammonia (NH_3) but also acetylene (C_2H_2) to ethylene (C_2H_4). The latter two compounds are easily separated and detected by gas chromatography thus making this assay one of the simplest, fastest, and most inexpensive enzyme tests known today. Furthermore, it can be applied *in vivo* with whole cells or even whole plants owing to the apparently free diffusion of substrate and product through barriers such as cell walls and membranes.

For qualitative determinations the acetylene reduction assay is certainly unbeatable; to measure nitrogen fixation quanti-

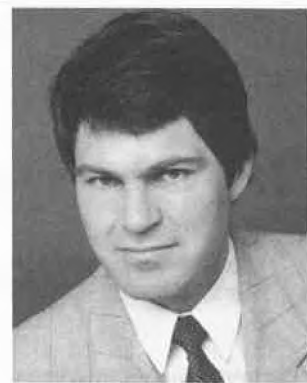
tatively it has a few drawbacks that shall not be discussed in depth here. Without this method the enormous progress in biological nitrogen fixation research over the last 15 years would not have been possible, and since its discovery the acetylene reduction assay has appeared in the methodology section of literally thousands of publications.

After these somewhat unusual introductory comments the contents of the following sections will be almost entirely of biological rather than chemical nature, and will stick to the title of this article.

2. The Biological Nitrogen Cycle

There are numerous ways to illustrate the nitrogen cycle in nature. The one preferred by the author is shown in Fig. 1. In this scheme the inorganic nitrogen compounds are arranged from top to bottom by their oxidation states. The individual interconversions – most of them performed exclusively by microbes – are either oxidations or reductions, in which reduced or intermediate forms (NH_4^+ and NO_2^-) can be used as electron donors for aerobic energy production whereas the oxidized forms (NO_3^- , again NO_2^- , and N_2O) can serve as electron acceptors in energy production by anaerobic respiration.

However, not all reactions shown are energy-yielding. In fact the conversion



Hauke Hennecke: Born 1947 in Trier, FRG. Studied biology at the Universität München, 1969–1973. Then he moved to the Universität Regensburg to become graduate student in microbiology (Prof. Dr. A. Böck). He received his Ph.D. in 1977 with a thesis on biochemical and genetic work on phenylalanyl-tRNA synthetase of Escherichia coli. 1977 and 1979, postdoctoral research at the University of California, Davis, on the regulation of nitrogen fixation in Klebsiella pneumoniae. After returning back to Germany he initiated an independent research program on the physiology and genetics of symbiotic nitrogen fixation in the Bradyrhizobium japonicum-soybean symbiosis. 1981 Habilitation and venia legendi for microbiology at the Universität München. In 1982 the same university appointed him as Professor (C2) for Microbiology. In 1983 he accepted an offer from the Swiss Federal Institute of Technology (ETH) in Zürich to become Professor of Microbiology (first appointment at the associate level; later, 1985, promotion to full professor). – Research interests: protein engineering, molecular mechanisms of bacteria-plant interactions, genetics and regulation of symbiotic nitrogen fixation, regulation of gene expression by oxygen. Teaching microbiology at all levels with his colleagues of the Microbiological Institute, in particular Microbial Metabolism, Bacterial Genetics, and Microbial Interactions with Plant and Soil.

from N_2 to NH_3 , called nitrogen fixation, is one of the most energy-consuming reactions in biology (see also Section 5).

3. The Ecological Role of Biological Nitrogen Fixation in the Nitrogen Cycle: Replenishing the Nitrogen Content in Soil

In undisturbed ecosystems and in old forms of agriculture which are based on natural processes, the nitrogen cycle as depicted in Fig. 1 is well sufficient to maintain the necessary quantities of nitrogen in the soil. In such natural cycles the fixation of atmospheric nitrogen plays an absolutely indispensable role in the replenishment of nitrogenous compounds. As shown in Table 1, the process called denitrification, i.e. the anaerobic reduction of nitrate to gaseous molecules such as N_2O and N_2 (reaction 6 in Fig. 1) accounts for

Table 1. Quantities of nitrogen turned over annually on earth (from Ref. [2,3]).

Process	tons per year
Biological nitrogen fixation	2×10^8
Chemical nitrogen fixation	6×10^7
Atmospheric nitrogen fixation	1×10^7
Denitrification	1 to 2×10^8

* Correspondence: Prof. Dr. H. Hennecke
Mikrobiologisches Institut
Eidgenössische Technische Hochschule Zürich
ETH-Zentrum/LFW, Universitätstrasse 2
CH-8092 Zürich

** This article is based on a lecture devoted to the centenary of the Swiss Society for Analytical and Applied Chemistry (SGAAC) in Basel, October 23, 1987.

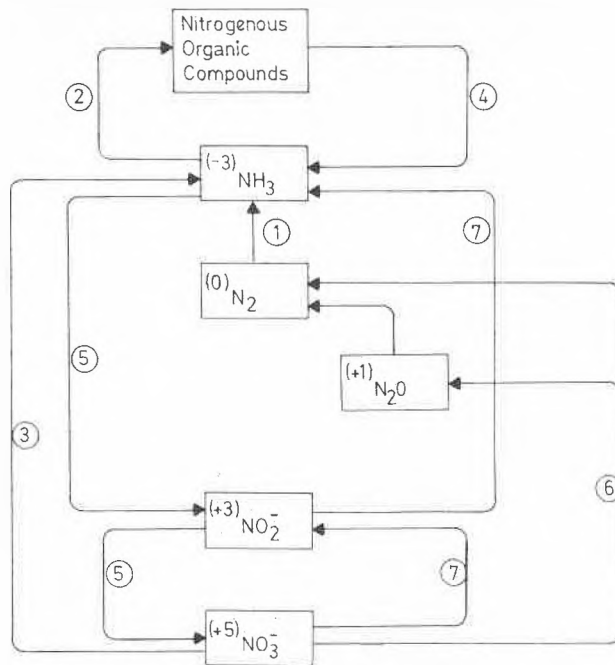


Fig. 1. Biological interconversions in nature's nitrogen cycle. The inorganic nitrogen compounds are arranged (from top to bottom) by their oxidation states. (1) Nitrogen fixation; (2) ammonium assimilation; (3) assimilatory nitrate reduction; (4) ammonification (by bio-degradation); (5) nitrification; (6) denitrification; (7) nitrate/nitrite-ammonification. Modified from Ref. [19].

an estimated 1 to 2×10^8 tons on earth of nitrogen lost annually to the atmosphere. Owing to the process of nitrogen fixation approximately the same amount of nitrogen, or even a bit more, is brought back to the soil via N_2 -fixing (diazotrophic) microorganisms^[2,3].

The most radical disturbance of the natural nitrogen cycle today is the man-made world agricultural production which would rapidly lead to nitrogen limitation if it were not subsidized by a significant input of nitrogenous fertilizers (Table 1) produced in industry by fixing nitrogen chemically. Another source of nitrogen input to the soil (ca. 1×10^7 tons per year) is the precipitation of nitrogen oxides from the atmosphere generated by lightning, natural combustion (e.g. forest fires), and anthropogenic pollution.

From ancient times biological nitrogen fixation has played a predominant role in agricultural production by the empirical use of legumes (which fix N_2 symbiotically) as green manure. In countries practicing modern agriculture this technique has largely been replaced by the use of chemical fertilizers. Only recently a renewed interest in biological nitrogen fixation is developing because it has been recognized (i) that fossil fuels as energy source for chemical N_2 fixation should not be wasted for a process that can be driven by solar energy (viz. symbiotic N_2 fixation by plants), and (ii) that chemical nitrogen fertilizers, if not carefully applied, contribute to pollution by leaching into natural waters.

Although no one seriously expects that nitrogen fertilizers will be entirely replaced

by biological N_2 fixation, it is nevertheless believed that modern microbiological research on N_2 -fixing bacteria could help to make more extensive and more efficient use of existing diazotrophic systems for the benefit of agriculture. Applicable results from such research should, in particular, be made available to poor countries in which the demand for increased food production is higher than anywhere else.

4. N_2 Fixation is the Monopoly of Prokaryotes

Within the three kingdoms of living organisms, the eukaryotes, the eubacterial and the archaeobacterial prokaryotes, N_2 fixation is carried out only by members of the two prokaryotic kingdoms. Table 2 shows a selection of diazotrophic bacteria^[3,4]. An important, recent addition to this list was the detection of nitrogen fixation in methanogenic archaeobacteria^[5,6].

Table 2 shows that the ability to fix molecular nitrogen is distributed over a wide range of phylogenetically distant and physiologically diverse bacteria. Although the nitrogenase reaction in these bacteria is uniformly oxygen sensitive, it is remarkable that even aerobic bacteria have learned to cope with that problem by having developed various means of protecting nitrogenase against the detrimental action of oxygen. The free-living diazotrophs are able to use N_2 as the sole source of nitrogen which implies that they readily assimilate the product of the nitrogenase reaction,

NH_4^+ . In their natural habitats (soil, water) these bacteria contribute only little to the global input of N_2 from the atmosphere. In contrast, on a global basis, the majority of the N_2 is fixed by symbiotic systems.

The most well-known and agriculturally important system is the root-nodule symbiosis formed between bacteria of the genera *Rhizobium* and *Bradyrhizobium* and the legumes^[7]. However, the contribution of the actinorhizal symbiosis between *Frankia* species (actinomycetes) and woody non-legumes (e.g. alder tree) for the fertility of forest soils does not deserve to be underestimated (see Table 3). All these true symbioses have in common that the NH_4^+ derived from N_2 fixation is not assimilated by the bacteria but is exported to the plant cells in which the nitrogen is then incorporated into organic matter. Another system, the associative symbiosis of cyanobacteria with the water fern *Azolla*, has attracted much attention because of its importance in the fertilization of rice paddies.

Table 2. A selection of nitrogen-fixing (diazotrophic) bacterial species.

A. Free-living, heterotrophic bacteria	
1. aerobic	<i>Azotobacter vinelandii</i> <i>Azotobacter chroococcum</i> <i>Derxia gummosa</i>
2. microaerobic	<i>Azospirillum brasilense</i> <i>Methylococcus capsulatus</i> <i>Thiobacillus ferrooxidans</i>
3. facultative anaerobic	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Enterobacter agglomerans</i> <i>Bacillus polymyxa</i>
4. anaerobic	<i>Clostridium pasteurianum</i> <i>Desulfotomaculum ruminis</i> <i>Methanococcus thermolithotrophicus</i>
B. Free-living, phototrophic bacteria	
	<i>Rhodobacter capsulatus</i> <i>Rhodospseudomonas palustris</i> <i>Chromatium vinosum</i> <i>Chlorobium limicola</i> <i>Anabaena variabilis</i> <i>Nostoc</i> sp.
C. Symbiotic bacteria ^{a)}	
	<i>Bradyrhizobium japonicum</i> (soybean) <i>Rhizobium meliloti</i> (lucerne) <i>Rhizobium leguminosarum</i> biovar <i>viciae</i> (pea) <i>Rhizobium leguminosarum</i> biovar <i>trifolii</i> (clover) <i>Rhizobium leguminosarum</i> biovar <i>phaseoli</i> (bean) <i>Frankia alni</i> (alder)

^{a)}The symbiotic bacteria use a microaerobic mode of metabolism when fixing nitrogen.

Table 3. Reported rates of N_2 fixation by specific symbiotic systems (from Ref. [15]).

N_2 -fixing system	Symbiotic bacterium	kg N_2 fixed $\times ha^{-1} \times yr^{-1}$ (approximately)
Soybean	<i>B. japonicum</i>	90
Clovers	<i>R. trifolii</i>	150
Lucerne	<i>R. meliloti</i>	150
Rice paddy	<i>Anabaena</i> sp.	40
Alder	<i>Frankia</i> sp.	100

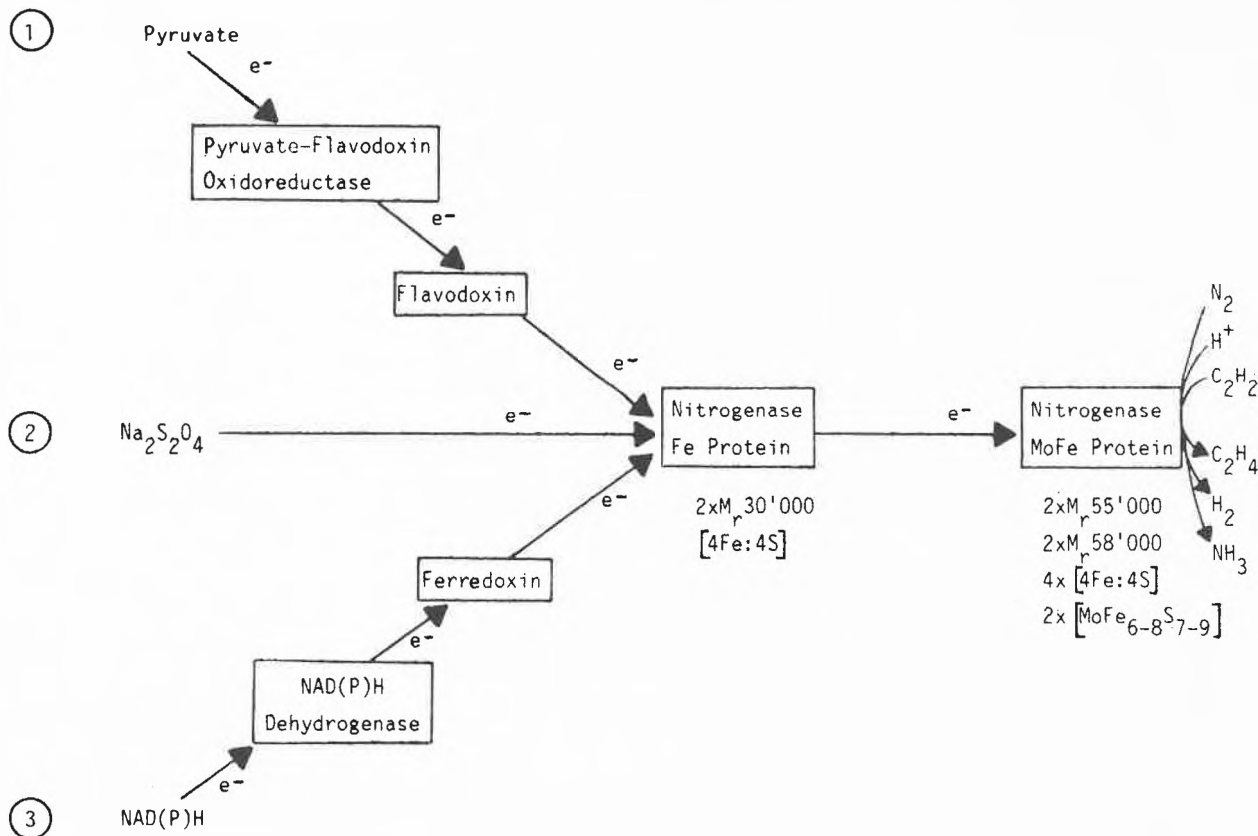


Fig. 2. Composition and function of nitrogenase, and routes of electron transport to nitrogenase. (1) In the facultative anaerobe, *Klebsiella pneumoniae*; (2) *in vitro*, i.e. in an anaerobic cell-free system with an artificial electron donor; (3) in aerobic diazotrophs, e.g. *Rhizobium*. The transfer of an electron from the Fe protein to the MoFe protein consumes two molecules of MgATP (see text).

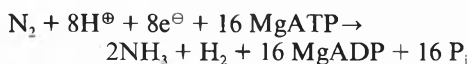
5. The Biochemical Complexity of Nitrogen Fixation

Despite the phylogenetic heterogeneity of diazotrophic bacteria, the nitrogenase complexes in these bacteria are remarkably similar^[8]. In all species examined, nitrogenase consists of two oxygen-sensitive redox proteins (Fig. 2), one which contains molybdenum and iron (MoFe protein) and the other which contains iron (Fe protein). These cofactors are bound to the proteins via acid-labile sulfur in the form of 4Fe:4S clusters, and as an iron-molybdenum cluster (FeMo cofactor) which has a composition of MoFe_{6,8}S_{7,9}. The structure of the latter complex has not yet been elucidated. Circumstantial evidence suggests that molybdenum forms part of the active site involved in reducing N₂ and other substrates among which is acetylene (see Section 1). The MoFe protein is a tetramer consisting of two α and two β polypeptides whereas the Fe protein is a dimer of two identical subunits (Fig. 2).

Under molybdenum limitation species of the genus *Azotobacter* synthesize an alternative nitrogenase complex which contains vanadium^[9], and which characteristically reduces acetylene to ethane (C₂H₆) albeit poorly. It cannot be ruled out at present that other organisms besides *Azotobacter* contain a similar vanadium-containing nitrogenase, too.

When the two component proteins combine *in vivo* or *in vitro* and are supplied with an appropriate source of low-potential

reductant and with MgATP, the complex catalyzes the following overall reaction:



The equation shows that two molecules of ATP are consumed per electron transferred.

Where the electrons are derived from *in vivo* depends on the cellular physiology of the bacterium. Generally, under anaerobic growth conditions (e.g. in *Clostridium* spe-

cies or *Klebsiella pneumoniae*) a fermentation intermediate such as pyruvate serves as the electron donor to first reduce either a ferredoxin or a flavodoxin; subsequently, this reduces the Fe protein, which in turn reduces the MoFe protein (Fig. 2). In aerobic and microaerobic diazotrophs (e.g. in *Azotobacter*, *Rhizobium*, and *Bradyrhizobium* species) NAD(P)H is the likely electron donor. The electrons are transferred to a ferredoxin or a flavodoxin via a putative membrane-associated dehydrogenase (Fig. 2). The problem with this

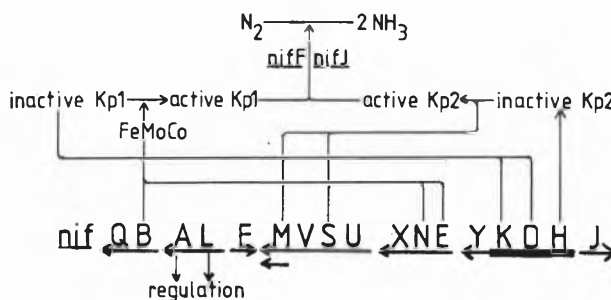


Fig. 3. The seventeen *Klebsiella pneumoniae* nitrogen fixation (*nif*) genes. The genes are located adjacent to each other (so-called «cluster») on the chromosome. Most genes are organized in multicistronic operons. The direction of transcription of the individual transcription units is shown by the arrows underneath the gene designations. The nitrogenase structural genes (*nifH*, *nifD*, *nifK*) are emphasized by a bold line. The functions of some of the genes are indicated. The products of *nifJ* and *nifF* are involved in electron transport, i.e. *nifJ* codes for the pyruvate-flavodoxin-oxidoreductase, and *nifF* for the flavodoxin (cf. Fig. 2).

idea is that the intracellular redox potential of NAD(P)H may not be low enough to reduce a protein like ferredoxin which also has a low mid-point potential. To overcome this problem the hypothesis has been put forward that an energized membrane helps to lower the potential of the electron donor^[10].

6. The Genetic Complexity of Nitrogen Fixation

From the information given in the preceding section it becomes clear that, apart from the nitrogenase polypeptides, a substantial number of accessory proteins must be required for building up and supporting a catalytically active nitrogenase complex. It is thus not surprising that not less than 17 nitrogen fixation (*nif*) genes have been identified in the free-living diazotroph, *Klebsiella pneumoniae*^[11]. In this organism the characterization of the *nif* genes has been facilitated because they are located closely together on a chromosomal DNA region of 23×10^3 nucleotides length (*nif* cluster; Fig. 3). The functions of many, but not all, *nif* genes is known (Fig. 3). Similar genes were identified in other nitrogen fixing bacteria in which they are organized in a different way as in *K. pneumoniae*^[12].

The expression of the nitrogen fixation genes is tightly regulated by sophisticated control circuitries^[11]. For example, from work done in the author's laboratory, the genetic control of N₂ fixation in the soybean root-nodule symbiont, *Bradyrhizobium japonicum*, is beginning to become understood (Fig. 4). The model in Fig. 4 involves a cascade of gene activation steps. In the first step a postulated master regulatory protein is supposed to activate the expression of an operon carrying the *nifA* gene. The *nifA* gene then determines the synthesis of another regulatory protein which activates all other *nif* genes in the second step. Interestingly, the second activation step is oxygen sensitive^[13]. This way the cells ingeniously prevent the expression of most *nif* genes under a condition – high oxygen tension – unfavourable to the enzymatic reduction of N₂.

Why are all these details reported in the context of the title of this article? The idea is that a thorough knowledge about the enormous biochemical and genetic complexity of nitrogen fixation may help the reader to critically evaluate the feasibility or non-feasibility of any biotechnological endeavor aimed at an improvement of nitrogen fixation (see later in Section 9).

7. How Does a Legume Nodule Form?

This is still one of the mysteries of nitrogen fixation research, even though there is a lot more known today due to the rapid progress in the genetics of the nodulation

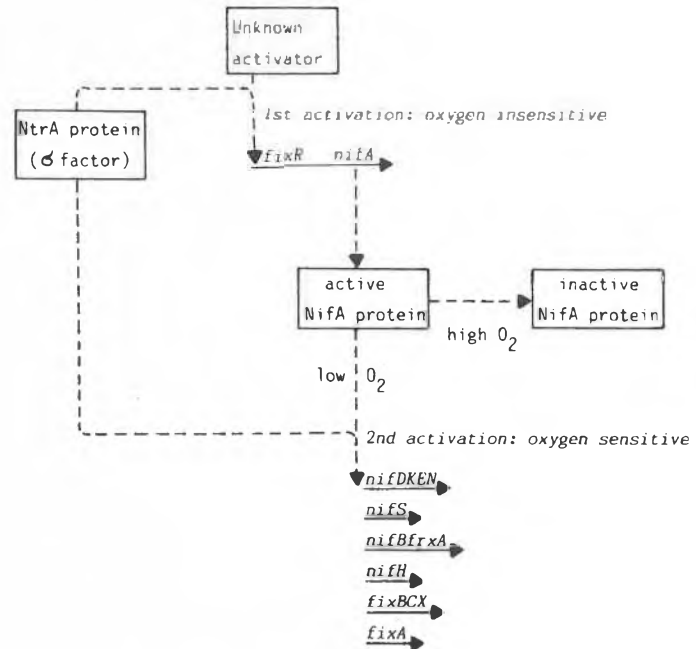


Fig. 4. Model for the regulation of *nif* and *fix* genes in *Bradyrhizobium japonicum*. Since all *nif* genes carry a characteristic *nif* consensus promoter, they all require a specific σ factor of RNA polymerase in order to become transcribed. In addition, the genes are positively controlled, i.e. they need to be activated by specific regulatory proteins. In a first activation step, the *fixRnifA* operon is activated by a protein that has not yet been identified. This step of gene expression is not sensitive to oxygen. After synthesis of the *nifA* gene product, the *NifA* protein serves as an activator of the transcription of a series of other *nif/fix* operons. This activation proceeds best under low oxygen tension, whereas at high oxygen concentration the *NifA* protein is converted to an inactive form, thus blocking transcription of the *nif/fix* operons.

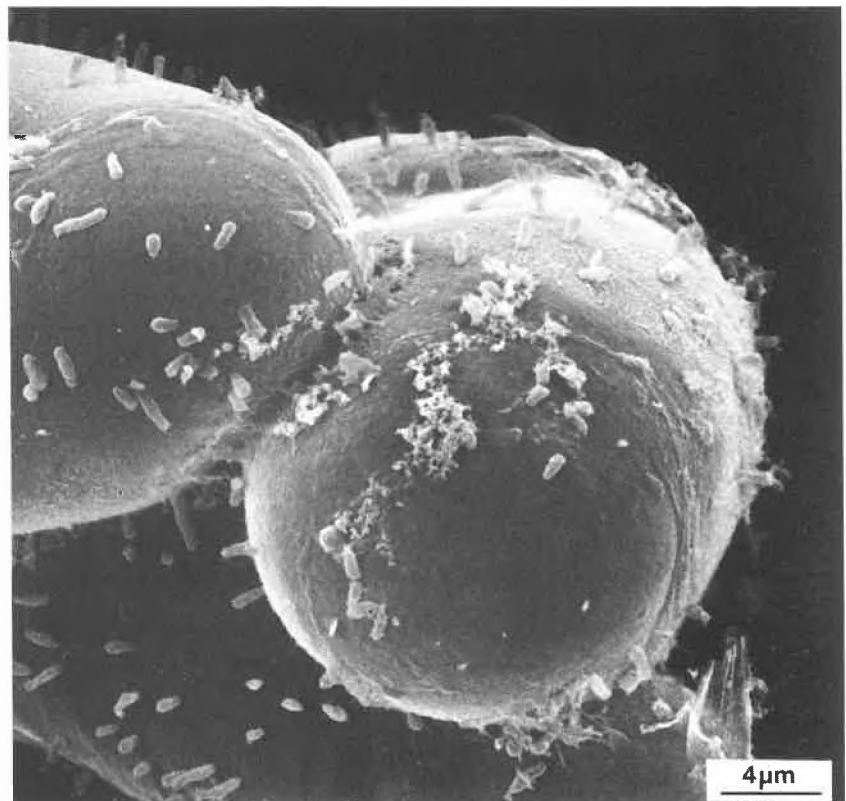


Fig. 5. A view on the surface of the tip of a soybean root hair by a scanning electron microscope. The attachment of rod-shaped bacteria (species *Bradyrhizobium japonicum*) is visible. The cleft in the root hair marks the beginning of the process called «root-hair curling» which is the first visible response of the plant to infection (Photograph: D. Studer).

process within the last 3 to 4 years^[14]. The additional level of complexity is that there is a coordinated induction not only of bacterial but also of plant genes, and that the symbiotic systems differ by their host specificity which must be explainable in molecular terms.

In most root-nodule symbioses the different stages of nodule development follow similar routes. First, the bacteria (*Rhizobium* or *Bradyrhizobium*) attach to the surface of the root hair (Fig. 5). As a first visible plant response, this elicits the curling of root hairs. Then, an infection thread is formed through which the bacteria migrate, until they are released from it into the plant cytosol. Concomitant with these events there is an increased cortical cell division which provides the basis for the nodule structure. In a completely differentiated nodule the infected plant cells are fully occupied by endosymbiotic bacteria (specially termed «bacteroids») which find themselves in an ideal environment (microaerobiosis, nutrients plentiful) to carry out the N₂-fixation reaction (Fig. 6).

Genetic studies have recently brought light into the molecular events taking place in the early steps of nodule formation^[14]. A group of so-called «common» nodulation (*nod*) genes have been found in all rhizobia and bradyrhizobia investigated. Mutations in any of the genes *nodA*, *nodB*, and *nodC* lead to a complete block in root-hair curling and nodule formation. This shows that the products of the *nodABC* genes have a biochemical function that produces the hair curling response, but of what nature this function is, remains to be determined. The *nodABC* genes are not normally expressed. They need to be induced. Recently, low molecular weight compounds present in root exudates of the legume host plants have been identified which function as inducers. In the case of the interaction between *Rhizobium* species and the temperate legumes, flavonoid derivatives have been shown to be the most potent inducers. In the interaction between *Bradyrhizobium japonicum* and soybean the isoflavone daidzein (4',7-dihydroxyisoflavone) was found to be the best inducer of *nod* genes^[16,17]. In order for induction to occur an intact *nodD* gene must also be present the product of which is believed to function as a transcriptional activator for the expression of the other *nod* genes.

A model which summarizes the current thinking is presented in Fig. 7 using the *B. japonicum*-soybean interaction. Thus, at least some detail in the molecular cross-talk between the two symbiotic partners has been elucidated. The plant sends out substances (flavones, isoflavones) which trigger the induction of the common *nod* genes. Once expressed, their products – directly or indirectly – turn on the first visible plant response called root-hair curling. It can be envisaged that more signals will be exchanged in the following processes of infection thread formation, cortical cell division, etc.

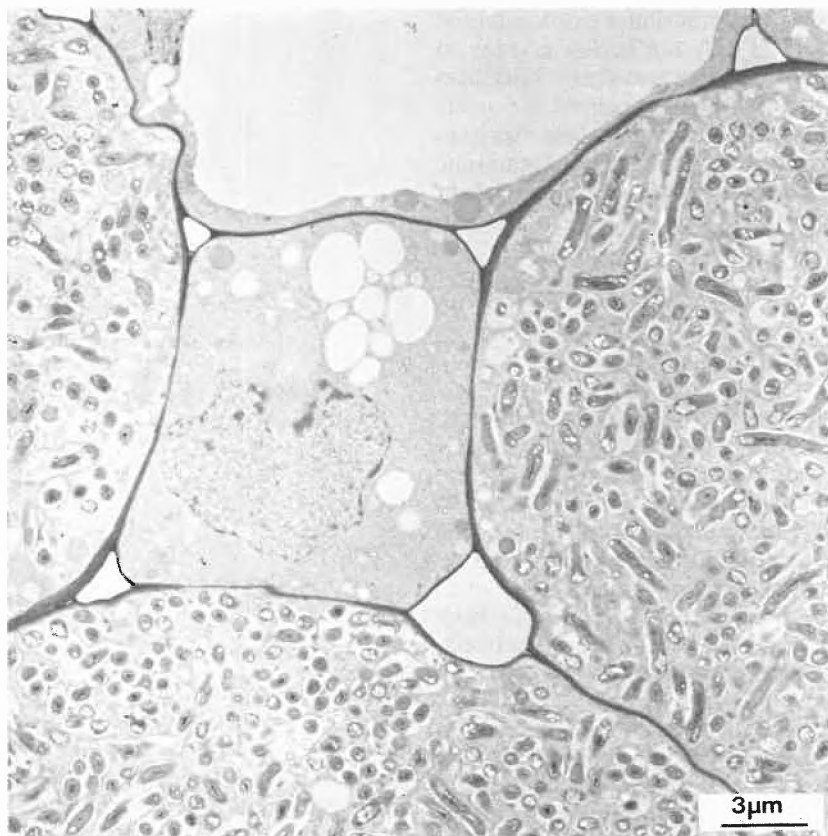


Fig. 6. A section from a soybean root nodule showing infected and uninfected nodule cells, viewed by transmission electron microscopy. In the infected plant cells the dense colonization by *Bradyrhizobium japonicum* cells is well visible (Photograph: D. Studer).

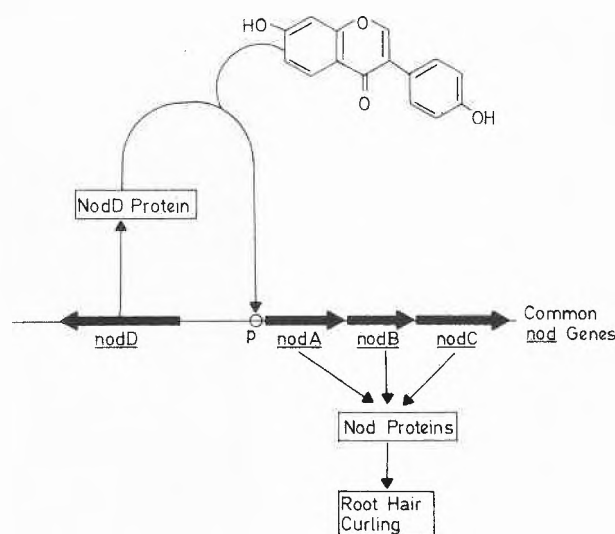


Fig. 7. Model for the induction of the nodulation genes in *Bradyrhizobium japonicum*. The phenolic compound shown on top is 4',7-dihydroxyisoflavone (daidzein) which is a component in the root exudate of soybean. Daidzein serves to induce the *B. japonicum* early nodulation genes (*nodABC*) with the help of the NodD protein. The *nodD* gene is divergently transcribed from the *nodABC* genes and presumably codes for a transcriptional regulator of the promoter (*p*) of the *nodABC* operon. It must be emphasized, however, that neither the binding of the isoflavone to the NodD protein nor the binding of the NodD protein to the *nodABC* promoter have been proven by *in vitro* experiments. The model is solely based on specific mutants with defects in *nodD*, and on gene expression experiments *in vivo*. After induction of *nodABC*, the corresponding gene products elicit the root-hair curling response.

8. Nitrogen Fixation and Biotechnology Today

As indicated before the agriculturally most important crop plants which are able to derive their nitrogen supply from symbiotic nitrogen fixation are the legumes. Worldwide, grain legumes, for example, are grown on an area of 1.3 to 1.5×10^9 km² with a yearly production of about 200×10^6 tons^[7]. Almost half of this amount is brought about by soybean.

For almost a century, inoculation of legumes by rhizobial cultures has been a common practice in agriculture to ensure adequate formation of the N₂ fixing root-nodule symbiosis. Today a number of seed companies have production facilities to grow specific *Rhizobium* and *Bradyrhizobium* strains with which the seeds are either directly coated, or a peat-based inoculum is prepared and sown together with the seeds. This market could assume quite significant dimensions if the inoculation practice was rigorously applied: for the inoculation of the approximately 0.6×10^6 km² of soybean plantations about 18 thousand tons of rhizobial cells would have to be produced!

There is, however, a problem with the inoculation practice: introduction of desired bacteria into the soil frequently results in failures mainly because of the presence of native bacteria which are more competitive for nodule-formation but often less effective in nitrogen fixation^[18].

9. Genetic Engineering for Improved and Extended Nitrogen Fixation: Future Directions

The aforementioned dilemma brings into focus one of the most urgent problems to be solved by biotechnological research, i.e. to construct a suitable rhizobial or bradyrhizobial inoculum strain that performs best with the seed variety with which it is applied, and outcompetes native bacteria in a given type of soil and climate. Given the enormous varieties of different plant cultivars, soil conditions, and climatic regimes this will not be an easy task. Nevertheless, to pursue this goal is probably the only one which makes sense as all other endeavors such as transferring *nif* genes to new plants or establishing new symbioses are goals with an order of magnitude more complex to handle.

Which properties should an ideal rhizobial inoculum have?

(1) It should be a competitive nodulator. Perhaps it may become possible to identify key competition genes which, when constitutively expressed, give the strain a head-start in nodulation as compared to its competitors. Another way may be to utilize the knowledge about specific inducer molecules of nodulation, i.e. adding such inducer substances to the inoculum.

(2) It should be an efficient nitrogen fixer. Knowing the complex biochemistry and genetics underlying the nitrogen fixation process, it will not be easy to improve the nitrogen fixation rates of existing symbioses. There are two many-candidate biochemical steps which could be the rate-limiting ones and thus potential targets for improvement (electron transport, energy supply, trace element supply, etc.). Certainly, good knowledge about genetic regulation is a prerequisite before sensible genetic manipulations can be attempted.

Other desirable goals to reach, as discussed on and off in the past, rather must be classified into science fiction: the transfer of *nif* genes to create new N₂-fixing plants, or the transfer of the whole genetic information for the root-nodule symbiosis to other plants. The complexity of such an undertaking would be enormous. Although it may become possible to transfer, for example, all the *K.pneumoniae nif* genes to cereals and even get them expressed there, there are numerous other hurdles to take. Will there be an optimal supply of iron and molybdenum, of reductant and energy, and is the exclusion of oxygen guaranteed? Will the plant benefit from the implanted *nif* genes, or will it suffer from energy drainage to the costly nitrogenase reaction?

10. Conclusion

As in the past years nitrogen fixation will remain one of the most exciting areas of basic research in microbiology. There are numerous problems to solve such as the elucidation of the molecular mechanisms of symbiotic *nif* gene regulation, or the molecular mechanisms underlying the various steps in bacteria-plant interaction leading to the root-nodule symbiosis. It is, however, difficult to predict when this research comes to fruition with regard to practical application. The near-term goals are to improve the existing symbioses, for example, by creating superior rhizobia or bradyrhizobia for their use as inoculum.

Received: October 21, 1987 [TC 22]

- [1] R. W. F. Hardy, R. D. Holsten, E. K. Jackson, R. C. Burns. *Plant Physiol.* 43 (1968) 1185-1207: «The acetylene-ethylene assay for N₂ fixation; laboratory and field evaluation».
- [2] A. Quispel: *The Biology of Nitrogen Fixation*, North-Holland, Amsterdam (1974).
- [3] J. R. Postgate: *The Fundamentals of Nitrogen Fixation*, Cambridge University Press, Cambridge (1982).
- [4] J. I. Sprent: *The Biology of Nitrogen-fixing Organisms*, McGraw-Hill, London (1979).
- [5] N. Belay, R. Sparling, L. Daniels, *Nature (London)* 312 (1984) 286-288: «Dinitrogen fixation by a thermophilic methanogenic bacterium».
- [6] P. A. Murray, S. H. Zinder, *Nature (London)* 312 (1984) 284-286: «Nitrogen fixation by a methanogenic archaeobacterium».
- [7] D. Werner: *Pflanzliche und mikrobielle Symbiosen*, Thieme, Stuttgart (1987).
- [8] R. R. Eady, «Enzymology in free-living diazotrophs», in W. J. Broughton, A. Pühler (Ed.): *Nitrogen Fixation*, Vol. 4, Clarendon Press, Oxford (1986), p. 1-49.
- [9] R. R. Eady, R. L. Robson, T. H. Richardson, R. W. Miller, M. Hawkins, *Biochem. J.* 244 (1987) 197-207: «The vanadium nitrogenase of *Azotobacter chroococcum*. Purification and properties of the VFe protein».
- [10] H. Haaker, J. Klugkist, *FEMS Microbiol. Rev.* 46 (1987) 57-71: «The bioenergetics of electron transport to nitrogenase».
- [11] R. A. Dixon, *J. Gen. Microbiol.* 130 (1984) 2745-2755: «Genetic complexity of nitrogen fixation».
- [12] H. Hennecke, H.-M. Fischer, S. Ebeling, M. Gubler, B. Thöny, M. Göttfert, J. Lamb, M. Hahn, T. Ramseier, B. Regensburger, A. Alvarez-Morales, D. Studer, «*Nif. fix.* and *nod* gene clusters in *Bradyrhizobium japonicum* and *nifA*-mediated control of symbiotic nitrogen fixation», in D. P. S. Verma, N. Brison (Ed.): *Molecular Genetics of Plant-Microbe Interactions*. Martinus Nijhoff, Dordrecht (1987), p. 191-196.
- [13] H.-M. Fischer, H. Hennecke, *Mol. Gen. Genet.* 209 (1987) 621-626: «Direct response of *Bradyrhizobium japonicum nifA*-mediated *nif* gene regulation to cellular oxygen status».
- [14] E. Kondorosi, A. Kondorosi, *Trends Biochem. Sci.* 11 (1986) 296-299: «Nodule induction on plant roots by *Rhizobium*».
- [15] R. C. Burns, R. W. F. Hardy: *Nitrogen Fixation in Bacteria and Higher Plants*, Springer-Verlag, Berlin (1975).
- [16] M. Göttfert, J. Weber, H. Hennecke, *J. Plant Physiol.*, in press (1987): «Induction of a *nodA-lacZ* fusion in *Bradyrhizobium japonicum* by an isoflavone».
- [17] R. M. Kosslak, R. Bookland, J. Barkei, H. E. Paaren, E. R. Appelbaum, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, in press (1987): «Induction of *Bradyrhizobium japonicum* common *nod* genes by isoflavones isolated from *Glycine max*».
- [18] M. Hahn, H. Dreyer, H. Hennecke, *Schweiz. Landwirtsch. Forsch.* 26 (1987) 91-98: «On the competition problem in legume inoculation by rhizobia».
- [19] H. G. Schlegel, «Microorganisms involved in the nitrogen and sulfur cycles», in H. Bothe, A. Trebst (Ed.): *Biology of Inorganic Nitrogen and Sulfur*, Springer-Verlag, Berlin (1981), p. 3-12.

Seneszenz bei Pflanzen und ihre Bedeutung für den Stickstoff-Haushalt**

Philippe Matile*

Senescence is a vitally important process accompanying the development of plants. Degradative processes occurring in senescent leaves represent a basis for the reutilization of nutrients in other parts of the plant. This is particularly important regarding nitrogen which is continuously displaced from senescent into growing organs until it is finally accumulated in the reserve proteins of storage tissues, e.g. of seeds. The breakdown of protein in living senescent cells is an unsolved problem of subcellular organization of metabolism. Another unsolved problem is the conspicuous breakdown of chlorophyll in the yellowing senescent leaves. Although it is unknown at the moment whether the four nitrogen atoms of the chlorophyll molecule are reutilized, the recent discovery of non-green catabolites of chlorophyll may eventually help to elucidate the enigmatic disappearance of chlorophyll in senescent leaves.

1. Einleitung

Bei vielen einjährigen Pflanzen beginnt mit der Blüte die Alterung im ganzen Pflanzenkörper, am Ende der Samenreife stirbt der vegetative Teil der Pflanze ab. Der Fortbestand der Art ist aber gesichert: Die mit Reservestoffen wohlversehenen Samen sind die Grundlage für eine neue Population von Pflanzen in der nächsten Vegetationsperiode.

Ähnliche Fälle von programmiertem Tod kommen ausnahmsweise auch in der Tierwelt vor; so stirbt beim pazifischen Lachs die gesamte fortpflanzungsfähige Generation nach Eiablage und Besamung^[1]. Derartige Fälle sind freilich nur bedingt vergleichbar mit dem kollektiven Tod ganzer Populationen von einjährigen Pflanzen. Beim Lachs stehen Seneszenz und Tod in keinem notwendigen Zusammenhang mit erfolgreicher Fortpflanzung und Erhaltung der Art, wohl aber bei einjährigen Pflanzen wie Weizen, Soja, Raps.

Wesentlich ist bei den Pflanzen nicht der Tod, sondern der ihm vorangehende Entwicklungsprozess, die Seneszenz.

2. Seneszenz und Umweltverteilung des Stickstoffs

Seneszenz ist bei Pflanzen alles andere als blosse Ermattung der Lebenstätigkeit, vielmehr die abschliessende Entwicklungsphase von Organen, in welcher wertvolle Teile des Stoffbestandes abgebaut, mobilisiert und zur Wiederverwertung in die Pflanze zurückgezogen werden. Mit einigen chemischen Elementen gehen die Pflanzen erstaunlich haushälterisch um, insbesondere mit Stickstoff, der an vielen Standorten als ein das Wachstum limitierendes Nährelement fungiert.

Aus alternden Blättern werden ein erheblicher Teil des in Protein und Nucleinsäuren investierten Stickstoffs, aber auch andere Elemente wie Phosphor, Schwefel, Kalium und Magnesium zurückgewonnen.

Bei einsetzender Seneszenz verwandeln sich Blätter in Quellen organischen Stickstoffs, nachdem sie in der grünen Phase der Entwicklung Quellen des photosynthetisch produzierten organischen Kohlenstoffs gewesen waren, und versorgen die sich entwickelnden Fruchtstände. Äusserlich sichtbares Zeichen ist die Vergilbung, der



Philippe Matile: Geboren 1932 in St. Gallen. Studium der Naturwissenschaften an der Eidgenössischen Technischen Hochschule Zürich; 1956 Dr. sc. nat. mit Promotionsarbeit in Allgemeiner Botanik. 1956–1959 Lehrer an der Auslandschweizerschule Florenz. 1959–1962 Assistent am Institut für Allgemeine Botanik der ETH Zürich; Habilitation 1962. Stipendiat des Schweizerischen Nationalfonds am Rockefeller Institute in New York 1962–1963. 1964 Assistenzprofessor für Pflanzenphysiologie an der ETH Zürich; 1970–1985 ordentlicher Professor. Seit 1985 Ordinarius für Pflanzenbiologie an der Universität Zürich. – Forschungsgebiete: Kompartimentierung des Stoffwechsels in der Pflanzenzelle, insbesondere Lokalisation und Funktion von Hydrolyasen, Biochemie und Funktion der Vakuole, Kompartimentierung von Sekundärstoffen, Physiologie der Seneszenz, Abbau des Chlorophylls.

allmähliche Abbau des Chlorophylls, unsichtbar sind die mengenmässig bedeutenderen Gewinne von Stickstoff aus dem Abbau des Blattproteins. Jedenfalls geht aus der in Fig. 1 gezeigten Stickstoff-Bilanz einer Haferpflanze^[2] deutlich hervor, dass der Stickstoff in den Infloreszenzen, d. h.

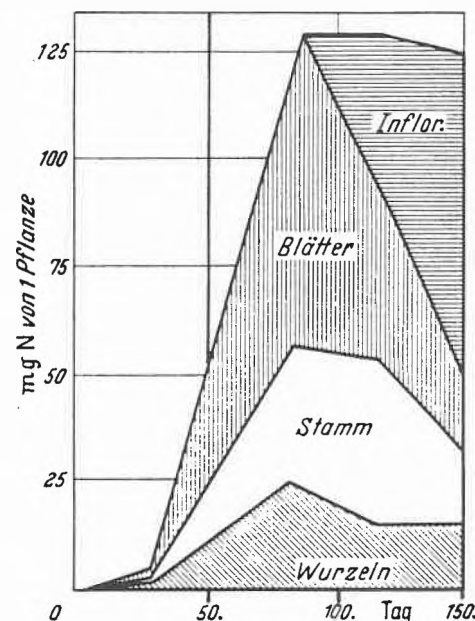


Fig. 1. Stickstoffgehalte einer Haferpflanze während der Entwicklung. Nach Ausbildung der Infloreszenz unterbleibt die weitere Zunahme von Gesamt-N. Die Infloreszenz vermehrt ihren Stickstoff auf Kosten der Blätter, der Achsen und selbst der Wurzeln (nach Williams, aus^[2]).

* Korrespondenz: Prof. Dr. P. Matile
Institut für Pflanzenbiologie
Universität Zürich
Zollikerstrasse 107
CH-8008 Zürich

** Nach einem Vortrag beim Jubiläumsfest 100 Jahre Schweizerische Gesellschaft für Analytische und Angewandte Chemie (SGAAC) am 23. Oktober 1987 in Basel.

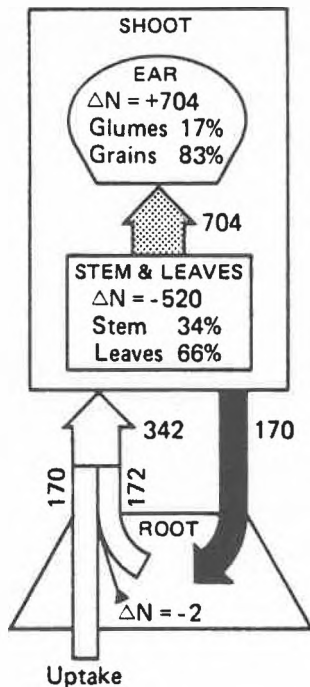


Fig. 2. Modell zur Verlagerung des Stickstoffs in einer Weizenpflanze (cv Condor) am 7. Tag nach Blühbeginn. Schwarzer Pfeil: Transport von N (μg pro Tag und Pflanze) im Phloem; weisser Pfeil: Transport im Xylem; punktierter Pfeil: Verlagerung in die Spelzen und Körner. ΔN : Änderungen der Stickstoffgehalte in den drei Organbereichen (aus^[4]).

zuletzt im Reserveeiweiss der Samen, aus Blättern, Stengel und teilweise sogar aus den Wurzeln stammt.

Die Geschichte der Umlagerung von Stickstoff im Verlauf der Entwicklung einjähriger Pflanzen ist indessen viel verwickelter als es die einfache Bilanz vortäuscht. Bei Gerstenpflanzen beginnt die Seneszenz im ersten Blatt bereits 8–10 Tage nach der Keimung; das Blattprotein wird allmählich abgebaut und der Stickstoff in die Folgeblätter verlagert. Die Seneszenz setzt also bereits in der jungen Pflanze ein. Bei vielen einjährigen Gräsern hört die Nährstoffaufnahme durch die Wurzeln nach der Blüte allmählich auf, und die ganze weitere Entwicklung der Pflanze, insbesondere die Füllung der Körner mit Speicherprotein, geschieht fast ausschliesslich durch Umverteilung, d. h. basiert letztlich auf Seneszenz und den damit einhergehenden Abbauprozessen.

Wie wirkungsvoll Seneszenz und Wachstum zusammenspielen, zeigt eine Untersuchung von Mei und Thimann^[3] an Haferpflanzen unter extremem Stickstoffmangel. Ohne jegliche Zufuhr von Stickstoff entwickelten sich in 42 Tagen kümmerpflanzen mit je einem einzigen Samen. Durch Umverteilung des anfänglichen Vorrats gelingt offenbar selbst unter derartigen Hungerbedingungen ein vollständiger Entwicklungszyklus und somit die Sicherung des Fortbestandes der Art.

Moderne Methoden zur Analyse und Modellierung der Stoff-Flüsse in Pflanzen verhelfen zu einer Vorstellung (Fig. 2) von der Rezirkulation des Stickstoffs, welche die ganze Entwicklung der Pflanzen begleitet^[4]. Detailliertere Modelle zeigen, wie auch innerhalb der Organbereiche dauernd Umverteilungen stattfinden, etwa von den älteren in die jüngeren Blätter, oder, in der Blütenregion, von den Spelzen in die Körner. Bemerkenswert ist dabei eine Besonderheit des pflanzlichen Stofftransports. Sie besteht darin, dass sich die zwei Transportsysteme der Leitbündel, das Phloem und das Xylem, in die Aufgabe der Umverteilung des Stickstoffs teilen. Als Folge davon gelangen die mit dem Transpirationsswasser im Xylem transportierten Stoffe nicht unmittelbar in die auf Stoffimport angewiesenen Pflanzenteile und müssen laufend von einem Transportgewebe zum anderen umgeladen werden. Während der ganzen Entwicklung findet eine unaufhörliche komplizierte Zirkulation in den Stoffleitungsbahnen statt (Fig. 3)^[5].

Zahlreiche Pflanzenarten haben kurzlebige Blüten, deren Petalen oft wenige Stunden nach dem Aufblühen bereits zu altern beginnen. Auch hier bedeutet Seneszenz unter anderem Mobilisation des Proteins und Rücktransport von Wertstoffen in andere Pflanzenteile^[6]. Bei der Prunkwinde *Ipomoea purpurea* kann eine einzelne Pflanze im Laufe der Vegetationszeit hun-

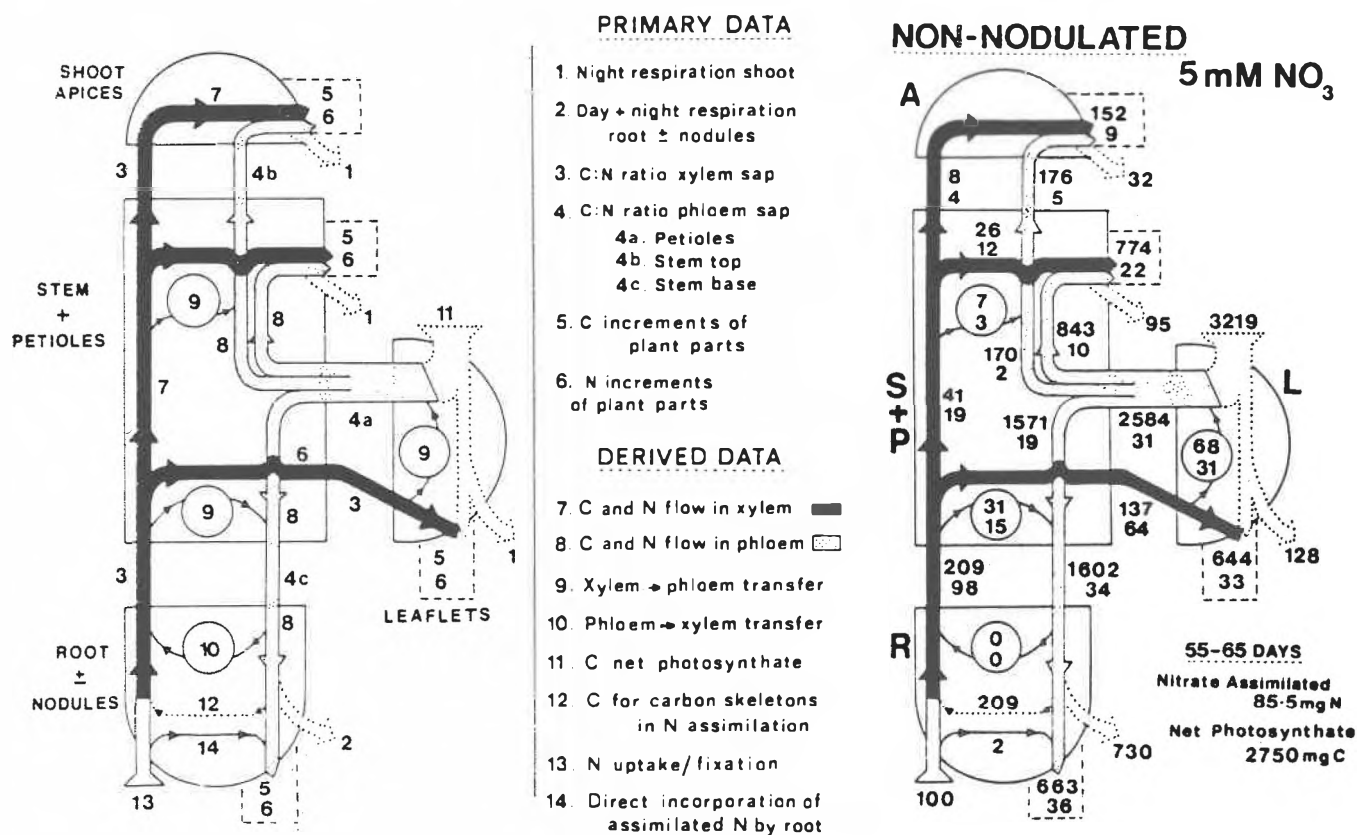


Fig. 3. Modellierung der Flüsse von Kohlenstoff und Stickstoff in einer nicht nodulierten, mit Nitrat ernährten Pflanze von *Lupinus albus* im Alter zwischen 55–65 Tagen. Der gleichzeitige Stofftransport im Xylem (schwarz) und Phloem (weiss) bedingt Umlagerungen von einer Transportbahn auf die andere (eingekreiste Zahlen). R: Wurzel; S + P: Stengel und Blattstiele; L: Blätter; A: wachsende Sprossspitze (aus^[5]).

derte von Blüten hervorbringen. Wieviel die Seneszenz der Blütenhülle zum Stoffhaushalt der Pflanze beiträgt, zeigte ein Experiment, bei dem die grossen trichterförmigen Korollen unmittelbar nach dem Aufblühen, also noch vor Seneszenz und Rücktransport, entfernt wurden. Unter diesen Bedingungen ging die Zahl der gebildeten Blüten im Vergleich mit den Kontrollpflanzen um rund ein Drittel zurück^[7].

Äusserlich sichtbares Zeichen der Blattseneszenz ist die Vergilbung; noch viel schneller als Chlorophyll verliert das alternde Blatt jedoch die photosynthetische Aktivität. Immer bezogen auf einjährige Pflanzen, zu denen sehr viele Kulturpflanzen gehören, ist zwar die Seneszenz unerlässlich für die Rezirkulation des Stickstoffs, gleichzeitig aber eine Einbusse hinsichtlich der CO₂-Fixierung. Was für einjährige Pflanzen gilt, trifft auch für die perennierenden zu. Laubwerfende Bäume bauen im Herbst nicht nur das Chlorophyll fast vollständig ab, sondern auch etwa 60% des Blattproteins und speichern den zurückgewonnenen Stickstoff bis zum Austrieb im folgenden Frühjahr in den Reservegeweben der Äste. In analoger Weise steht die Blattseneszenz bei Geophyten mit der Speicherung des Stickstoffs in Zwiebeln, Wurzelknollen und Rhizomen während der Ruheperiode in Verbindung.

Die Seneszenz spielt also bei Pflanzen stets eine wichtige und einleuchtende Rolle in der Gesamtentwicklung. Sie ist eine lebensnotwendige Schlussphase der Organentwicklung.

3. Seneszenz als regulierter Entwicklungsprozess

Es ist in Anbetracht dieser wichtigen Rolle der Seneszenz beinahe selbstverständlich, dass sie alles andere ist als ein unkontrolliert ablaufender allgemeiner Zusammenbruch des Bestehenden. Schon die Tatsache, dass bei einigen Pflanzenarten die Blattvergilbung reversibel ist – zumindest während den ersten Tagen der Seneszenz^[8] – zeigt, dass der Prozess völlig unter Kontrolle sein muss. Hält man sich ferner vor Augen, dass an den Proteinabbau sich die energieaufwendige Synthese von Glutamin und Asparagin, der bevorzugten Transportformen für den Stickstoffexport aus dem alternden Blatt, anschliesst, wird klar, dass die Blattzellen für die Bewältigung dieses Stoffwechsels intakt sein müssen. Beispielsweise sind funktionfähige Mitochondrien für die Bereitstellung von ATP unerlässlich.

Wie alle anderen Entwicklungsprozesse ist auch die Seneszenz von Proteinsynthese abhängig. Zwar kennt man vorläufig noch keine Proteine oder an bestimmte Proteine gebundene Funktionen, die seneszenzspezifisch sind. Aber es sind Seneszenzgene bekannt, beispielsweise ein Gen^[9] des Wiesenschwiegels *Festuca pratensis*, dessen

Expression für den normalen Abbau des Chlorophylls mitverantwortlich ist: Pflanzen mit dem mutierten Gen «Sid» (Abkürzung für «senescence induced deficiency») unterscheiden sich dadurch vom Wildtyp, dass die alternden Blätter bei sonst normalen Abbauprozessen grün bleiben^[10]. Experimentell kann die Rolle der Proteinsynthese sehr einfach demonstriert werden. Blockiert man die cytoplasmatische Proteinsynthese mit geeigneten Hemmstoffen, wird die Abwicklung des ganzen Seneszenzprogramms verhindert oder stark verzögert^[11-13]. Das ist insofern bemerkenswert, als in den seneszierenden Blättern Proteinsynthese mit einer Phase schnellen Proteinabbaus zusammenfällt. Das Nebeneinander von Proteinsynthese und Proteinabbau in den einzelnen Blattzellen ist ein weiterer Beleg für Regulation und Kontrolle des Prozesses.

Kontrolle zeigt sich auch hinsichtlich der Beteiligung von Wachstumsregulatoren. Besonders berühmt geworden sind die Cytokinine, Hormone, welche in den Wurzeln synthetisiert werden und unter anderem die Erhaltung eines jugendlichen Zustands in den Blättern bewirken^[2]. Die Behandlung isolierter Blätter mit Cytokinin bewirkt, dass sie selbst unter Bedingungen tagelang grün bleiben, z. B. im Dauerdunkel, unter welchen sonst eine rasche Vergilbung stattfindet. An abgefallenen Blättern von Laubbäumen sind oft grün gebliebene Inseln zu beobachten, die sich als Zentren von Pilzinfektionen erweisen. Gewisse Pilze produzieren cytokininartige Stoffe, mit denen sie in die Regulation der Blattseneszenz eingreifen und sich über den Blattfall hinaus eine gute Nährstoffquelle erhalten^[14]. Eine hervorsteckende Wirkung des Cytokinins ist die Verzögerung des Proteinabbaus bei gleichzeitig weiterlaufender Proteinsynthese. Die in den vergilbenden Blatt-Teilen durch Proteinabbau freigesetzten Aminosäuren werden dadurch teilweise in den grünen Inseln wieder in Protein eingebaut. Die Signalübermittlung

zwischen dem Hormon und der biochemischen Maschinerie der Zellen ist bisher nicht geklärt.

Ein anderer Wachstumsregulator, die Abscisinsäure, bewirkt das Gegenteil: er beschleunigt die Seneszenz. Man nimmt an, dass er als Hormon die Korrelation zwischen Samenbildung und Blattseneszenz vermittelt, aber die strengen Beweise stehen noch aus. Der seneszenzinduzierende Effekt ist jedoch an isolierten Blättern leicht demonstrierbar. Bei Soyabohnen verursacht das Wegschneiden der jungen Früchte eine starke Verzögerung der Blattseneszenz, ein Hinweis darauf, dass jedenfalls ein Signal von den Früchten ausgeht und in den Blättern die Proteinmobilisation und somit die Umverteilung des Stickstoffs induziert^[15].

Die Applikation von Wachstumsregulatoren und Beobachtung ihrer Wirkung auf die Blattseneszenz ist selbstverständlich viel einfacher als die Messung der endogenen Gehalte. Wenige Forscher haben sich der Mühe unterzogen, die Regulation der Seneszenz anhand der Hormongehalte zu untersuchen, fanden jedoch erwartungsgemäss, dass die Induktion der Seneszenz mit tiefen Gehalten von Cytokinin und hohen von Abscisinsäure einhergeht^[16]. Auch ist Alterung stets mit einer erhöhten Produktion von Ethylen, einem prominenten Beschleuniger der Seneszenz, verbunden. Ob auch der zuletzt entdeckte, sehr wirkungsvolle Promotor Methyljasmonat^[17] eine Rolle bei der natürlichen Blattseneszenz spielt, ist noch nicht bewiesen worden. Die Behandlung abgeschnittener Gerstenblätter mit Methyljasmonat in physiologisch relevanter Konzentration bewirkt den drastisch beschleunigten Abbau von Protein (Fig. 4) und Chlorophyll^[18].

Behandlungen von Blättern mit Wachstumsregulatoren bewirken stets eine gleichsinnige Entwicklung bei allen Seneszenzparametern. Die verschiedenen Teilprozesse lassen sich experimentell nicht voneinander trennen. Wenn ein Blatt ra-

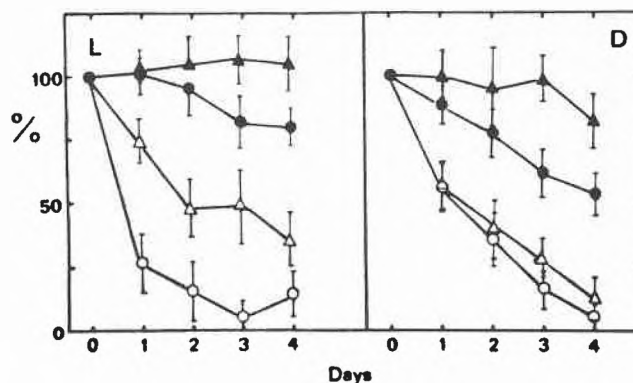


Fig. 4. Zeitverlauf der Aktivität von Ribulosebiphosphat-carboxylase in Blattsegmenten von Gerste unter dem Einfluss von Jasmonsäure-methylester. Die Blattsegmente schwammen auf Wasser (●), 45 μM Methyljasmonat (○), 45 μM Benzyladenin, einem synthetischen Cytokinin (▲), oder einer Lösung mit beiden Effektoren (△) im Licht (L) oder im Dauerdunkel (D) (aus^[18]).

schers vergilbt, baut es auch sein Protein rascher ab. Man spricht deshalb vom Seneszenzsyndrom und meint damit ein Entwicklungsprogramm, das sich in den verschiedensten Bereichen des Stoffwechsels manifestiert und vermutlich einer zentralen genetischen Steuerung unterliegt.

4. Seneszenz und Zellkompartimentierung

Seneszenz von Blattzellen bedeutet Auflösung bei lebendigem Leib. Damit der Prozess unter Kontrolle bleibt, müssen die Zellen intakt bleiben, obwohl ihr Inhalt weitgehend abgebaut wird. Tatsächlich kann man sich leicht davon überzeugen, dass die durch Membranen gewährleistete räumliche Organisation in den Zellen bis zum Ende der Seneszenz erhalten bleibt. Die für abgestorbene Blätter typische Verbräunung zeigt den Zusammenbruch der Kompartimentierung an. Für die Verbräunungsreaktion ist das in den Chloroplasten lokalisierte Enzym Polyphenoloxidase verantwortlich; es ist in den intakten Zellen durch die Chloroplastenhülle und die Vakuolenmembran von den Substraten, den Polyphenolen des Zellsafts, getrennt. Offenbar verlieren die Membranen erst am Ende der Seneszenz die Semipermeabilität, so dass es zum Kontakt zwischen Enzym und Substrat kommt.

Ob auch das Nebeneinander von Proteinsynthese und Proteinabbau durch Verteilung der Prozesse auf verschiedene Zellkompartimente erklärt werden kann, ist noch eine offene Frage. Jedenfalls wurden die verschiedensten Verdauungsenzyme, unter anderem Proteasen, die für den Abbau des Blattproteins in Frage kommen, in einem besonderen Zellraum, der Vakuole, lokalisiert^[19, 20]. Dieses grösste membranumschlossene Kompartiment der Pflanzenzellen hat somit den Charakter eines Lysosoms. Allerdings ist bisher völlig ungeklärt, auf welche Weise die potentiellen Substrate, die cytoplasmatischen Proteine oder gar die Proteine der Chloroplasten, im Laufe der Seneszenz den Weg in die Vakuolen finden könnten. Die Chloroplasten verdienen besondere Beachtung, weil sie sehr proteinreich sind. Auch geht der Proteinverlust in grünen Blättern während der ersten Phase der Seneszenz auf das Konto der löslichen Chloroplastenproteine. Quantitativ ist ein einziges Protein, die Ribulose-1,5-bisphosphat-carboxylase/oxygenase (Rubisco), hauptsächlich für den Proteinschwund verantwortlich. Rubisco ist mit Abstand das häufigste Protein in der Natur; nicht weniger als die Hälfte des gesamten löslichen Blattproteins besteht aus diesem Schlüsselenzym der photosynthetischen CO₂-Fixierung.

Man könnte sich vorstellen, dass ganze Chloroplasten im Laufe der Seneszenz in die Vakuolen eingeschleust und dort ver-

daut werden. Ein derartiges Prinzip der intrazellulären Verdauung wäre einleuchtend, weil die räumliche Trennung durch Membranen das Nebeneinander von Proteinhydrolyse in der Vakuole und Proteinsynthese im Cytoplasma in ein und derselben Zelle ermöglichen würde. Tatsächlich schien in den Zellen alternder Weizenblätter die Zahl der Chloroplasten etwa im selben Mass abzunehmen wie der Gehalt an Rubiscoprotein und Chlorophyll^[21], aber Wiederholungen der Messungen ergaben, dass dies nicht zutrifft. Heute steht fest, dass mit der Blattseneszenz lediglich eine tiefgreifende Verwandlung der Chloroplasten einhergeht, die Organellen aber als sogenannte Gerontoplasten erhalten bleiben^[22, 23]. Wie in Fig. 5 gezeigt wird, verändert sich die Zahl der Plastiden pro einzelne Blattzelle nur unwesentlich während des fast völligen Verschwindens von Rubiscoprotein und Chlorophyll. Die Abbauvorgänge könnten daher in den Chloroplasten selbst stattfinden – eine Vorstellung, die das Verständnis der Seneszenzkontrolle nicht gerade erleichtert. Zwar sind proteolytische Aktivitäten in Chloroplasten nachgewiesen worden; weder ihre Beteiligung am Proteinabbau im Laufe der Seneszenz, noch die Regulation und Kontrolle ihrer Aktivität sind jedoch bisher nachgewiesen und aufgeklärt worden. So ist denn zur Zeit der für die Pflanzenentwicklung so bedeutungsvolle Proteinabbau ein ungelöstes Rätsel – nicht das einzige übrigens, wie die folgenden Bemerkungen zum Chlorophyllabbau darlegen.

5. Rätsel des Chlorophyllabbaus

Wenn von der Zirkulation des Stickstoffs die Rede ist, stellt sich unweigerlich die Frage nach dem Schicksal der vier N-Atome, die beim Abbau des Porphyrinrings der Chlorophylle (Fig. 6) «frei» werden. Zwar enthält das Blattprotein 20–30mal mehr Stickstoff als das Chlorophyll, aber es kann doch in Anbetracht des häuslicheren Umgangs der Pflanzen mit Stickstoff erwartet werden, dass auch der Porphyrin-Stickstoff zurückgewonnen wird.

Erstaunlicherweise ist fast nichts bekannt über die Biochemie des Chlorophyllabbaus in alternden Blättern. Das Chlorophyll verschwindet in den vergilbenden Blättern scheinbar ohne Hinterlassung von Spuren. Es ist geschätzt worden, dass weltweit etwa 10⁹ t Chlorophyll jährlich verschwinden. Das herbstliche Vergilben der Bäume ist ein derart eindrückliches Naturphänomen, dass die Wissenslücke hinsichtlich des biochemischen Hintergrunds bemerkenswert ist. Die Lücke hat mehrere Ursachen. Eine der wichtigsten kann darin gesehen werden, dass es bis heute nicht gelungen ist, den Porphyrinanteil des Chlorophylls mit Isotopen spezifisch zu markieren; es fehlt somit eine wesentliche Voraussetzung für das Auffinden von Zwischen- und Endprodukten, d. h. für die Beschreibung des Abbauwegs.

Verschiedentlich wurden in seneszenten Blättern Derivate von Chlorophyll a in Spuren nachgewiesen: Phaeophytin, Phaeophorbid, Pyropheophorbid und

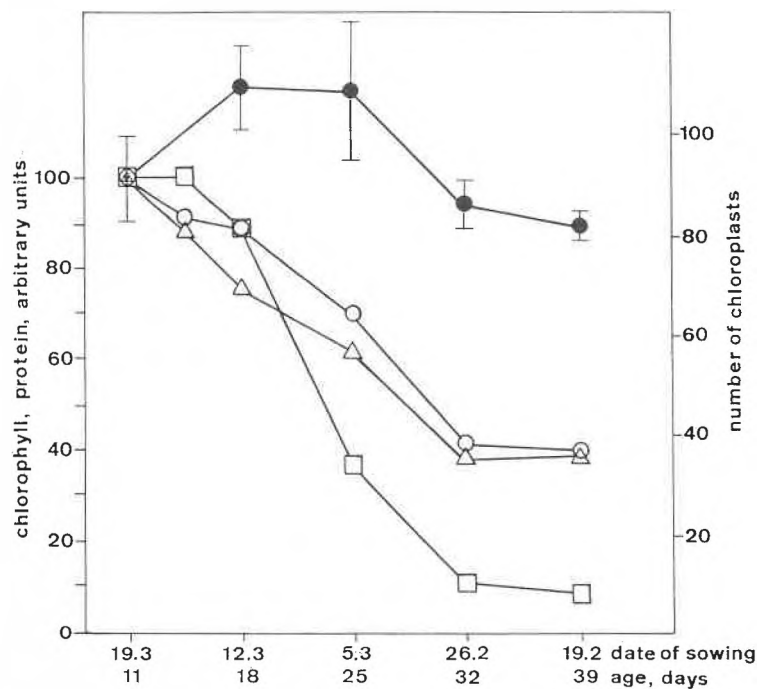


Fig. 5. Änderungen von Chloroplastenzahl, Chlorophyll und Protein in Protoplasten, isoliert aus dem Mesophyll von natürlich alternden Primärblättern von Gerste. Chloroplasten pro Protoplast (●); Chlorophyll (○), Protein (△), Rubisco-protein (□) pro Chloroplast (aus^[23]).

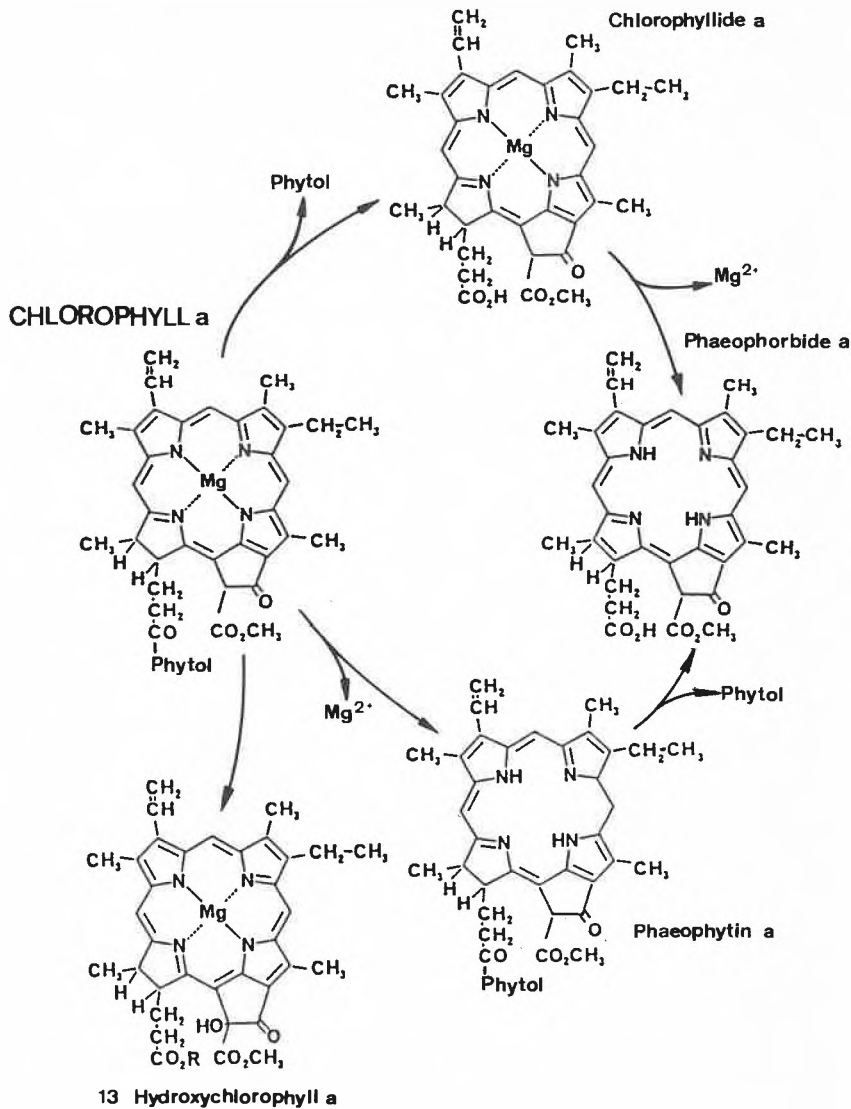


Fig. 6. Struktur von Chlorophyll a und Derivaten mit intaktem Porphyrinring.

Chlorophyllid^[24-26], also durchwegs Produkte mit intaktem Porphyrinring. Das Auftreten von Chlorophyllid (Fig. 6) zeigt an, dass Chlorophyllase, eine spezifische, in Chloroplasten lokalisierte Esterase, für die Abspaltung des Phytols und damit vielleicht für die Einleitung des Abbaus verantwortlich sein könnte. Auch die Protonierung des Porphyrins und Bildung der Mg-freien Phaeoverbindungen könnten enzymatisch geschehen; zumindest für Algen gibt es Hinweise auf die Existenz einer Mg-Dechelatase. Entscheidend für den Katabolismus ist indessen zweifellos die Öffnung des Ringsystems. Die erwähnten Formen mit intakter Porphyrinstruktur sind alle grün; das gilt auch für das kürzlich in seneszenten Blättern^[27] und als Produkt einer in-vitro-Reaktion^[28, 29] nachgewiesene hydroxylierte Chlorophyll a, das Chlorophyll a-l. Der entscheidende Schritt beim Abbau des Chlorophyll-Chromophors müsste mit einer drastischen Änderung des typischen Absorptionsspektrums verbunden sein.

Im Fall des tierischen Gegenstücks zum Chlorophyll, des Häms, ist ein Enzym, die

Hämoxygenase für das Aufbrechen des Porphyrinrings verantwortlich. Die Reaktion bewirkt die oxidative Entfernung der Methinbrücke zwischen den Pyrrolen I und II und Bildung der offenkettigen Tetrapyrrole Biliverdin bzw. Bilirubin. Der Kohlenstoff der Methingruppe geht dabei als Kohlenmonoxid weg. Eigene Versuche von rasch vergilbenden Gerstenblättern blieben ohne Erfolg. Der Chlorophyllabbau scheint daher anders zu verlaufen als der mit Produktion und Ausscheidung von Gallenfarbstoffen verbundene Abbau von Häm beim Tier. Jedenfalls waren Gallenpigment-analoge Derivate von Chlorophyll bisher in seneszenten Blättern nie beobachtet worden.

Die kürzliche Entdeckung von nicht-grünen Derivaten von Chlorophyll, die man den Gallenfarbstoffen zur Seite stellen könnte, verdanke ich zufälligen Umständen, die mich Blätter unter Bedingungen extrahieren liessen, die im Umgang mit Chlorophyll nicht üblich sind. Beim Experimentieren mit Blättern der bereits erwähnten Mutante von *Festuca pratensis*,

welche für Chlorophyllabbau inkompetent ist, fielen auf Dünnschichtchromatogrammen rote und gelbe Stoffe auf, die nur in den seneszenten Blättern des Wildtyps, nicht aber in jenen der Mutante auftreten. Später liessen sich ähnliche Pigmente in vergilbenden Blättern von Gerste und zahlreicher weiterer Pflanzenarten, auch laubwerfender Bäume, nachweisen. Sie können unter sauren Bedingungen mit Chloroform leicht extrahiert, auf einfache Weise angereichert und durch HPLC getrennt und quantifiziert werden^[30]. Die Untersuchung konzentrierte sich zunächst auf eine Gruppe von roten, zweifellos chemisch nahe verwandten Pigmenten mit einem typischen Absorptionsmaximum bei $\lambda = 520$ nm (Fig. 7). Der Gehalt in Gerstenblättern erwies sich als positiv korreliert mit der Geschwindigkeit des Chlorophyllabbaus; im natürlichen Licht/Dunkel-Wechsel bleiben die abgeschnittenen Gerstenblätter viele Tage lang grün, und der Gehalt an roten Pigmenten ist kaum messbar; hingegen kommt im Dauerdunkel die Vergilbung sehr rasch in Gang, und es entstehen vorübergehend reichlich farbige Chlorophyllkataboliten (Fig. 8). Obwohl die chemischen Strukturen noch nicht bekannt sind, besteht kein Zweifel, dass es sich bei diesen roten Pigmenten um Intermediärstoffe des Chlorophyllabbaus handelt. Der schlüssigste Nachweis kann darin gesehen werden, dass beim oxidativen Abbau mit Chromsäure in 2N H₂SO₄

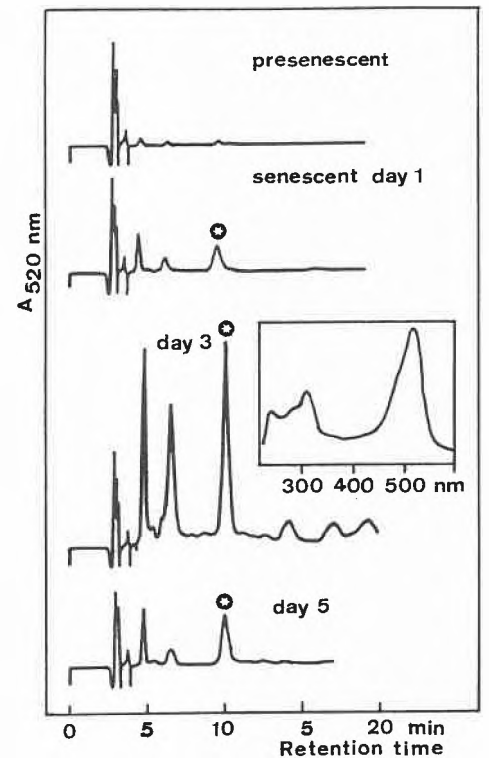


Fig. 7 Demonstration von roten Abbauprodukten von Chlorophyll mittels HPLC. Segmente von Primärblättern 10 Tage alter Gerstenpflanzen wurden im Dauerdunkel zur Vergilbung induziert.

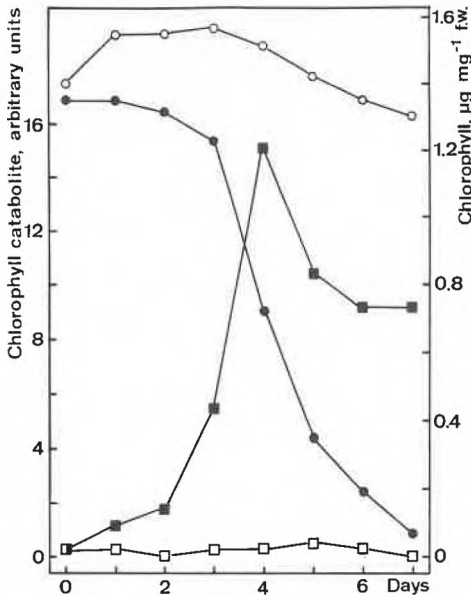


Fig. 8. Beziehung zwischen Chlorophyllabbau und dem Auftreten roter Chlorophyllkataboliten in Blattsegmenten von Gerste. Im Tageslicht ist der Chlorophyllabbau (○) stark verzögert, und Kataboliten (□) sind kaum messbar. Im Dauerdunkel geht mit dem raschen Chlorophyllabbau (●) die vorübergehende starke Zunahme des Gehalts an Kataboliten (■) einher.

die typischen Maleimide der Pyrrolringe I und IV des Porphyrins erhalten werden. Die Hauptkomponente aus der Serie von roten Pigmenten wurde rein isoliert: das Molekulargewicht beträgt 718 gegenüber 894 von Chlorophyll a; ein grösseres Fragment des Tetrapyrrolysystems scheint zu fehlen. Zur Herleitung der Struktur fehlt noch die unerlässliche Information über das Schicksal des Phytols, das in den roten Pigmenten durch einen anderen Alkohol ersetzt zu sein scheint. Vielleicht ist für Chlorophyllkataboliten gar der Begriff «Phytobilirubin» angebracht, hat es sich doch herausgestellt, dass die kolorimetrische Quantifizierung mit diazotiertem 4-Nitro-*o*-anisidin, wie sie für Gallenfarbstoffe im klinischen Labor verwendet wird, möglich ist^[30].

Viel mühsame aber lohnende Arbeit wird zu leisten sein, um aus den chemi-

schen Strukturen der roten und gelben Chlorophyllkataboliten den (höchst wahrscheinlich oxidativen) Abbauweg rekonstruieren und die möglicherweise beteiligten Enzyme identifizieren zu können. Noch sind die Endprodukte unbekannt, und die Frage, ob der Stickstoff zuletzt aus den Pyrrolringen freigesetzt und in den Pflanzen rezirkuliert wird, ist nach wie vor ungelöst.

Zum Schluss sei noch ein völlig unerwarteter Befund präsentiert. Für das Chlorophyll gilt wie für das Protein, dass im Verlauf der Seneszenz die Gehalte in den persistierenden Chloroplasten allmählich abnehmen (Fig. 5). Die Abbaureaktionen dürften daher in den Chloroplasten selbst stattfinden, und es schien beinahe selbstverständlich, die Chlorophyllkataboliten als intermediäre Abbauprodukte ebenfalls in diesen Organellen lokalisiert zu finden. Die Analyse der Kompartimentierung in Mesophyllzellen von gealterten Gerstenblättern ergab jedoch ein überraschendes Resultat: Die Chloroplasten enthielten nur geringe Mengen, und die Chlorophyllkataboliten befanden sich fast vollständig im Saft der Vakuolen. Es scheint daher, dass bei der subzellulären Organisation der Abbaupfade die Vakuolen eine vielleicht entscheidende Rolle spielen.

Die Chlorophyllmoleküle sind in den Thylakoiden der Chloroplasten an Apoproteine gebunden, analog zum Häm im Falle des Hämoglobins. Wie immer der Abbauweg des Chlorophylls aussehen mag, der entscheidende Schritt muss sich in den Chloroplasten vollziehen. Auf eine noch völlig unbekannt Weise müssen die Chlorophyll-Protein-Komplexe der photosynthetischen Membranen zum Zerfall gebracht und dadurch das Pigment dem Angriff von katabolischen Enzymen zugänglich gemacht werden. Die in einem einzigen Gen mutierte nicht-vergilbende Abart des Wiesenschwingers *Festuca* zeigt an, dass ein Protein – vermutlich ein Enzym – für den entscheidenden Schritt im Chlorophyllabbau verantwortlich ist. Die nicht-grünen Chlorophyllkataboliten werden uns hoffentlich zur Identifikation dieses Enzyms verhelfen und zur Aufklärung des hinter dem so augenfälligen Naturschauspiel der Blattvergilbung steckenden biochemischen Geschehens.

Eingegangen am 21. Oktober 1987 [FR 44]

- [1] A. C. Leopold, «Ageing and senescence in plant development», in K. V. Thimann (Ed.): *Senescence in Plants*, CRC Press, Boca Raton FL (1980), p. 2.
- [2] K. Mothes, «Über das Altern der Blätter und die Möglichkeit ihrer Wiederverjüngung», *Naturwissenschaften* 47 (1960) 337.
- [3] H. S. Mei, K. V. Thimann, *Physiol. Plant.* 62 (1984) 157.
- [4] M. E. Nicolas, R. J. Simpson, H. Lambers, M. J. Dalling, *Ann. Bot.* 55 (1985) 743.
- [5] J. S. Pate, «Transport and partitioning of nitrogenous solutes», *Annu. Rev. Plant Physiol.* 31 (1980) 313.
- [6] P. Matile, «Entwicklung einer Blüte», *Vierteljahrsschr. Naturforsch. Ges. Zürich* 122 (1978) Neujahrsblatt.
- [7] V. Wiemken-Gehrig, A. Wiemken, P. Matile, *Planta* 115 (1974) 297.
- [8] V. A. Wittenbach, *Plant Physiol.* 59 (1977) 1039.
- [9] H. Thomas, J. L. Stoddart, *Plant Physiol.* 56 (1975) 438.
- [10] H. Thomas, *Theor. Appl. Genet.* 73 (1987) 551.
- [11] R. O. Huffaker, L. W. Peterson, «Protein turnover in plants and possible means of its control», *Annu. Rev. Plant Physiol.* 25 (1974) 363.
- [12] H. Thomas, *Plant Sci. Lett.* 6 (1976) 369.
- [13] J. Cuello, M. J. Quiles, B. Sabater, *Physiol. Plant.* 60 (1984) 133.
- [14] H. Kende, «The cytokinins», *Int. Rev. Cytol.* 31 (1971) 301.
- [15] V. A. Wittenbach, *Plant Physiol.* 70 (1982) 1544.
- [16] Z. Even-Chen, D. Atsmon, C. Itai, *Physiol. Plant.* 44 (1978) 377.
- [17] J. Ueda, J. Kato, *Z. Pflanzenphysiol.* 103 (1981) 357.
- [18] R. A. Weidhase, J. Lehmann, H. Kramell, G. Semdner, B. Parthier, *Physiol. Plant.* 69 (1987) 161.
- [19] P. Matile, «Biochemistry and function of vacuoles», *Annu. Rev. Plant Physiol.* 29 (1978) 193.
- [20] T. Boller, A. Wiemken, «Dynamics of vacuolar compartmentation», *Annu. Rev. Plant Physiol.* 37 (1986) 137.
- [21] V. A. Wittenbach, W. Lin, R. R. Hebert, *Plant Physiol.* 69 (1982) 98.
- [22] E. Martinoia, U. Heck, M. J. Dalling, P. Matile, *Biochem. Physiol. Pflanz.* 178 (1983) 147.
- [23] T. M. Wardley, P. L. Bhalla, M. J. Dalling, *Plant Physiol.* 75 (1984) 421.
- [24] S. Schoch, H. Scheer, J. A. Schiff, W. Rüdiger, H. W. Siegelman, *Z. Naturforsch. C* 36 (1981) 827.
- [25] S. Schoch, F. X. Vielwerth, *Z. Pflanzenphysiol.* 110 (1983) 309.
- [26] D. Amir-Shapira, E. E. Goldschmidt, A. Altman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84 (1987) 1901.
- [27] M. J. Maunders, S. B. Brown, H. W. Woolhouse, *Phytochemistry* 22 (1983) 2443.
- [28] S. Schoch, W. Rüdiger, B. Lüthy, P. Matile, *J. Plant Physiol.* 115 (1984) 85.
- [29] B. Lüthy, P. Matile, H. Thomas, *J. Plant Physiol.* 123 (1986) 169.
- [30] P. Matile, S. Ginsburg, M. Schellenberg, H. Thomas, *J. Plant Physiol.* 129 (1987) 219.

The Role of Nitrogen-containing Substances in Food and Human Metabolism**

Paul-André Finot*

The role of nitrogen-containing substances in human metabolism is attributed mainly to the class of amino acids. They are supplied by food protein and their main function is to synthesize body proteins. The protein requirement, the nutritional quality of food proteins, the methods of evaluating them, and the technologies adapted to preserve this nutritional quality are very well-known. The supply of adequate protein intake to the different groups of healthy populations for growth and maintenance is now more of an economic problem than a scientific one. – In addition to their role in protein synthesis, the amino acids, depending on the way to provide them (as free amino acids, peptides or proteins) or on their origin (vegetable or animal) or on their dietary level, or on their specific effect on metabolism or functions may be utilized by their modulation in the diet to correct or treat pathological situations relative to behaviour, allergy, infection, stress or several cases of metabolic diseases. Long-term studies are necessary to evaluate the biochemical evidences and control the effectiveness.

1. Introduction

Nitrogen enters in the composition of a great number of molecules of the living kingdom, participating in many biochemical and physiological functions. The privileged role of the dietary nitrogen compounds and particularly of proteins has been recognized very early on. The discovery of amino acids and of the essential role of some of them has contributed to establishing the basis of protein nutrition with the development of the notions of requirement, bioavailability, nutritional value and the simultaneous development of the methodologies to quantitatively evaluate them, by chemical and biological tests.

In parallel to this global approach of nutrition, the rapid development of bio-

chemistry allowed the nutritionists to explain the mechanisms by which the nutrients are transformed, how they regulate the important metabolic pathways and influence cellular functions. On this basis, new concepts have been developed aiming at modifying some functions in modulating the dietary composition of nutrients. Since proteins possess twenty amino acids, the perspectives are great to act on functions in changing their dietary levels.

Those two aspects of protein nutrition will be discussed hereafter.

2. Foods as a Source of Nitrogen-containing Substances

Our foods contain a great number of nitrogen-containing substances which are synthesized in the living kingdom and which participate in the well-known «nitrogen cycle». Mineral nitrogen in the form of gaseous nitrogen, nitric acid or ammonia is transformed into organic nitrogen by bacteria and plants in the form of elaborated nitrogen substances which are necessary for the animal kingdom. The



Paul-André Finot: Born 1936 in Perenchies (North of France). He received his scientific background at the University of Lille: 1959 Graduate Engineer in Chemistry from the High School H.E.I. (Hautes Etudes Industrielles); 1962 Doctor-Engineer degree prepared at the Biochemistry Department of the Medical School. In 1964 he joined the Nestlé Research Laboratory in La Tour-de-Peilz to work on the chemical modifications of food proteins during processing and storage. 1981 he received the International Award for Modern Nutrition distributed by the Central Association of Swiss Milk Producers.

metabolism residues of all living tissues return to the soil and are mineralized by the humification process.

Mankind also participates in the nitrogen cycle and takes the nitrogen-containing substances it needs in the plant and animal kingdom.

The different classes of nutrients possess nitrogen-containing substances: proteins are composed of amino acids, the lipid class contains phospholipids rich in ethanolamine and choline, carbohydrates contain amino sugars, and many vitamins contain nitrogen. In addition to the nutrient classes, many nitrogen-containing substances are also found belonging to the products of intermediary metabolism. For example, nucleic acids, amines, and polyamines.

The nutritional properties of those nitrogen-containing substances depend on both their «essentiality» and their level in the diet. The essential nitrogen-containing nutrients are some amino acids and some vitamins. The amino acids are provided by proteins which supply about 12% of our calories while vitamins are provided in trace amounts.

So, without neglecting the importance of the other nitrogen-containing substances, we will focus our interest on proteins which are the main source of nitrogen and possess twenty different amino acids each playing a particular role.

3. Foods as a Source of Proteins

3.1. Protein Resources

Among the food resources available in the plant and animal kingdoms, humans have selected during evolution, their food

* Correspondence: Dr. P. A. Finot
Nestlé Research Centre
NESTEC Ltd.
Vers-chez-les-Blanc
CH-1000 Lausanne 26

** This article is based on a lecture devoted to the centenary of the Swiss Society for Analytical and Applied Chemistry (SGAAC) in Basel, October 23, 1987.

to cover their needs. The needs in proteins were probably not the easiest to meet. Indeed, proteins are found to be distributed quantitatively in a very heterogeneous way, in a range varying between less than 1% for some green vegetables and up to 80% for some animal sources (Table 1)^[1].

Human populations were able to adapt to ecosystems only producing a choice of foodstuffs rich enough in protein to cover their needs. However, it can be observed that although humans succeeded to adapt to extreme climatic conditions, many populations live in underprivileged conditions and suffer from calorie and protein malnutrition.

3.2. Requirement

Human populations with a low protein intake develop the following symptoms: growth retardation, loss of hair and of pigmentation, decrease of immune response, apathy, oedema, ... which disappear with a protein adequate diet. In order to avoid such nutritional deficiencies in at risk populations, expert committees have defined the protein requirements of different groups of population. The last ones have been edited in 1985^[2]. The protein requirements called «safe level of protein intake» are expressed in g of protein/kg body weight/day (Table 2). The quantities of protein proposed relate to a protein source with a nutritional value similar to that of milk or eggs. Those values diminish with age showing that the needs for growth are more important than the needs for maintenance.

The notion of requirement is very much subject to and depends on the parameters used to evaluate them. For humans the parameters used are growth and nitrogen balance.

The figures of the safety levels of protein intake proposed by the experts correspond to the mean values experimentally measured to ensure normal growth for infants and a balanced nitrogen balance-sheet in adults plus two standard deviations to take into account the individual variations. As an example, the safety level for an adult of 70 kg is 52.5 g/day of protein.

Those requirements are increased during gestation by 6 g/day (mean values) and lactation by 17.5 to 13 g/day (mean values before and after 6 months) to take into account the increase of new tissues and the secretion of milk^[2].

The organisms are able to adapt to protein intakes much higher than the recommended values. This provides advantages of a metabolic nature or of another nature. What has been observed in rats may be given as an example: To assure a normal growth, rats have to eat a diet containing 13% protein; for its maintenance an adult rat has to eat a diet containing only 4% protein^[3]. But if adult rats have a free choice between their protein source (60% protein) in a cup and their calorie source (0% protein) in a second cup, they adjust

their protein intake to the level of $32.5 \pm 8.8\%$ ^[4]. We can imagine that the rat draws some advantages or that they do not get any disadvantage in spontaneously choosing a high protein diet.

The notion of needs has also to be extended and adapted to different kinds of situation. The requirements have been defined for the normal physiological situations (growth, maintenance, gestation, lactation) which do not correspond to the requirements for pathological situations in

which not only the rate of tissue renewal is modified, but also the specific effects of certain amino acids are required.

The protein needs are actually a need for a certain amount of nitrogen to compensate the obligatory losses due to the renewal of tissues and to build new tissues. They are composed of a certain amount of essential amino acids plus a source of non-essential nitrogen provided as non-essential amino acids which are always present in food proteins.

Table 1. Protein level of different classes of foodstuffs^[1].

Foodstuffs		g of protein/100 g dry matter
Vegetables	tomato	0.2
	spinach	0.3
Starchy roots	cassava	1-2
	potato	8
Cereals	rice	8.6
	maize	11
	wheat	10-13
Legumes	peanuts	27
	soya	40
Animal sources	milk	28
	meat	40-60
	eggs	48
	fish	60-80

Table 2. Safe level of protein intake for different classes of age^[2].

Class of Age	Safe Level of Intake (g/kg/day)	
Children	1-3 years	1.26-1.13
	3-6 years	1.09-1.00
	6-10 years	1.01-0.99
Girls	10-18 years	1.00-0.80
Boys	10-18 years	0.99-0.86
Adults and Elderly		0.75

Table 3. Classification of amino acids with respect to their essential character in rats according to Rose et al.^[5] with some modifications.

essential: lysine, tryptophan, phenylalanine, leucine, isoleucine, threonine, methionine, valine
essential for babies: histidine, cystine
semi-essential: cystine (derived from methionine), tyrosine (derived from phenylalanine)
non-essential: arginine, glycine, alanine, aspartic acid, glutamic acid, proline

Table 4. Comparison of suggested patterns of amino acid requirements with the composition of cow's milk^[2].

Amino Acid (mg/g crude protein)	Suggested Pattern of Requirement				
	Infant mean ^{a)}	Pre-school Child (2-5 years) ^{b)}	Schoolchild (10-12 years)	Adult	Cow's Milk
histidine	26	(19)	(19)	16	27
isoleucine	46	28	28	13	47
leucine	93	66	44	19	95
lysine	66	58	44	16	78
methionine + cystine	42	25	22	17	33
phenylalanine + tyrosine	72	63	22	19	102
threonine	43	34	28	9	44
thryptophan	17	11	(9)	5	14
valine	55	35	25	13	64
Total including histidine	460	339	241	127	504
minus histidine	434	320	222	111	477

^{a)} Amino acid composition of human milk.

^{b)} Amino acid requirement/kg divided by safe level of reference protein/kg.

For adults, safe level taken as 0.75 g/kg; children (10-12 years), 0.99 g/kg; children (2-5 years), 1.10 g/kg.

4. Proteins as a Source of Amino Acids

4.1. Essential Amino Acids

Amino acids composing proteins can be classified in different categories according to their «essentiality», i.e. their capacity to be synthesized by the organism (Table 3). There exist *eight* essential amino acids which cannot be synthesized by the organism. Two other amino acids are essential for the baby, histidine and cystine. There exist two semi-essential amino acids which derive from an essential one: cystine from methionine and tyrosine from phenylalanine.

4.2. Non-essential Amino Acids

The other amino acids can be synthesized by the organism but some of them have a certain «essential» character as in some circumstances the organism is not able to produce them in enough quantity. This is the case for arginine and glycine. Those non-essential amino acids have been classified by Rose et al.^[5] in a certain order with respect to their growth effects in the rat (Table 3).

4.3. Requirement for the Essential Amino Acids

In reality, the requirement for proteins can be defined more precisely into the requirements for the essential amino acids. Those have been estimated for the different

groups of population and are expressed in mg/kg/day. Those values are complementary to the requirement for proteins as defined in Section 2.2 and Table 2 and can be utilized to calculate the ideal amino acid pattern for each class of population, expressed in g of amino acid/100 g of protein (Table 4)^[2].

4.4. Chemical Score

From these patterns of essential amino acids, it is possible to evaluate the nutritional value of every protein source for each group of population. For that, a comparison of the content in essential amino acids of the test protein relative to the reference amino acid pattern can be made. For each amino acid a value in % of the ideal level is obtained and the lower one is called «chemical score». This scoring reveals the limiting essential amino acid from each protein:

$$\text{Score} = \frac{\text{mg amino acid in 1 g test protein}}{\text{mg amino acid in reference protein}} \times 100$$

Table 5 gives examples of amino acid scores of vegetarian diets for pre-school children^[2].

Table 5. Example of amino acid scores of vegetarian diets (percentage of adequacy)^[2].

Diet	Pre-school Child			
	lysine	methionine + cystine	threonine	tryptophan
wheat-based	76	—	91	—
rice-based	81	—	—	73
mixed cereals	84	—	97	91
rice/beans/maize	97	—	—	—
maize 76%/beans 24%	66	—	—	64
cassava-based	72	96	83	—
sorghum-based	67	—	92	—

Table 6. Biological evaluation of different proteins from animal and vegetable sources.

Protein	PER		Digestibility (D)	Biological Value (BV)	NPU	Limiting Amino Acid(s)
	absolute	% of casein				
egg	4.02	126	99.1	98.7	98.3	
whey protein	3.88	121	99.8	91.4	91.2	
beef muscle	3.58	112	92	87.5	80.4	
casein	3.2	100	93.1	83.9	77.3	methionine
soya meal	2.2	69	79.4	74.1	58.8	methionine
peanut meal	1.1	34	90.9	50.8	46.1	lysine, methionine
wheat gluten	0.31	9.7	98.5	48.5	47.7	lysine, threonine
zein (maize)	-1.44	0	48.3	26.7	12.9	lysine, tryptophan
yeast protein	1.72	54	89.1	50.4	44.9	methionine

«bolic cages» to separate the urines from the faeces. A balance sheet is calculated between nitrogen intake (I) and nitrogen excreted in the faeces (F) and in the urines (U).

The following factors are determined:

$$\text{apparent digestibility } D = \frac{I - F}{I}$$

$$\text{apparent biological value } BV = \frac{I - F - U}{I - F}$$

apparent net protein utilization

$$NPU = \frac{I - F - U}{I}$$

Table 6 gives some estimations on the nutritional value of food proteins by biological tests (PER and NPU).

Bioavailability of some Essential Amino Acids

Growth tests in rats have been developed to evaluate the bioavailability of lysine, methionine plus cystine, and tryptophan in food proteins. These tests are based on the property of the rate of growth to be proportional to the level of the limiting essential amino acid in the range of growth zero to maximum growth^[8].

4.6. Effects of Processing and Storage

The chemical and biological tests have been utilized to evaluate the effects of processing and storage on the digestibility of food proteins and the bioavailability of the amino acids, the most sensitive to chemical modifications.

Several kinds of chemical modifications have been described involving proteins, sugars, oxidative agents, tannins etc. They concern a limited number of amino acids, mainly lysine, methionine, cystine, and

Table 7. Types of reactions between proteins and food components.

Types of Reaction	Amino Acids Involved
Protein-Protein	
→destruction	cystine, arginine
→lysinoalanine	lysine, cystine
→racemization	serine, aspartic acid
→isopeptides	glutamic acid, lysine
Protein-Sugar	
→«early» Maillard	lysine
→«advanced» Maillard	lysine, methionine, tryptophan
Protein-Oxidizing Agent	
- H ₂ O ₂ , polyphenols	methionine, cystine, lysine
- oxidizing lipids	
Protein-Tannin	
- cocoa	(Digestibility)
- sorghum	

tryptophan (Table 7). These chemical modifications occur during heat treatments, storage, alkaline treatments^[9].

Food industries are very much aware of such problems and important efforts have been made to reduce or avoid these phenomena in order to preserve the nutritional value. However, in many cases, these chemical modifications cannot be avoided and a compromise has to be made between the technological constraints and the maintenance of the nutritive values^[10].

5. Protein Turnover

The nitrogen balance sheet which is based on the measurement of the intake and of the excretions of nitrogen is a global and static approach to protein metabolism which does not take into account internal phenomena.

An individual with a nitrogen balance in equilibrium excretes as much nitrogen as

4.5. Biological Tests

The disadvantage of the chemical score is that it does not take into account the physiology of digestion and the possible factors which can modify the absorption or the utilization of the amino acids. For many reasons (presence of trypsin inhibitors, undenaturated proteins, unadapted technological process) a protein can be partially hydrolyzed by the intestinal proteolytic enzymes reducing the absorption and therefore the bioavailability of its amino acids. During processing and storage, some amino acids can be chemically transformed into derivatives which are not utilizable. So biological tests have to be made to control the real potential of proteins to cover the needs.

PER (Protein Efficiency Ratio)^[6]

This is a growth test performed in weaning rats fed a diet adequate in every nutrient and containing the test protein at 10%. After 3-4 weeks' feeding, the ratio

$$\frac{\text{weight gain}}{\text{protein intake}} = \text{PER}$$

is calculated and compared to the PER value obtained from a group of rats fed the same basal diet but containing casein.

NPU (Net Protein Utilization) - Nitrogen Balance^[7]

In this test, the rats fed the same diet as in PER determination are put in «meta-

he eats and therefore does not increase his protein storage (Fig. 1). In reality this means that he synthesizes as much protein that he breaks down and that he renews his tissues without any loss or gain. When an individual has a negative nitrogen balance of 10g/day, this means that he breaks down more protein than he synthesizes and that the deficit is 10 g of nitrogen. Several cases can occur^[11]:

- a) Only the synthesis is modified (increased or diminished);
- b) Only the breakdown is modified (diminished or increased);
- c) Both synthesis and breakdown are modified to obtain a global deficit of 10 g nitrogen per day.

All these cases can correspond to specific physiological situations. For example, during the early period of fasting, only the protein synthesis is reduced while under prolonged fasting both synthesis and breakdown are diminished. In contrast, stress (effect of cortisol) increases the protein breakdown. To the static approach of the nitrogen balance, it is better to substitute a dynamic approach involving the notion of flux or of turnover (Fig. 2).

Tissue proteins are synthesized from a pool of free amino acids which is supplied on one hand by the amino acids coming from digestion of the dietary proteins and on the other hand by the amino acids coming from the breakdown of the tissue proteins. The flux (Q) is the quantity of nitrogen crossing the pool of free amino acids. This flux, also called turnover, is equal to:

$$Q = A + D = E + S$$

- A = nitrogen intake;
- D = nitrogen coming from protein breakdown;
- E = excreted (urinary + fecal + tegumental) nitrogen;
- S = nitrogen utilized for protein synthesis.

This equation can be transformed as follows:

$$A - E = S - D$$

Nitrogen balance = difference between synthesis and degradation.

Practically nitrogen flux is measured with amino acids isotopically labeled with ¹⁵N, ¹³C or ¹⁴C. Table 8 gives some figures of protein turnover in infected well- and under-nourished people^[12].

In many pathological situations, a rapid turnover is beneficial as it increases the metabolic adaptation to any change and increases the rate of tissue repair. This can be achieved with a high protein diet. It appears that the dietary proteins contribute to about 20% of the nitrogen flux.

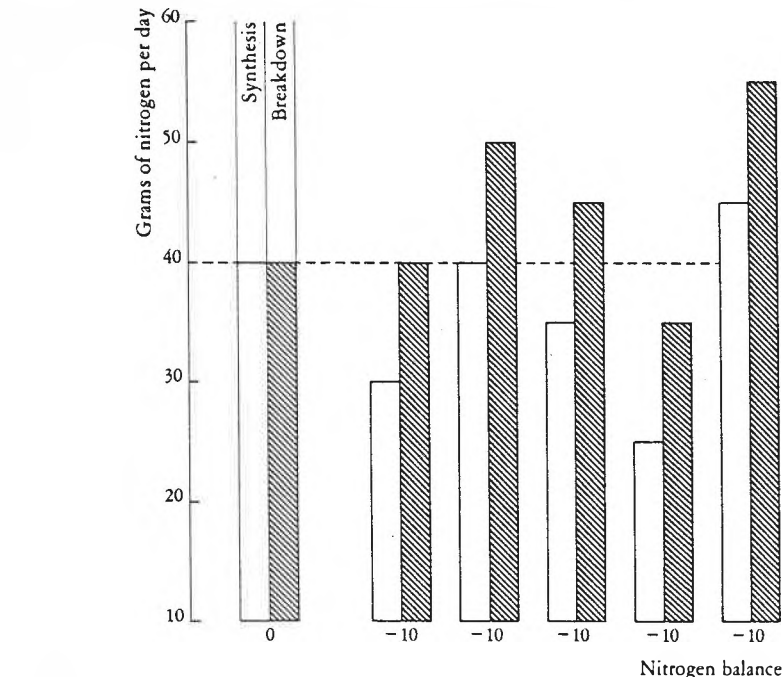


Fig. 1. Mechanisms of nitrogen imbalance^[11].

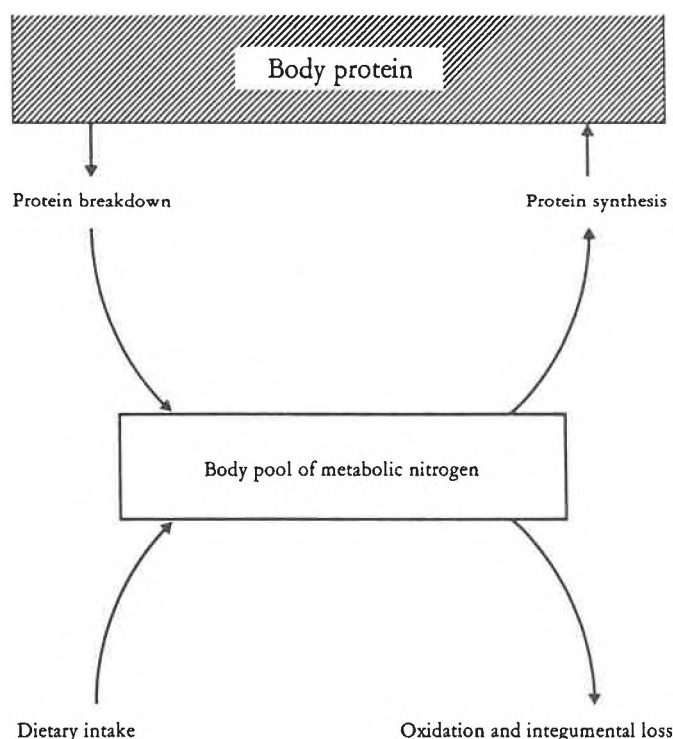


Fig. 2. Components of whole-body protein metabolism^[11].

This means that the organism synthesizes about five times more protein than is eaten or that each amino acid is recycled five times.

6. Amino Acids as Precursors of Neurotransmitters

Neurotransmitters are chemical mediators which intervene in the process of communication between the neurons of the central nervous system and are therefore involved in many aspects of behaviour. Some amino acids are neurotransmitter precursors: glutamic acid is the precursor of GABA (gamma-aminobutyric acid), tryptophan is the precursor of serotonin, and tyrosine is the precursor of dopamine

Table 8. Infection and protein turnover^[12]

Group	Protein Turnover [g/kg/9h]	
	Synthesis	Breakdown
well-nourished acute infection	3.8 ± 1.4	5.1 ± 1.9
malnutrition + infection	4.7 ± 1.3	4.5 ± 1.5
kwashiorkor + infection	2.5 ± 0.6	2.4 ± 0.5
kwashiorkor + no infection	1.3 ± 0.7	1.2 ± 0.7

and norepinephrine. The activity of a neurotransmitter depends on the concentration in the synapses and therefore on the concentration of the amino acid precursor where the neurotransmitter is produced. Since the amino acid precursors are provided by the diet, it is tempting to think that it is possible to modify the synthesis of the neurotransmitters in modifying the intake of their precursors and consequently to influence some type of behaviour.

The utilization of L-DOPA ((-)-dihydroxyphenylalanine), a metabolite of tyrosine to treat Parkinson's disease, was the first clinical application of a neurotransmitter precursor. This success had a profound effect on subsequent research on neurotransmitter precursors and on the research related to diet and behaviour.

Many studies have been made on the effect of dietary tryptophan which is the precursor of serotonin involved in the regulation of sleep, appetite, body temperature, sensitivity to pain, and aggressivity. In the case of tryptophan, there is a chain of causality to establish and to control before any application can be made^[13]:

dietary tryptophan → plasma tryptophan → brain tryptophan → brain serotonin → change of behaviour

This type of causality seems to be evident but the biological processes are not so simple and obey their own laws which have to be discovered. For example:

- tryptophan enters the brain via the large neutral amino acid transport system and it must compete with valine, leucine, isoleucine, tyrosine, phenylalanine, and methionine;
- animal experiments have shown that the level of brain tryptophan depends not on the plasma tryptophan level but on the ratio tryptophan/large neutral amino acids;
- tryptophan binds reversibly to albumin and only free tryptophan is directly available for transport;
- animal experiments have shown that the rate-limiting step in the formation of serotonin is the hydroxylation of tryptophan into 5-OH-tryptophan and that this enzyme is unsaturated at the tryptophan concentration normally found in the brain;
- human experiments have shown that the ratio tryptophan/large neutral amino acids in the plasma increases by the ingestion of free tryptophan at the same time as the ingestion of carbohydrate. The effect of carbohydrates seems to be due to the increase of plasma insulin which enhances the entry of the large neutral amino acids in the muscles.

The last step is to demonstrate the efficacy on one aspect of behaviour. This was done on human volunteers with long sleep latencies. They received 500 mg of free tryptophan, corresponding to 140% of the minimum requirement, in a chocolate bar supplying a small carbohydrate load. Us-

ing a double-blind cross-over design, it was shown that after tryptophan administering, sleep latency was significantly shorter.

Similar studies are in progress to study the effect of dietary tyrosine on mild hypertension and depression^[14].

7. Protein Sources and Cholesterol Metabolism

Several studies performed on animals and humans have shown that the dietary protein level as well as the protein source (animal or vegetable) may affect plasma cholesterol and the development of arteriosclerosis^[15].

7.1. Influence of the Dietary Protein Level

In general, a protein-poor diet decreases body weight and increases plasma cholesterol both in animals and humans. This can be explained by various metabolic changes including hypertriglyceridemia, hepatic synthesis of fatty acids, and sulfur amino acid deficiency.

7.2. Influence of the Nature of the Dietary Proteins

The origin of the dietary proteins, animal or vegetable, has been shown to have an important effect on cholesterol metabolism. A diet rich in animal protein increases plasma cholesterol and favors the development of arteriosclerosis. In contrast, plant proteins, particularly soya, are able to decrease plasma cholesterol and mainly LDL cholesterol in type II hypercholesterolemia. Soya was also found to have no effect on normo-cholesterolemic subjects.

7.3. Hypotheses on the Mechanism

A diet containing a mixture of free amino acids of the same composition as casein has a hypercholesterolemic effect similar to that of casein while a diet containing a mixture of free amino acids of the same composition as soya protein has a hypocholesterolemic effect lower than that of soya (Table 9)^[16]. The hypercholesterolemic effect of soya can be attributed to various factors: presence of phytosterols and of saponins, the carbohydrate composition, the mineral content, and also the low methionine and choline content.

The hypercholesterolemic effect of casein cannot be attributed to the presence of minor components like with soya and there is important evidence that the hypo- or hyper-cholesterolemic effects of soya and casein, respectively, are due to their amino acid profile or other factors resulting from their structure, for example the rate of amino acid absorption or size and sequence of the peptides absorbed.

Table 9. Serum cholesterol levels in rabbits fed diets containing casein and soya or mixture of free amino acids of the same composition^[16].

Protein and amino acid (AA) source	Amino acid composition equivalent to	Serum cholesterol [mmol/L]
casein	casein	5.72 ± 0.98
AA	casein	5.52 ± 1.09
soya	soya	1.75 ± 0.36
AA	soya	3.21 ± 0.78

Table 10. Differences in the amino acid composition of casein and soya.

Amino Acids [g/16 gN]	Casein	Soya
lysine	8.2	6.6
arginine	4.0	7.5
lysine/arginine	2.05	0.88
methionine	3.0	1.3
cystine	0.4	1.3
methionine/cystine	7.5	1.0
glycine	1.6	4.2

Lysine/Arginine Ratio

Casein and soya differ by their levels of lysine and arginine with a ratio lysine/arginine of 2.04 and 0.88%, respectively (see Table 10).

In some animal experiments, the addition of arginine to casein decreases its hypercholesterolemic effect while in others, the addition of lysine to soya reduces its hypocholesterolemic effect. Therefore, either lysine or arginine or their ratio seem to be involved in cholesterol metabolism. The exact mechanism is not known but several hypotheses have been proposed: For instance, the inhibitory effect of lysine on arginase which increases the level of arginine available for the arginine-rich apolipoprotein, or the insulin stimulating effect of arginine which modifies the activity of the enzymes involved in the synthesis and the degradation of cholesterol, HMG-CoA reductase and cholesterol-7- α -hydroxylase, respectively^[15].

Sulfur Amino Acids

The levels and the proportions of sulfur amino acids, methionine and cystine, are very different in soya and casein. Rat experiments have shown the hypercholesterolemic effect of the methyl moiety of methionine and the hypocholesterolemic effect of cystine^[17,18] which could be partly attributed to its ability to produce taurine precursor of taurocholic acids^[17].

Glycine

Its hypocholesterolemic effect could be attributed to its ability to detoxify an excess of methyl groups of methionine in producing sarcosine^[17,19].

8. Free Amino Acids – Peptides – Proteins

Food proteins are hydrolyzed in the intestine by proteolytic enzymes into peptides and free amino acids. Before getting

into the bloodstream, amino acids are transported through the gut either as free amino acids via specific transport mechanisms or as peptides which are hydrolyzed in the enterocyte. This second transport system is more efficient and more rapid, so that feeding free amino acids is nutritionally and physiologically (high osmotic pressure) less adequate than feeding peptides or intact proteins.

When the hydrolysis of food proteins in the gut is no longer adequately ensured, as it is the case in severe malnutrition, pancreatic insufficiency, chronic diarrhoea, intestinal infection etc., feeding hydrolyzed proteins is recommended. When the cases are severe, the permeability of the intestinal membranes towards large peptides or protein fragments increases with a risk of immunological reactions and of allergy to food proteins.

Adequately hydrolyzed proteins can therefore resolve the problems of the amino acid absorption, of the osmotic pressure, and of the allergenic response.

It is now possible to prepare on an industrial scale enzymatically hydrolyzed proteins in quantities large enough to provide products for a large market. Such products are foreseen to be utilized by at-risk populations, i.e. premature or full-term infants suffering from chronic diarrhoea. For the development of such products, a certain number of problems had to be solved:

- The effect of the Maillard reaction on the nutritional value of milk-type products containing free amino acids, peptides, and reducing sugars has to be controlled. The risk is important as each peptide linkage which is hydrolyzed liberates an additional free amino group susceptible to reaction with sugars.
- The hypoallergenicity has to be checked for each production batch^[20].
- The exocrine pancreatic response has not to be impaired. It is well known that the synthesis and pancreatic secretion of the proteolytic enzymes, trypsin and chymotrypsin, are stimulated by food proteins present in the duodenum via a negative feedback regulation mechanism.

Studies in rats fed diets containing either whey proteins, intact or hydrolyzed by trypsin, chymotrypsin or pancreatin, or a free amino acid mixture of the same composition have shown that the stimulation of the pancreas (i) increases with the dietary nitrogen level and (ii) is similar with intact or enzymatically hydrolyzed proteins and lower with the mixture of free amino acids^[21].

Feeding peptides does not therefore disturb the exocrine pancreatic response.

9. Amino Acids and the Detoxification Process

Our organism is equipped to detoxify many kinds of molecules coming from our

food or from endogenous origins such as free radicals. A certain number of amino acids are involved in the detoxification processes.

9.1. Detoxification of Xenobiotics

It is well known that glycine is involved in the detoxification of aromatic compounds which are excreted as hippuric acid. Recently, it has been demonstrated that hydroxymethylfurfural (HMF) produced in processed foods via the Maillard reaction was excreted as hydroxymethylfurfurylic acid free and combined with glycine. It was also shown that the proportion of the glycoderivative increases with the increased intake of glycine^[22].

Cysteine and reduced glutathione (a tripeptide formed by glutamic acid, cysteine, and glycine) are able to bind xenobiotics to detoxify them and accelerate their elimination via the kidney. This is the case for terpenes (cafeol and cafestol) and for bromobenzene^[23].

9.2. Detoxification of Free Radicals

Free radicals (superoxide ion, hydroxyl and peroxy radicals) are generated in cells submitted to stimulation by xenobiotics, microorganisms, allergens, etc.) or to injuries (such as reoxygenation after hypoxia). Each cell is equipped to detoxify those free radicals and among the mechanisms involved, sulfur amino acids play an important role. Reduced glutathione is able to destroy peroxides via the glutathione-peroxidase activity. Taurine, a catabolite of cystine present to a high level in muscles, is able to detoxify hypochlorite ions which have been found to be produced by the reaction of endogenously generated hydrogen peroxide and chloride ion^[24].

The possibility of increasing the pool of glutathione and of taurine by dietary means may be envisaged to improve the efficiency of the detoxification of free radicals.

10. Proteins and Amino Acids in Infections

The resistance of the organism to infections depends on many factors and among them dietary proteins and amino acids are greatly involved.

10.1. Dietary Protein Levels

The dietary proteins level considerably influences the immune status. In protein malnutrition immune defence is drastically affected which facilitates every type of infection (bacteria, virus, parasites) and slows down recovery.

When the infection is established, its evolution can depend not only on the efficiency of the immune system, but also on the capacity of the host to feed the parasite either from its endogenous reserves or from food. This is the case of intestinal

parasites and also of parasites circulating in the blood as those of malaria.

Studies performed in rats infected with *Plasmodium berghei* have shown that a protein-rich diet increases the number of circulating parasites while a protein-free diet decreases the circulating parasites but without completely eliminating them (Table 11).

Table 11. The effect of dietary protein and amino acids on the development of malaria in rats^[25].

Casein % in diet	Diet added amino acids	Relative Infection
0		0.1
4.2		1.0
8.5		1.7
17.0		7.5
4.2	Phe, Lys, His, Try	0.4
4.2	Thr, Met, Phe, Lys, Try	2.5
4.2	Thr, Ile	2.3
4.2	Thr, Val	2.1
4.2	Thr, Val, Ile	3.0
4.2	Thr, Val, Ile, Leu, Met	6.7

10.2. Effect of Specific Amino Acids

The malaria parasites circulating in the blood stream develop from the nutrients present in the blood. They have specific requirements for essential amino acids. They find them in the blood and their development should be modified by changing the amino acid blood profile.

Rat experiments have shown the importance of five amino acids, namely threonine, valine, isoleucine, leucine, and methionine on the severity of the infection. This shows that parasites are in competition with the host for the supply of amino acids and that the requirements of parasites have a pattern different from that of the host^[25].

Similarly, arginine has been found to be essential for the replication of the Herpes Simplex (HSV) virus in tissue culture and that in the presence of arginine lysine inhibits the replication of the virus by a mechanism of antagonism. In humans the intake of free lysine at the dose of 1 g/day was able to decrease both the severity of the symptoms and the healing time^[26]. However, those studies are contested by others that did not find any effect.

11. Dietary Treatment of Metabolic Diseases

A certain number of metabolic diseases affect the metabolism of amino acids. The genetic defect results from the absence of a key enzyme essential for the normal metabolism (phenylketonuria) or from the absence of the transport system (cystinuria).

Some of those diseases can be treated with an adequate protein diet.

11.1. Phenylketonuria

In this disease, there is a lack of phenylalanyl-hydroxylase activity. This results in the accumulation of phenylalanine and of phenylpyruvic acid which is neurotoxic. Babies suffering from this disease have to ingest an adequate amount of phenylalanine to build up their proteins and to avoid any toxicity. For each patient, a balanced proportion has to be adapted between a normal source of protein to provide the exact requirement for phenylalanine and a mixture of free amino acids containing no phenylalanine.

11.2. Cystinose

Children suffering from this disease excrete, in their urine, large amounts of cystine, lysine, and arginine. The treatment which has been proposed is a diet poor in sulfur amino acids, methionine and cystine. The protein source which is utilized is lentil which is very poor in sulfur amino acids. The poorer varieties are selected to this purpose.

12. Other Pathologies

Many other pathologies have a dietetic approach which concerns the protein intake. Among them:

- Celiac disease which necessitates a diet free of gluten.
- Liver insufficiency which results in the decrease in hepatic oxidation of phenylalanine and tyrosine. The level of both amino acids increases in plasma and brain leading to encephalopathy. The perfusion of branched-chain amino acids which compete with aromatic amino acids entering the brain reduces the brain disfunction.
- Renal failure which results in the impossibility for the kidney to eliminate urea. A low-protein diet rich in essential amino acids reduces the production of urea. The utilization of keto-analogs would be a means of reducing the ingestion of nitrogen.

13. Conclusion

Among all the nitrogen-containing substances present in our foods, proteins are the most important as they provide the amino acids that we need.

The amino acids are utilized first of all for the synthesis of our body proteins, to build new tissues and to renew the existing ones. The renewal process gives 20% loss which has to be compensated by dietary protein. The protein requirements have been established for the different groups of population and have to be met by a judicious choice of foods which differ by the level and the nutrition value of their proteins. The nutritive value of dietary proteins depends on their essential amino acid composition and on their bioavailability which can be modified by the culinary and industrial processes. The nutritional quality can be quantitatively evaluated by chemical and biological tests. The basic knowledge and the technological skills exist to avoid protein malnutrition.

Amino acids are also involved in many metabolic pathways which influence a large range of functions such as sleep (tryptophan), cholesterol metabolism (plant/animal protein, methionine, cystine, lysine/arginine), resistance to infections (protein level, specific role of amino acids), detoxification of xenobiotics (cysteine, glycine) and of free radicals (cysteine, glutathione, taurine), allergy to food proteins (protein hydrolysates), and the treatment of many metabolic diseases and organ insufficiencies (liver, kidney).

Nutrition is now evolving from the classical sense in which the aim was the avoidance of deficiency states to a new field in which the aim is the modulation of metabolic functions.

- [1] «Amino acid content of foods and biological data on proteins», *FAO Nutr. Stud.* (1970), No. 24.
- [2] Report of a joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation: «Energy and proteins requirement», *WHO Tech. Rep. Ser.* (1985), No. 724.
- [3] R.G. Warner, L.H. Brewer: *Nutrition Requirement of Laboratory Animals*, National Academy of Sciences, Washington DC (1977).
- [4] P.D. Leathwood, D.V.M. Ashley, *J. Intake Res.* 4 (1983) 97: «Appetite».
- [5] W.C. Rose, M.J. Oesterling, M. Womack, *J. Biol. Chem.* 176 (1948) 753.
- [6] R. Jacquot, J. Peret, in E.J. Bigwood (Ed.): *International Encyclopedia of Food and Nutrition*, Vol. 11 «Protein and amino acid function», Pergamon Press, Oxford (1972), p. 317.
- [7] C. Den Hartog, G. Pol, in E.J. Bigwood (Ed.): *International Encyclopedia of Food and Nutrition*, Vol. 11 «Protein and amino acid function», Pergamon Press, Oxford (1972), p. 311.
- [8] H.K. Nielsen, D. De Weck, P.A. Finot, R. Liardon, R.F. Hurrell, *Br. J. Nutr.* 53 (1985) 281.
- [9] R.F. Hurrell, in G.G. Birch, K.J. Parker (Ed.): *Food and Health: Science and Technology*, Applied Science Publ., London (1980), p. 369.
- [10] R.F. Hurrell, P.A. Finot, *Experientia Suppl.* 44 (1983) 135: «Nutritional Adequacy, Nutrient Availability, and Needs».
- [11] E.B. Fern, M.J. Arnaud, in *Nestlé Research News 1984/85*, Nestec Ltd., Vevey (1986), p. 73.
- [12] J.C. Waterlow, *Aliment. Vie* 70 (1983) 4.
- [13] P.D. Leathwood, *Bibl. Nutr. Dieta* 38 (1986) 54.
- [14] J. Mauron, *Bibl. Nutr. Dieta* 38 (1986) 209.
- [15] G. Debry, in G. Schliere, H. Möre (Ed.): *Expanding Horizons in Arteriosclerosis Research*, Springer, Berlin (1987), p. 309.
- [16] A.H.M. Terpstra, C.J.H. Woodward, C.E. West, H.G. van Boven, *Br. J. Nutr.* 47 (1982) 213.
- [17] J.C. Seidel, N. Nath, A.E. Harper, *J. Lipid Res.* 1 (1960) 474.
- [18] K. Sugiyama, H. Akai, R. Funabiki, *Nutr. Rep. Int.* 34 (1986) 59.
- [19] J.E. Heady, S.J. Kerr, *J. Biol. Chem.* 248 (1973) 69.
- [20] J.J. Pahud, J.C. Monti, R. Jost, *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 4 (1985) 408.
- [21] R.S. Temler, C.A. Dormond, E. Simon, B. Morel, C. Mettraux, *J. Nutr.* 114 (1984) 270.
- [22] J.E. Germond, G. Philippossian, U. Richli, I. Bracco, M.J. Arnaud, *J. Toxicol. Environ. Health* 22 (1987) 79.
- [23] M. Friedman, *Adv. Exp. Med. Biol.* 177 (1984) 31: «Nutritional and toxicological aspects of food safety».
- [24] C.E. Wright, T.T. Lin, Y.Y. Lin, J.A. Sturman, G.E. Gaull, in S.S. Oja, L. Ahtee, P. Kontro, M.K. Paasonen (Ed.): *Taurine: Biological Actions and Clinical Perspectives*, Alan R. Liss Inc., New York (1985), p. 137.
- [25] E.B. Fern, J.S. Edirisinghe, G.A.T. Targett, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 78 (1984) 839.
- [26] R.S. Griffith, D.E. Walsh, K.H. Myrmell, R.W. Thompson, A. Behfgrooz, *Dermatologica* 175 (1987) 183.

Received: October 23, 1987 [FR 45]

Structure and Function of the Benzodiazepine Receptor**

Willy E. Haefely*

Benzodiazepine tranquilizers are the most frequently therapeutically used psychotropic agents since their introduction in 1960. Since 1974 research on the mechanism of action of agents acting on the specific benzodiazepine receptors (BZR) has been one of the hot areas of research in the neurosciences. – The BZR is an allosteric modulatory site on the GABA_A-receptor-gated chloride channel through which γ -aminobutyric acid (GABA), the most important inhibitory neurotransmitter in the mammalian central nervous system, produces most of its effects. The uniqueness of the BZR is its ability to mediate two opposite effects (facilitating or depressing) on the GABA_A-receptor function which can be blocked by specific antagonists. Research on the BZR has not only revealed the mechanism of action of an important class of tranquilizers and provided the basis for the development of novel innovative drugs, it has also led to a deep insight into the molecular and synaptic aspects of the central nervous system (CNS) functions.

1. Introduction

The first benzodiazepine (BZ) derivative with tranquilizing properties, chlordiazepoxide hydrochloride (Librium®), was synthesized almost exactly 30 years ago by Sternbach^[1]. The structure of diazepam (Valium®), the best known derivative of this class of compounds, is shown in Fig. 1. Well over 3000 compounds containing the characteristic 1,4-benzodiazepine skeleton or variations thereof have been synthesized and tested pharmacologically^[2]. Approximately 50 compounds belonging to this broadly defined class are available for therapy worldwide, and are among the most frequently used prescription drugs.

The pharmacological profile of BZs is, on the one hand, rather broad, covering anxiolytic, anticonvulsant, sedative («tranquilizing»), sleep improving, vigilance reducing, and muscle relaxant properties. On the other hand, this profile of activity is rather specific, clearly distinguishable from that of other agents affecting the

functions of the central nervous system (CNS). Very remarkably, BZs are virtually devoid of direct actions on biological systems outside the CNS (e.g. cardiovascular and other vegetative functions). Most BZs are very potent drugs, some exerting their therapeutic effects in doses of less than one milligram. BZs are exceptionally well tolerated, toxic effects being absent up to extremely high doses and even after prolonged intake. Side effects result from their pharmacological activity and are reversible.

The high potency and the specific action on the CNS point to a highly specific interaction of the compounds with biological target structures. Indeed, BZs were found to directly affect almost exclusively a single well-defined system of chemical signal transmission in the CNS, the GABAergic system^[3].

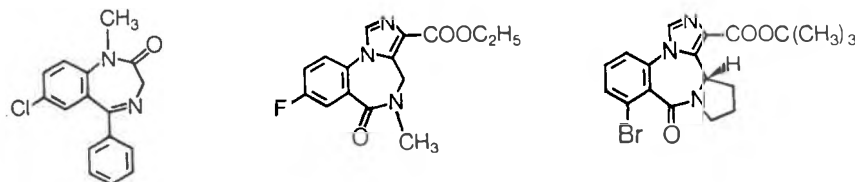


Fig. 1. Structural formulae (from the left) of diazepam, flumazenil, and Ro 16-6028, representative agonist, antagonist, and partial agonist at the benzodiazepine receptor.



*Willy E. Haefely: Born 1930 in Balsthal, SO. Studied medicine at the universities of Fribourg, Basel, and Vienna (1949–1955); M.D. 1956. Post-doctoral training in pathology, bacteriology and immunology, internal medicine. Since 1960 in the Pharmaceutical Research Department of Hoffmann-La Roche in Basel. 1974 habilitation and *venia legendi* for Pharmacology. 1981 Associate Professor of Pharmacology (Medical Faculty, Universität Basel). – Investigations and over 250 publications on the physiology and pharmacology of noradrenergic mechanisms, autonomic ganglia, aspects of sleep, GABAergic neurotransmission. Preclinical development of cardiovascular drugs, analgesics, anti-inflammatory agents, neuroleptics, antidepressants, tranquilizers, cognition improving agents. Recently, Willy E. Haefely was awarded the Roche Research and Development Prize.*

2. The GABAergic System

γ -Aminobutyric acid (GABA) is formed from glutamic acid by glutamic acid decarboxylase in a subpopulation of CNS neurons, called GABAergic (Fig. 2). GABA is stored in synaptic vesicles in the nerve endings of GABAergic neurons and released by exocytosis into the synaptic cleft when an action potential generated in the nerve cell body reaches the terminals. Inactivation of the released GABA occurs through active cellular transport (uptake) into GABAergic nerve endings and glial cells, where it can be metabolized via transamination.

GABA released into the synaptic cleft, the tiny extracellular space separating the GABAergic nerve endings from the GABA-responsive target neuron, interacts with glycoproteins, the GABA-receptors, embedded in the subsynaptic membrane (the membrane of the target neurons facing the GABAergic nerve terminal). At least two types of GABA-receptors exist, the GABA_A- and the GABA_B-receptors

* Correspondence: Prof. Dr. W. E. Haefely
Pharmazeutische Forschung/CNS
F. Hoffmann-La Roche & Co. AG
Grenzacherstrasse
CH-4002 Basel

** This article is based on a lecture devoted to the centenary of the Swiss Society for Analytical and Applied Chemistry (SGAAC) in Basel, October 23, 1987.

(Fig. 3). They differ by their affinity for GABA agonists (GABA mimetics) and GABA antagonists as well as by their coupling to signal transducers or effectors.

The GABA_A-receptor is coupled with a transmembrane ion channel (in fact, it is an integral part of this channel) selectively permeable in its open form for anions, in

particular, chloride ions. Activation of the GABA_A-receptor, i.e. formation of a reversible complex of the receptor with GABA and the resulting conformational change in the receptor, triggers the opening of the channel, which is in a closed conformation in the absence of GABA. In the open conformation, chloride ions can move through the channel. The intensity and direction (into the neuron or the extracellular space) of the chloride flux is determined by the electrochemical gradient, generated by the equilibrium potential (transmembrane potential at which no net chloride flux would occur at a given transmembrane concentration gradient) and the actual membrane potential. Net influx of chloride increases intraneuronal negativity and, by hyperpolarizing the neuron, moves the membrane potential further away from the critical potential at which an action potential is initiated; chloride influx also short-circuits the sodium influx underlying the excitatory synaptic potential and the action potential. Net efflux of chloride reduces the membrane potential and, thereby, decreases the amplitude and slows down the conduction of the action potential. These events and the decrease of the membrane resistance (by induced chloride conductance) are responsible for the inhibitory effect of GABA on neuronal activity.

The second type of GABA-receptors, the GABA_B-receptor, is not coupled to a chloride channel, but rather to a potassium channel and, perhaps, additionally affects calcium translocation and the cAMP generating system. It is not of interest in the context of the BZR.

GABA is the most important inhibitory neurotransmitter of the mammalian CNS. Approximately one third of all synapses in the brain are estimated to be GABAergic. These GABAergic synapses are vital to the function of the CNS. Depression of GABAergic synaptic function results in hyperexcitability with convulsions and death. GABAergic neurons are arranged in characteristic synaptic connections within the neuronal circuits of the CNS (Fig. 4). One type of synaptic connection mediates so-called presynaptic inhibition (Fig. 4c): a GABAergic nerve ending forms a synapse with the terminal of an excitatory neuron and the effect of GABA in this axoaxonal synapse is to reduce the amount of excitatory transmitter that is released in response to an incoming electrical signal. This type of inhibition allows distinct excitatory inputs to a neuron to be reduced without changing its responsiveness to other inputs. A second type of synaptic arrangement of GABAergic interneurons mediates feedback inhibition of an excitatory principal neuron (Fig. 4d): whenever this neuron fires an action potential, it activates the GABAergic interneuron which projects back to the principal neuron. This type of recurrent inhibition prevents excessive activation of principal neurons and acts to stabilize neuronal activity.

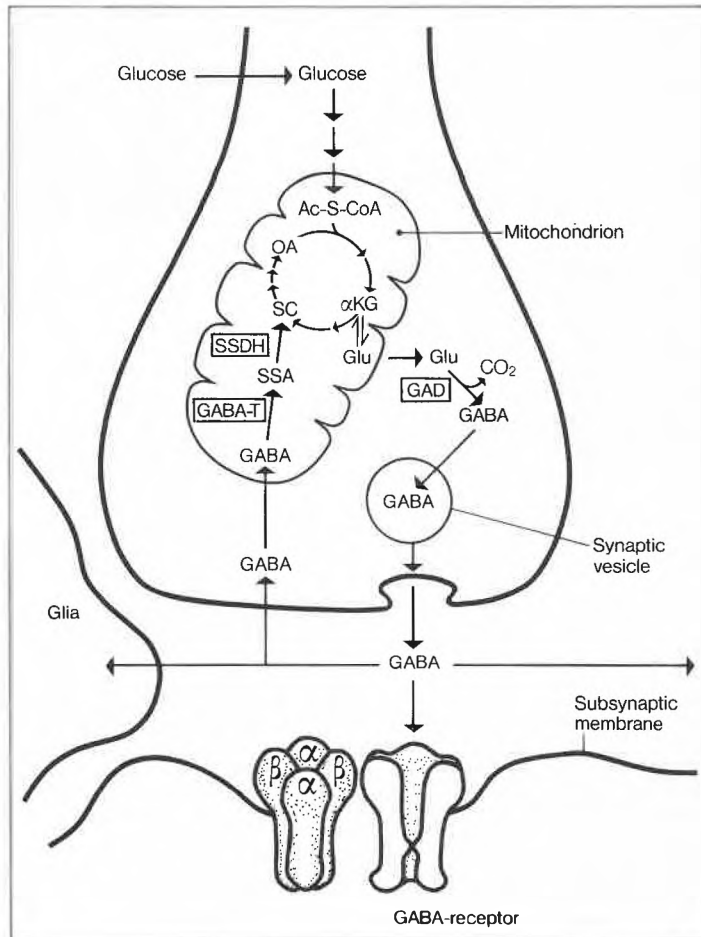


Fig. 2. Schematic diagram of a GABAergic synapse with the GABAergic nerve terminal (above) containing a mitochondrion and a synaptic vesicle, the postsynaptic GABA-sensitive neuron, the synaptic cleft, and a glial cell. Glutamate synthesized in the Krebs cycle is decarboxylated by GAD (glutamic acid decarboxylase) to GABA. After uptake from the synaptic cleft, GABA can re-enter the cycle after transamination. GABA-T = GABA transaminase; SSA = succinic acid semialdehyde; SSDH = succinic acid semialdehyde dehydrogenase; SC = succinic acid.

	GABA _A -RECEPTORS	GABA _B -RECEPTORS
COMMON AGONIST	GABA	GABA
SELECTIVE AGONIST	MUSCIMOL	BACLOFEN
SELECTIVE ANTAGONIST	BICUCULLINE	PHACLOFEN
EFFECTOR	Cl ⁻ CHANNEL	Ca ²⁺ CHANNEL ↓ AC ↓ K ⁺ CHANNEL ↑
ALLOSTERIC MODULATION	"BENZODIAZEPINES" BARBITURATES SOME CONVULSANTS	?

Fig. 3. Characteristics of the two types of GABA-receptors.

3. The Benzodiazepine Receptor (BZR)

The high potency of BZ tranquilizers and their specific interaction with the GABAergic system of the CNS clearly indicated from the beginning that these drugs had to interact with distinct molecules serving as receptors (recognition and transducer molecules). Identification of these BZR was achieved 1977 by the now classic radioligand binding assay^[4, 5]. Incubation of brain homogenates or membrane preparations with BZs of high specific radioactivity revealed the presence of saturable binding sites for these radioligands. The reversible binding of a radioligand is competitively inhibited by non-radioactive pharmacologically active BZs. While the binding sites were found to have roughly the same affinity (K_D) for ligands throughout the CNS, their density (B_{max}) turned out to differ in the various regions.

The regional distribution of BZ binding sites can be visualized in autoradiographs of brain slices incubated with a radioligand (Fig. 5b). The distribution of BZ binding sites is virtually identical with that of GABA_A-receptors visualized by their binding of radioactive muscimol, a selective GABA_A-receptor agonist (Fig. 5c). Subcellular distribution and electron microscopic studies show BZ binding sites to be located on neuronal cell membranes. Due to the low non-specific binding of selected BZ radioligands, autoradiographs of slices of animal CNS can be obtained after injection of tracer amounts of radioligands into the living animal. When injecting the radioligand at different times after various doses of non-radioactive BZs, the inhibition of radioligand binding allows the determination of BZR occupation by pharmacologically active doses of a given ligand and, thereby, to correlate receptor occupancy with pharmacological actions. This method allows the study of pharmacokinetics at the receptor level, a tremendous progress over pharmacokinetics of drug concentrations in the blood. Moreover, the correlation between receptor occupancy by a ligand and the intensity of its pharmacological effects helps to assess the intrinsic efficacy (see Section 5.3) of BZR ligands. Occupation of BZR in the CNS can even be monitored in the living animal and human by using ligands labeled with positron emitting isotopes (¹¹C, ⁷⁵Br) of short half-life and positron emission tomography (PET) scanning^[7]. In addition to pharmacokinetic studies, the PET-scan technique offers the possibility of searching for possible abnormalities of BZR in the living brain.

BZR can be irreversibly photo-affinity labeled using suitable BZR ligands and UV irradiation^[8]. This technique was very useful in initial stages of BZR isolation.

There are at least two types of BZ binding sites^[9]. The type discussed so far clearly mediates the well-known effects of BZ in the CNS and can, therefore, be considered the relevant receptors. A second type of

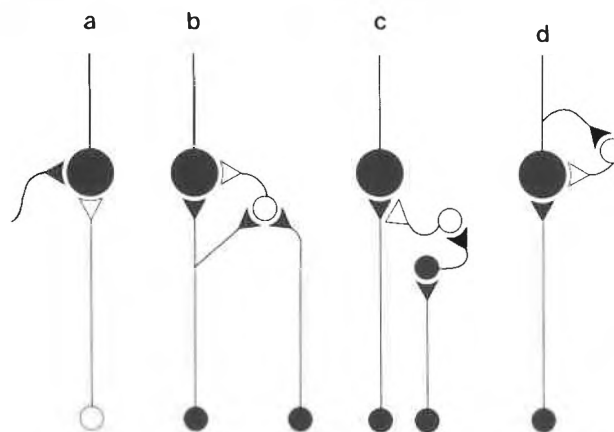


Fig. 4. Four characteristic synaptic connections of GABAergic neurons (white). Excitatory neurons are shown in black (cf. text).

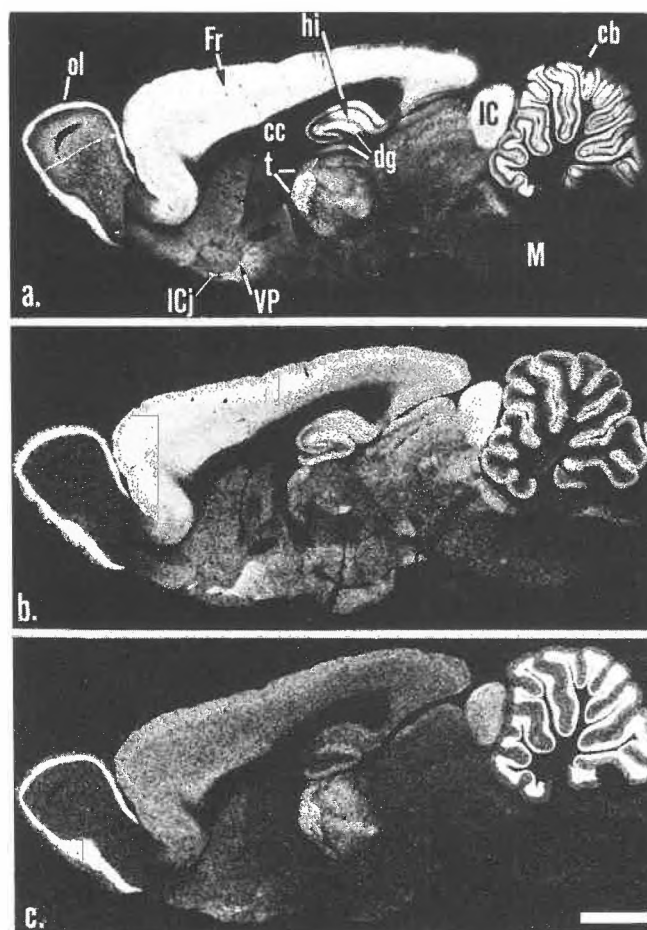


Fig. 5. Benzodiazepine receptor visualized on adjacent parasagittal sections of rat brain: a) by immunohistochemistry with a monoclonal antibody directed against bovine BZR; b, c) by autoradiography with a BZR ligand, [³H]-flumazenil (b) and a specific GABA_A-receptor agonist, [³H]-muscimol (c). - Abbreviations: cb = cerebellum, cc = corpus callosum, Fr = frontal cerebral cortex, dg = dentate gyrus, hi = hippocampus, ICj = islands of Calleja, IC = inferior colliculus, M = medulla, ol = olfactory bulb, t = thalamus, VP = ventral pallidum; scale bar \cong 2 mm (from^[6]).

high-affinity binding site occurs on non-neuronal cells both within the CNS (glial cells and other elements) and in extra-cerebral tissues. No function other than binding has so far been conclusively found

for these sites, and these so-called peripheral binding sites are unlikely to be pharmacological receptors, in contrast to the central BZR. They will not be considered further in this review.

4. The GABA_A-BZR-Chloride Channel Complex

When BZ tranquilizers were found to enhance GABAergic synaptic transmission^[9], it was not evident which of the various steps in the transmission process was affected directly. The observations that GABA and other GABA_A-receptor agonists enhanced the binding of BZ tranquilizers to their receptor^[10] and that the latter compounds increased the binding of GABA to the GABA_A-receptor^[11], strongly suggested a mutual allosteric interaction between the two binding sites and, hence, the physical and functional coupling of the two sites. Subsequent investigations, indeed, showed the two sites to be part of the same supramolecular complex forming the GABA_A-receptor and the associated chloride channel as well as allosteric modulatory sites.

As an integral membrane glycoprotein, the complex has to be extracted from the lipid membrane using detergents. Solubilization in detergents is a critical step as it easily destroys the functional integrity of the complex. The solubilized protein-lipid mixture is purified on an affinity chromatography column containing an immobilized BZ and eluted by rinsing with a soluble BZ ligand^[2]. Purified material reveals two major subunits on gel electrophoresis. An α -subunit with a molecular weight of about 53 kD is strongly labeled after subjecting the native membranes to the photo-affinity procedure and, hence, carries the BZ binding site(s). The β -subunit (about 57 kD) is weakly, if at all, labeled with a BZ photo-affinity ligand, but can be affinity-labeled with the GABA-agonist muscimol, indicating that it carries the GABA binding site(s). Monoclonal antibodies raised against the purified complex coprecipitate a protein from solubilized material that binds GABA and BZs as well as a third category of barbiturates and convulsive ligands thought to alter the function of the chloride channel directly^[12]. Molecular mass determination suggests the complex containing the three mentioned binding sites to be a heterotetramer with an $\alpha_2\beta_2$ stoichiometry. The model proposed on the basis of these findings (Fig. 6) has very recently been beautifully substantiated by investigators from the University of Cambridge, U.K., and from Genentech, California. They have cloned and sequenced cDNAs encoding the two subunits α and β in the bovine brain^[13]. The deduced amino acid sequence of the α -subunit is 456 units long, that of the β -subunit has 474 units. The two subunits show partial sequence homology and each subunit has four potential transmembrane segments of approximately 20 amino acids. Both the large N-terminal part with potential glycosylation sites and the small C-terminal part would be extracellular. A small cytosolic part of the β -subunit contains a potential phosphorylation site. The overall structure of the GABA_A-receptor-complex (Fig. 6) shows obvious similarities with two other

Model of the GABA/benzodiazepine receptor

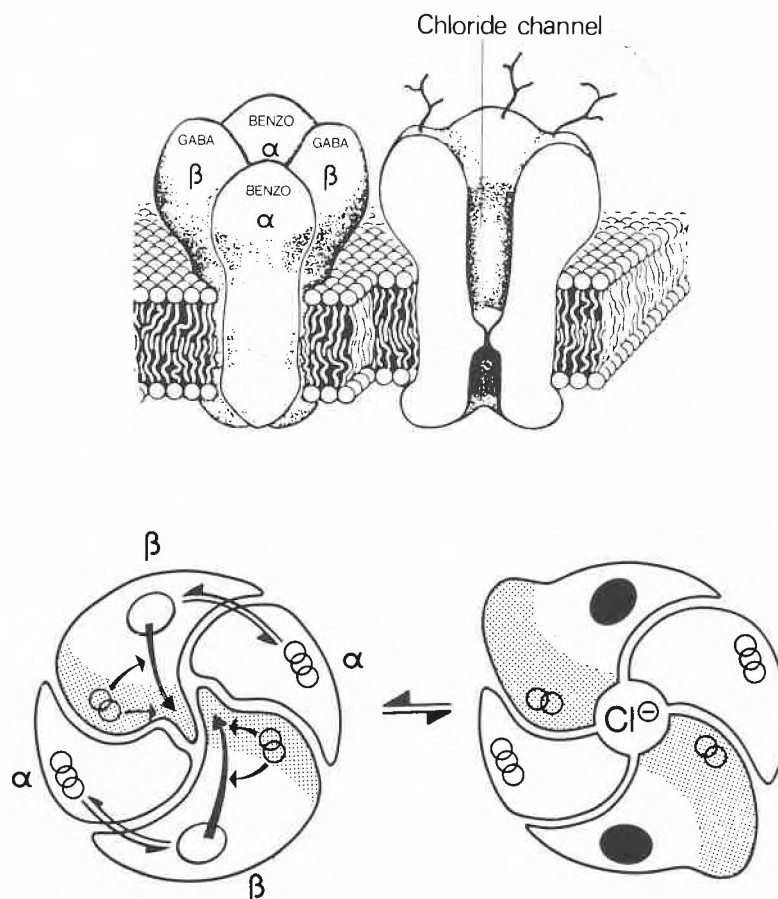


Fig. 6. Hypothetical model of the GABA_A-receptor-chloride channel complex with allosteric modulatory sites. Above a view on the complex in the neuronal cell membrane, below a view on the complex from the extracellular space. The β -subunit contains the GABA binding site (large oval) and the allosteric sites for barbiturates and convulsants (the two overlapping small circles). The α -subunit carries the binding site for the 3 prototypes of BZ ligands (the three overlapping small circles). The two large arrows represent the main function of the complex, opening of the channel by the GABA-induced change of the conformational state. The small arrows indicate the allosteric modulation of the gating process.

ligand-operated ion channels, the nicotinic cholinergic receptor-cation channel and the glycine receptor-chloride channel. Injection into the frog oocyte of the two native mRNAs from the bovine brain or of the RNA transcripts from the cDNAs led to the synthesis and membrane incorporation of fully functioning GABA_A-receptor-chloride channel complexes, modulated like the native complex in neurons by ligands of the BZR and the convulsant receptor. Frog oocytes do not normally express the complex.

Interesting questions about the complex remain to be answered. As an example, there is the issue of the possible existence of structural subtypes (heterogeneity) of the complex in the various areas of the CNS. Some classes of BZR ligands have been reported to show regional differences in their affinity for BZRs and even specific involvement of receptor subtypes in the various pharmacological effects have been, prematurely, proposed. In contrast to the situation in vertebrates, GABA-receptors

in invertebrates lack the BZR; it will be highly interesting to learn the reason for this difference.

The information most eagerly awaited from future work on the BZR, in particular by medicinal chemists, is the three-dimensional structure of the BZ binding area. Except for the presumed presence of a histidine residue critical for binding of BZs^[14] virtually nothing is known about this area to explain the structure-activity relationship for ligands.

5. The Three Categories of Ligands of the BZR

The BZR is an allosteric modulatory site of the GABA_A-receptor complex by which the channel gating function of the GABA_A-receptor can be altered. On the basis of fundamental pharmacological concepts it could be expected – and this idea was expressed well before the biochemical identi-

fication of BZR and the discovery of the three categories of ligands – that compounds might be found that acted as antagonists of BZ tranquilizers by blocking their receptors. Such antagonists indeed exist, however, the unique situation with the BZR is the existence of three prototypes of ligands with qualitatively different effects on the GABA_A-receptor function.

5.1. BZR Agonists

The classical BZ tranquilizers enhance GABAergic transmission and the effect of exogenous GABA produced via GABA_A-receptors. When single neurons, e.g. in cell culture, are recorded from intracellularly, these BZs produce a shift to the left of the concentration-response curve for the chloride conductance inducing action of GABA (see^[15]). The shift depends on the concentration of the agonist and the maximal shift is about 2 to 3 fold, hence rather modest. The maximum GABA effect is not affected by BZR agonists. Recording from single GABA_A-receptor-operated chloride channels using the patch clamp technique revealed that the effect of a small dose of GABA in the presence of a BZR agonist is identical with the channel response to a larger dose of GABA in the absence of a BZ. BZR agonists can be said to increase the apparent affinity of the GABA_A-receptor for GABA. This allosteric modulatory action of BZR agonists on the channel gating efficiency of GABA has its counterpart in binding experiments. Agonists of the BZR enhance the binding

of GABA or muscimol, while binding of BZR agonists is enhanced in the presence of GABA (it is still not clear whether this reciprocal allosteric interaction affects K_D or B_{max} for the respective ligand).

The positive modulatory action of BZR agonists on the GABA_A-receptor function nicely explains the effects of these agents on the neuronal activities studied in most areas of the CNS. Enhanced efficiency of GABAergic synaptic transmission also poses no conceptual difficulties for understanding the various pharmacological effects of BZR agonists on the intact CNS, although much remains to be done in order to identify in detail the neuronal networks mediating anxiolytic, anticonvulsant, sedative, and muscle relaxant effects.

5.2. Inverse Agonists at the BZR

It came as a great surprise when compounds were found in the early eighties that had a high affinity for BZRs but produced effects which were the perfect mirror image of the well known effects of agonists (anxiogenic, proconvulsant and convulsant, vigilance and muscle tone increasing effect). The first compounds discovered which act in this way were esters of β -carboline-3-carboxylate acid, but similar properties were subsequently found in other classes of chemicals, including BZs^[2]. These ligands reduce the binding of GABA and, reciprocally, GABA reduces their binding. They depress the channel gating function of the GABA_A-receptor and, hence, GABAergic synaptic transmission.

Since no receptor has been shown so far to mediate diametrically opposite effects, a new terminology had to be created. Because these ligands induce a change in the receptor conformation leading to a pharmacological effect, they fulfill the definition of agonists. However, because they are negative modulators of the GABA_A-receptor function, we proposed the now widely accepted term «inverse agonists»^[16].

5.3. Antagonists

Shortly before the advent of the first inverse agonists, BZ derivatives were synthesized in our laboratories which bound with high affinity to the BZR without producing relevant pharmacological effects by themselves, however, which highly specifically blocked those of agonists and, as realized soon afterwards, also those of inverse agonists. Antagonists at the BZR have no or only a minimal modulatory effect on the GABA_A-receptor function and, hence, do not affect GABAergic synaptic transmission. There is also no reciprocal allosteric interaction in the binding of GABA and BZR antagonists. BZR antagonists occur in several chemical classes, e.g. β -carboline-3-carboxylate acid, but similar properties were subsequently found in other classes of chemicals, including BZs^[2]. Flumazenil^[17], an imidazobenzodiazepine, is the first BZR antagonist available in therapy to treat overdose with BZR agonists and to shorten the duration of sedative action of BZR agonists used in anesthesia.

How can we explain the existence of three categories of BZR ligands with such

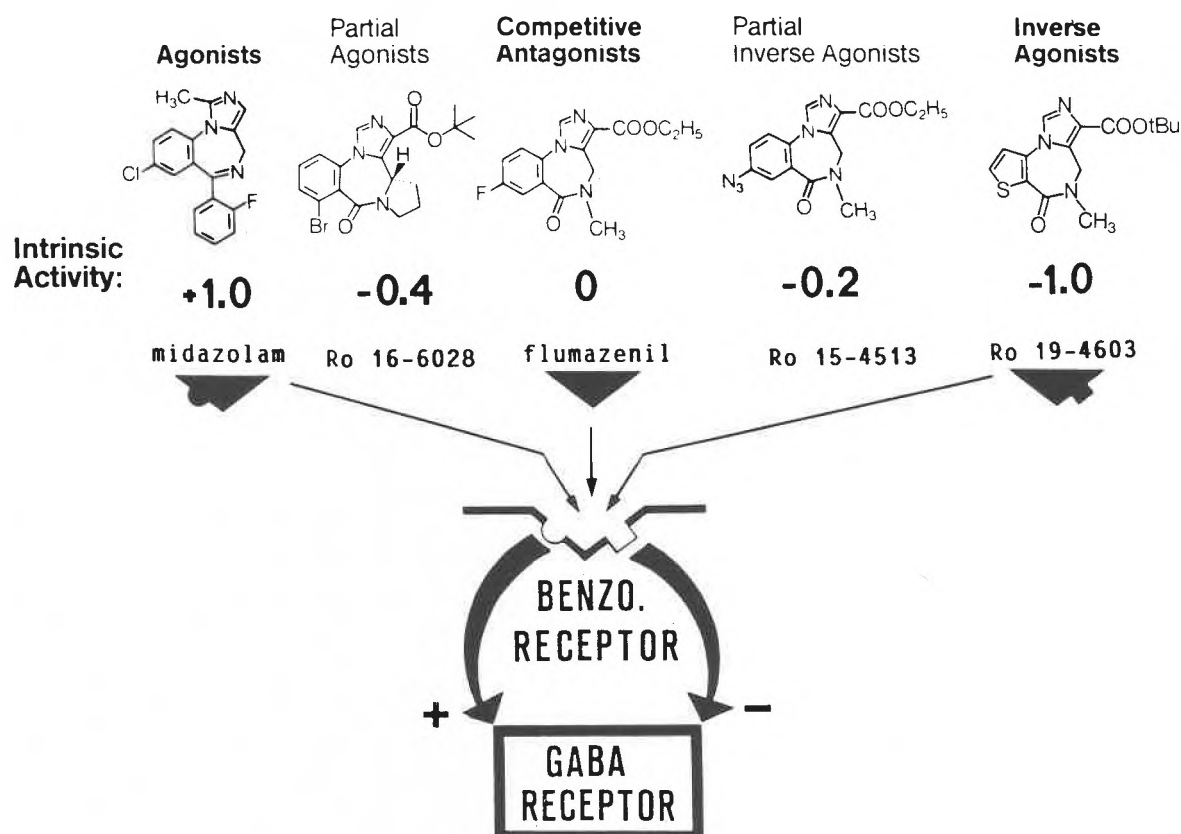


Fig. 7. Schematic presentation of the various classes of ligands of the benzodiazepine receptor (BZR).

different activities and their mode of interaction with the BZR? First of all, it is imperative to realize that the BZR is not the receptor on the GABA_A-receptor complex whose function is to operate the channel, i.e. to trigger the open conformation in the normally closed channel; this function is taken care of by the GABA_A-receptor, which is the primary receptor in the complex. The BZR is only a secondary receptor in this complex, mediating the fine-tuning or the gain of the GABA_A-receptor gating function (Fig. 6). BZR ligands differ by their intrinsic efficacy, the inherent property of drugs (and physiological signal substances) to induce a conformational change or isomerization of the receptor molecule (or domain). Prior to the discovery of the BZR ligands, receptor ligands were classified as agonists, characterized by an intrinsic efficacy (of differing degree) and as antagonists which ideally lacked any intrinsic efficacy. The novel situation with the BZR necessitates the notion of agonists (or positive allosteric modulators) with positive intrinsic efficacy, of inverse agonists (or negative allosteric modulators) with negative intrinsic efficacy, and of antagonists (blockers of allosteric modulators) with no intrinsic efficacy (Fig. 7).

Two hypothetical situations may explain these receptor-ligand interactions (Fig. 8). The «three-state model»^[16] assumes that in the absence of a BZR ligand, the BZR is in a conformation that does not affect the GABA_A-receptor gating function. Agonists would induce a novel conformation that has a positive allosteric modulatory influence on the GABA_A-receptor, inverse agonists another conformation with a negative allosteric modulatory influence. Antagonists would bind to the BZR without changing its «resting», «neutral» or «ineffective» conformation, however, by their presence at the receptor would antagonize both agonists and inverse agonists. The «two-state model»^[18] assumes that the BZR in the absence of a ligand oscillates spontaneously between two interconvertible conformational states, one corresponding to the «positive», the other to the «negative» modulatory state. The equilibrium between the two states would define the «resting» gain of the GABA_A-receptor function. Agonists would be agents binding preferably to the «positive» conformer, stabilize it and, therefore, shift the equilibrium in favor of the positive modulatory conformation leading to an increase in the gain of the GABA_A-receptor function. Inverse agonists would prefer binding to the «negative» conformer and thereby reduce the gain. Antagonists would bind equally well to both conformers and, therefore, not change the equilibrium and the gain. The nice aspect of this hypothesis is that it would allow intrinsic efficacy to be precisely defined as the ratio of affinities for the «positive» and for the «negative» conformation. There appears to be no basis at present to accept one and reject the other model.

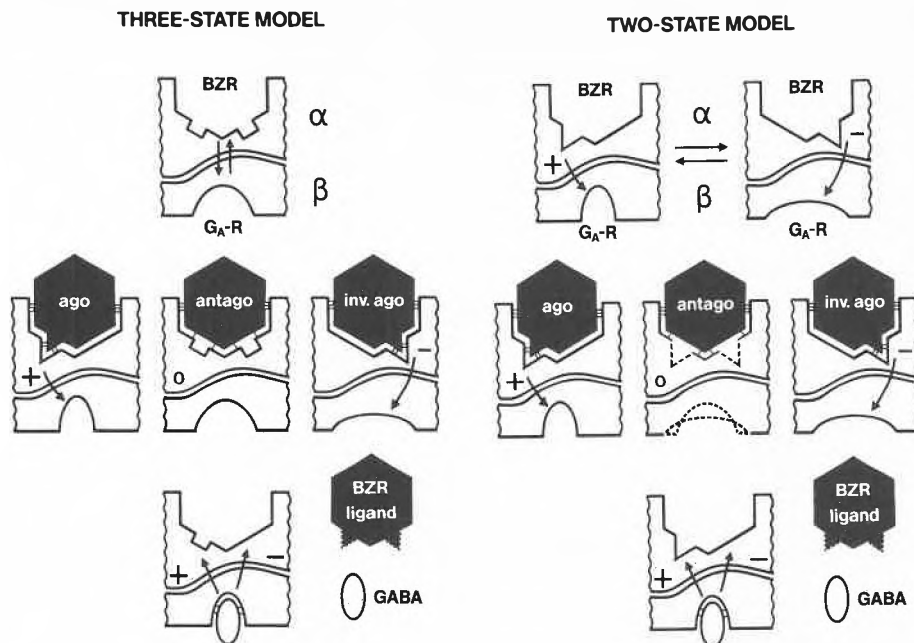


Fig. 8. Schematic presentation of the interaction of agonists, antagonists, and inverse agonists with the benzodiazepine receptor according to the three-state and the two-state model. Shown are small parts of the α - and the β -subunit with the benzodiazepine receptor (BZR) and GABA_A-receptor (G_A-R) and the interphase between the two.

6. Partial Agonists and Partial Inverse Agonists of the BZR

The thousands of known ligands of the BZR do not all fall into one of the three categories described above. Rather, the ligands cover a continuum of intrinsic efficacies between the two extremes, the full agonists on the one side and the full inverse agonists on the other side (Fig. 7). If we ascribe an intrinsic efficacy of +1 to those agonists that produce the most marked enhancement of the GABA effect, intrinsic efficacy zero to antagonists producing no GABA enhancement, and intrinsic efficacy -1 to inverse agonists with a maximum depression, then partial agonists are ligands with intrinsic efficacy between +1 and zero, and partial inverse agonists those with values between zero and -1.

Intrinsic efficacy is a property of ligands not coupled with affinity for the receptor, as demonstrated by antagonists which may have a very high affinity but zero intrinsic efficacy. As discussed above, intrinsic efficacy is the ability to induce an isomerization of the receptor after formation of a complex with it, or the selective affinity for one of the two «active» conformations. For a given intensity of allosteric modulation of the GABA_A-receptor function partial agonists and partial inverse agonists need to form more complexes with the receptors than full agonists or full inverse agonists, which is compatible with both the «induction» and the «selection» model presented in Section 5.3.

The relationship between fractional receptor occupancy (now directly measurable by the radioligand technique) and intensity of pharmacological effect is illustrated in Fig. 9. The individual neurons in

the various regions of the CNS differ in their density of GABA_A-BZRs. Let us assume that neuron a) with a high density of receptors is part of the neuronal network responsible for the anxiolytic and anticonvulsant effects of BZR agonists. It is likely that a maximal conductance increase for chloride ions in response to GABA is achieved at a low fractional occupancy of GABA_A-receptors. GABA would act as indicated by the compound A, i.e. there would be a large receptor reserve. GABA might still produce a maximal increase of chloride conductance in neurons b) and c) involved in sedative-muscle relaxant effect of BZR agonists, however only at high fractional receptor occupancy. A full BZR agonist may act like compound B to potentiate GABA effects, i.e. to shift the GABA dose-response curve to the left. A maximal (e.g. threefold) shift would still be obtained with this full agonist in neuron b) at complete fractional receptor occupancy, however in neuron c) only a twofold shift would be possible even at receptor saturation. The situation just described explains why a full BZR agonist can produce anxiolytic and anticonvulsant effects at doses inducing no or little sedative side effects. Partial BZR agonists, such as indicated by compounds C and D may still produce a therapeutically relevant GABA potentiation in neurons a) and perhaps b), but none in a neuron of type c). In fact, partial agonists would act as antagonists of a full agonist on the latter cell. Partial agonism at the BZR, therefore, drastically reduces the pharmacological effectiveness for actions often appearing as undesired side effects.

Ro 16-6028 is a congener of the BZR

antagonist flumazenil (Fig. 1), whose pharmacological profile suggests that it might act much like compound C in Fig. 9. The compound has a very high affinity for

the BZR. It is very potent in animal tests for anxiolytic and anticonvulsant activities. In various tests for reduction of vigilance, psychomotor activity, and muscle

tone Ro 16-6028 is very weak or even ineffective, however, it blocks the effects of the full agonist diazepam. An illustration of the complex properties of Ro 16-6028 is given in Fig. 10. BZR agonists, by decreasing the activity of cerebellar neurons, reduce the content of these cells in cGMP. As can be seen, the full agonist diazepam reduces cGMP levels to about 20% of control. Ro 16-6028 is more potent than diazepam, however, its effect on cGMP levels off with increasing doses, resulting in about half the intrinsic activity of diazepam. When increasing doses of Ro 16-6028 are given together with a fully active dose of diazepam, the effect of the latter is reduced, but only to the point where the intrinsic cGMP reducing activity of Ro 16-6028 is reached (Fig. 10). As expected, the compound has a drastically reduced ability to enhance the central depressant effects of ethanol when compared to diazepam. A further advantage of Ro 16-6028 is the greatly reduced physical dependence liability found in animals. The compound is in clinical trials and initial results have already confirmed some of the predictions made in preclinical pharmacology.

Partial agonists, such as Ro 16-6028, would seem to offer the greatest therapeutic benefit emerging from the exploration of the fundamental events in the function of the BZR. They also resolve an old dilemma, namely why ligands interacting with a seemingly uniform receptor in the CNS can differ in their pharmacological profiles. As an example, the «classic» BZ clonazepam, in therapeutic use as an anti-epileptic for years, has recently been shown to be a partial agonist, although with higher intrinsic efficacy than Ro 16-6028.

Partial inverse agonists are BZR ligands with less negative intrinsic efficacy than the overt convulsive, full inverse agonists. Compounds with minimal negative intrinsic efficacy increase vigilance and improve cognitive function in animals and may turn out to find clinical use in humans.

The existence of a *continuum of intrinsic efficacies* and varying receptor reserves for different CNS functions also explain why BZR antagonists are more potent in antagonizing sedative-muscle relaxant effects of agonists than their anxiolytic and anticonvulsant effects (which require smaller fractional receptor occupancy).

7. Endogenous Ligands of the Benzodiazepine Receptor

The discovery of an allosteric modulatory receptor on the GABA_A-receptor, through which drugs can alter the GABA_A-receptor function, immediately raised the question whether a natural compound in the CNS exists that acts as an endogenous modulator. This endogenous ligand could be an agonistic ligand, acting as a natural anxiolytic, anticonvulsant, sedative, and

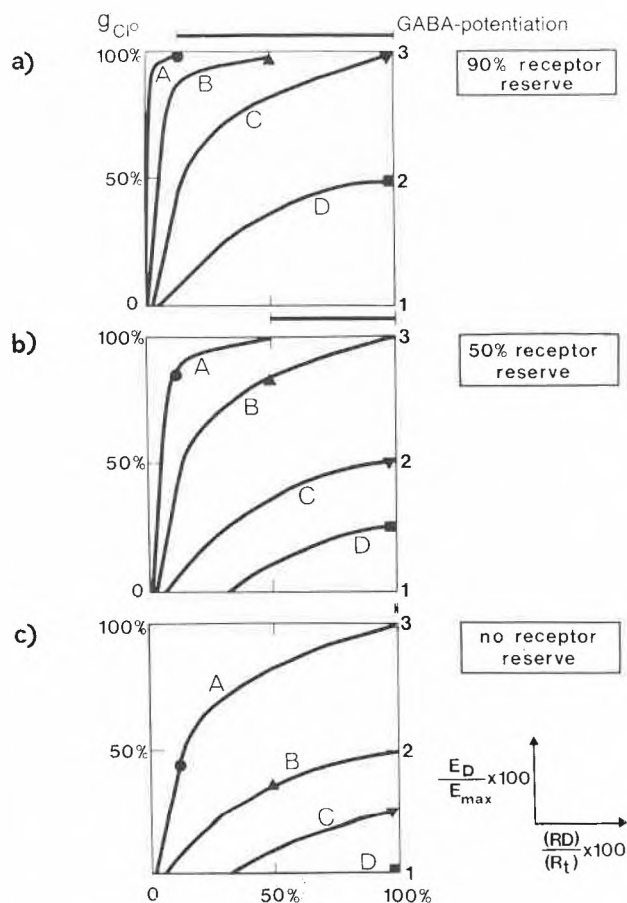


Fig. 9. Relationship between fractional receptor occupancy (on the abscissa) and intensity of effect (ordinate). The scale on the left indicates the intensity of chloride conductance (in percent of the maximum), the scale to the right the intensity of GABA potentiation, 1 being no, 2 a twofold, and 3 a threefold increase of the GABA-induced conductance change. The three squares illustrate the situation with four ligands (A, B, C, D) in three hypothetical neurons with differing densities of GABA_A-BZ-receptors (and, hence, receptor reserves).

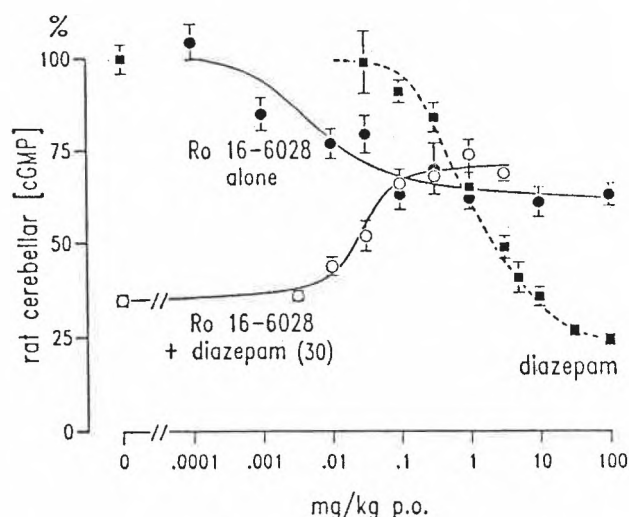


Fig. 10. The effect of a full agonist (diazepam) and of a partial agonist (Ro 16-6028) as well as of their interaction on the level of cyclic guanosine-5'-monophosphate (cGMP) in rat cerebellum (in percent of controls on the ordinate). Doses are given in mg/kg on the abscissa.

myorelaxant factor, or an inverse agonistic ligand, acting as a natural anxiogenic factor. Although there is no a priori reason to postulate such an endogenous ligand^[19], the possible existence of one or more of such compounds cannot be ruled out. Screening of tissue extracts for their ability to inhibit the in vitro binding of BZR ligands to its receptor has led to the identification of several active low molecular weight compounds and peptides^[19, 20]. It is still not established whether any of them actually occurs in sufficient concentration at the right place to become active at BZR.

8. Natural Benzodiazepines

The search for endogenous ligands for the BZR surprisingly led to the identification of pharmacologically active BZs (e.g. diazepam and *N*-methyldiazepam) in the brain of humans and animals as well as in plants used as food^[21-23]. It remains to be shown whether microbial organisms and/or plants are able to synthesize these compounds believed until recently to be the exclusive products of the medicinal chemist.

9. Other Allosteric Sites of the GABA_A-Receptor

The BZR is the most intensively investigated allosteric site of the GABA_A-receptor and, in fact, of any other receptor for endogenous signal substances. The GABA_A-receptor, however, also carries allosteric sites different from the BZR through which the receptor-channel function can be modulated. Of particular interest is a site through which barbiturates, the old therapeutic forerunners of BZs, induce part of their effects^[24]. Anesthetic and anti-convulsant barbiturates as well as steroid anesthetics^[25] also enhance the effect of GABA, however, not by increasing the sensitivity of the channel gating function as do BZs, but by prolonging the open-time of the chloride channel and by opening the channel even in the absence of GABA^[15]. The more dramatic potentiating of GABA effects by barbiturates as compared to BZs and the smaller therapeutic ratio are probably due to the fact that barbiturates markedly increase the maximal ability of GABA to increase chloride conductance. In addition, barbiturates affect a number of other processes that control neuron activity, thus being much less specific for the GABA_A-receptor than BZs.

An allosteric modulatory site possibly identical with the barbiturate receptor or, at least very closely coupled to it, is the site by which various convulsant agents, among them the well-known pentetrazol and picrotoxin, reduce the gating function of the GABA_A-receptor^[24].

10. Conclusions and Outlook

Investigations aimed at identifying the mechanisms of action of BZ tranquilizers has led to the understanding of how one of the most important classes of neuropsychotropic drugs affect biological events in the CNS to produce a variety of therapeutic actions. The finding that the BZR is an allosteric modulatory site located on one of the most important neurotransmitter receptors in the CNS has revealed a fundamental mode of action for drugs that was virtually unknown before. The possibility of specific interaction with a distinct neurotransmitter system by allosteric fine-tuning of its receptor offers a more «physiological» means to affect normal or abnormal functions of the CNS than the direct interaction with transmitter binding sites. This basic mechanism will undoubtedly become a more frequently attempted approach for CNS drugs in the future. The most surprising and novel aspect of the BZR is the ability to mediate two opposite effects, a property which implies the allosteric modulatory function of this receptor. This does not mean that all modulatory sites to be found in the future need to have this bidirectional influence on a primary receptor.

The primary structures of the two subunits of the GABA_A-receptor-chloride channel complex have recently been elucidated. What we next need to know are the three-dimensional structures of the GABA and the BZ binding areas and the nature of their mutual interaction.

Acknowledgement: I am grateful to Drs. R. Imhof, J. R. Martin, and H. Möhler for comments on the manuscript.

Received: October 19, 1987 [FR 43]

- [1] L. H. Sternbach, «The discovery of CNS active 1,4-benzodiazepines», in E. Costa (Ed.): *The Benzodiazepines: From Molecular Biology to Clinical Practice*, Raven Press, New York (1983), p. 1-6.
- [2] W. Haefely, E. Kyburz, M. Gerecke, H. Möhler, *Adv. Drug Res.* 14 (1985) 167-322: «Recent advances in the molecular pharmacology of benzodiazepine receptors and in the structure-activity relationships of their agonists and antagonists».
- [3] W. Haefely, L. Pieri, P. Polc, R. Schaffner, «General pharmacology and neuropharmacology of benzodiazepine derivatives», in F. Hoffmeister, G. Stille (Ed.): *Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol. 55/III, Springer-Verlag, Berlin (1981), p. 13-262.
- [4] R. F. Squires, C. Braestrup, *Nature (London)* 266 (1977) 732-734: «Benzodiazepine receptors in rat brain».
- [5] H. Möhler, T. Okada, *Science* 198 (1977) 849-851: «Benzodiazepine receptor: demonstration in the central nervous system».
- [6] P. Schoch, J. G. Richards, P. Häring, B. Takacs, C. Stähli, T. Staehelin, W. Haefely, H. Möhler, *Nature (London)* 314 (1985) 168-171: «Co-localization of GABA receptors and benzodiazepine receptors in the brain shown by monoclonal antibodies».
- [7] M. Mazière, C. Prevaut, J. Sastre, M. Crouzel, D. Comar, C. Cepeda, P. Hantraye, M. Kajijima, B. Guibert, R. Naquet, *Encéphale* 9 (1983) 151-160B: «Etude in vivo des récepteurs aux benzodiazépines par tomographie par émission de positrons».
- [8] M. K. Battersby, J. G. Richards, H. Möhler, *Eur. J. Pharmacol.* 57 (1979) 277-278: «Benzodiazepine receptor: photo-affinity labelling and localization».
- [9] W. Haefely, A. Kulcsar, H. Möhler, L. Pieri, P. Polc, R. Schaffner, *Adv. Biochem. Psychopharmacol.* 14 (1975) 131-151: «Possible involvement of GABA in the central actions of benzodiazepines».
- [10] J. F. Tallman, J. W. Thomas, D. W. Gallager, *Nature (London)* 274 (1978) 383-385: «GABAergic modulation of benzodiazepine binding site sensitivity».
- [11] E. Costa, A. Guidotti, G. Toffano, *Br. J. Psychiatry* 133 (1978) 239-248: «Molecular mechanisms mediating the action of diazepam on GABA-receptors».
- [12] P. Schoch, P. Häring, B. Takacs, C. Stähli, H. Möhler, *J. Receptor Res.* 4 (1984) 189-200: «A GABA/benzodiazepine receptor complex from bovine brain: purification, reconstitution and immunological characterization».
- [13] P. R. Schofield, M. G. Darlison, N. Fujita, D. R. Burt, F. A. Stephenson, H. Rodriguez, L. M. Rhee, J. Ramachandran, V. Reale, T. A. Glencorse, P. H. Seeburg, E. A. Barnard, *Nature (London)* 328 (1987) 221-227: «Sequence and functional expression of the GABA_A-receptor shows a ligand-gated receptor superfamily».
- [14] B. Lamboloz, J. Rossier, *FEBS Lett.* 219 (1987) 301-305: «Benzodiazepine agonists protect a histidine residue from modification by diethyl pyrocarbonate whereas propyl β -carboline does not».
- [15] W. Haefely, P. Polc, «Physiology of GABA enhancement by benzodiazepines and barbiturates», in R. W. Olsen, J. C. Venter (Ed.): *Benzodiazepine - GABA Receptors and Chloride Channels: Structural and Function Properties*, Alan R. Liss, New York (1986), p. 97-133.
- [16] P. Polc, E. P. Bonetti, R. Schaffner, W. Haefely, *Arch. Pharmacol.* 321 (1982) 260-264: «A three-state model of the benzodiazepine antagonist Ro 15-1788, benzodiazepine tranquilizers, β -carbolines, and phenobarbitone».
- [17] W. Hunkeler, H. Möhler, L. Pieri, P. Polc, E. P. Bonetti, R. Cumin, R. Schaffner, W. Haefely, *Nature (London)* 290 (1981) 514-516: «Selective antagonists of benzodiazepines».
- [18] C. Braestrup, M. Nielsen, T. Honoré, «Benzodiazepine receptor ligands with positive and negative efficacy», in P. Mandel, F. V. DeFeudis (Ed.): *CNS Receptors: From Molecular Pharmacology to Behavior*, Raven Press, New York (1983), p. 237-245.
- [19] W. Haefely, *Pharmacopsychiatry*, in press: «Endogenous ligands of the benzodiazepine receptor».
- [20] H. Alho, E. Costa, P. Ferrero, M. Fujimoto, J. Cosenza-Murphy, A. Guidotti, *Science* 229 (1985) 179-182: «Diazepam binding inhibitor: a neuropeptide located in selected neuronal populations of rat brain».
- [21] A. L. De Blas, L. Sangameswaran, *Life Sci.* 39 (1986) 1927-1936: «Demonstration and purification of an endogenous benzodiazepine from the mammalian brain with a monoclonal antibody to benzodiazepines».
- [22] J. Wildmann, W. Vetter, U. Ranalder, K. Schmidt, R. Maurer, H. Möhler, submitted to *Biochem. Biophys. Acta*: «Pharmacologically active benzodiazepines occur in trace amounts in wheat and potato».
- [23] J. Wildmann, H. Möhler, W. Vetter, U. Ranalder, K. Schmidt, R. Maurer, submitted to *J. Neural Transm.*: «Diazepam and *N*-desmethyldiazepam are found in rat brain and adrenal and may be of plant origin».
- [24] R. W. Olsen, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 22 (1982) 245-277: «Drug interactions at the GABA receptor-ionophore complex».
- [25] J. L. Barker, N. L. Hanison, G. D. Lange, D. G. Owen, *J. Physiol.* 386 (1987) 485-501: «Potentiation of aminobutyric-acid activated chloride conductance by a steroid anaesthetic in cultured rat spinal neurones».

Carbonate-Selective Chromoionophores**

Christoph Behringer, Beatrice Lehmann, and Wilhelm Simon*

Abstract: Three members of a new class of carbonate-selective ion carriers based on trifluoroacetylazobenzene were synthesized and the influence of carbonate on their UV-spectra has been studied.

Certain trifluoroacetophenones, such as 1-butyl-4-trifluoroacetyl-benzene (**1**, TFABB)^[1], reversibly interact with the carbonate ion according to Scheme 1^[2].

TFABB has been shown to induce remarkable carbonate ion selectivity when incorporated into solvent polymeric membranes containing classical anion exchangers^[3,4] (see however^[5]). Its electrochemical behaviour in membranes is consistent with the properties of neutral carriers for anions^[2]. The interaction with carbonate, as indicated in Scheme 1, leads to a loss in the electron delocalization of the carbonyl group with the aromatic ring and, therefore, to an almost complete collapse of the absorption at 266 nm (λ_{\max} in cyclohexane, $\epsilon = 16\,200$)^[2]. By replacing the butyl-substituent of the aromatic ring with a *p*-substituted benzeneazo-group, we were aiming at preparing a new class of reagents for anions. To be able to confine them to a lipophilic solvent polymeric membrane phase, rather lipophilic representatives were designed. We were hoping to obtain ionophores for carbonate undergoing a strong hypsochromic shift when interacting with this anion. If the free chromoionophore^[6] would absorb visible electromagnetic radiation of $\epsilon \geq 20\,000$ ^[7] and result with carbonate in a spectrum sufficiently differentiated from the spectrum without carbonate interaction, such a component would become attractive for chemical sensors with an optical transduction (optode)^[8,9]. Here we are reporting on the preparation of compounds **3** to **6** (Scheme 2) and on a preliminary study of their interaction with carbonate.

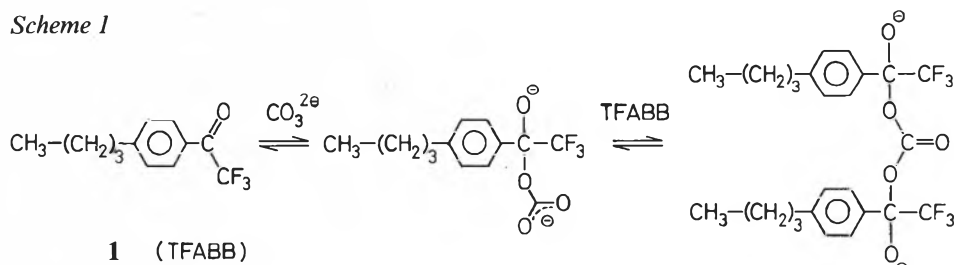
To dissolve carbonate in organic solvents we utilized $(\text{TDMA})_2\text{CO}_3$ ^[2] (bis(tri-

dodecylmethylammonium)carbonate), a rather lipophilic colourless oil, that is easily soluble in most organic solvents. Unfortunately, this reagent^[2] contains about 30% HCO_3^- . Using Kryptofix® 222 we were unable to dissolve the necessary 0.1 to 1 mg of potassium carbonate in 25 mL diethyl ether, acetone, or hexane.

While compounds **4** and **6** showed the expected hypsochromic shift, the ester **5** was rapidly decomposed in the presence of carbonate into **3** and lauric acid respectively their salts. Due to this decomposition, analytically relevant electrochemical measurements on the ester in solvent polymeric membranes failed completely. As Table 1 shows, ethanol probably forms a hemiketal by interaction with the trifluoroacetyl-group and thus this solvent is useless for studying absorption shifts through carbonate interaction. Surprisingly, the tertiary amine **6** gave no shift in dioxane induced by carbonate interaction.

Potentiometric studies on solvent polymeric membranes with the ether **4** (40.4 wt-% PVC, 53.7 wt-% plasticizer, 2.0 wt-% TDMACl, and 3.9 wt-% **4**), which were performed as described earlier^[2], indeed corroborate a response to carbonate with a slope of the electrode response of -29.35 mV in the range of 10^{-5} to 10^{-3} M (theoretical: -29.38 mV). Since membranes with only 3.9 wt-% chromoionophore **4** give optimal response to carbonate (as compared to 14.2 wt-% for TFABB), **4** seems to be even a more efficient ionophore than TFABB.

Scheme 1



Scheme 2

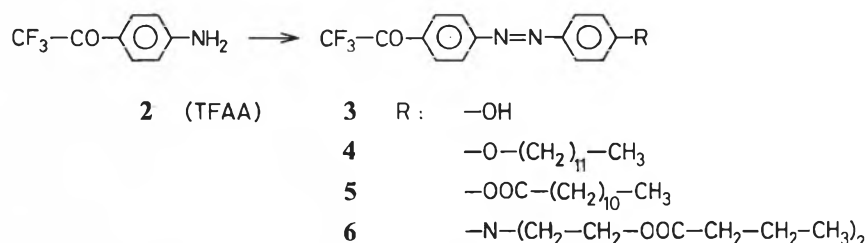


Table 1. Change in the UV/VIS-absorption of chromoionophores due to interaction with carbonate.

Solvent	Chromoionophore 4			5			6		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C
acetone	360 (26 000)	348 (30 900)	-12	331 (24 300)	464 (30 100)	133	452 (27 100)	408 (31 100)	-44
dioxane	373 (30 500)	368 (28 800)	-5	340 (18 700)	442 (23 000)	102	450 (31 900)	450 (31 100)	0
ethanol	349 (20 800)	348 (22 300)	0	323 (18 500)	417 (18 500)	94	407 (22 700)	407 (22 700)	0
diethyl ether	373 (30 900)	352 (31 600)	-21	335 (27 900)	465 (32 100)	130	445 (34 400)	397 (31 500)	-48
hexane	372 (32 100)	347 (29 400)	-25	335 (27 500)	439 (22 100)	104	437 (34 700)	395 (31 600)	-42

A: wavelength [nm] and molar extinction coefficient (in parentheses) without carbonate;

B: wavelength and molar extinction coefficient after 10–15 equivalents of $(\text{TDMA})_2\text{CO}_3$ were added with the tip of a capillary to the UV-cell;

C: shift in absorption wavelength [nm] due to carbonate interaction.

* Correspondence: Prof. Dr. W. Simon
Laboratorium für Organische Chemie
Eidgenössische Technische Hochschule Zürich
ETH-Zentrum, Universitätstrasse 16
CH-8092 Zürich

** Acknowledgement: This work was partly supported by the Swiss National Science Foundation and by Ciba-Corning Diagnostics Corp.

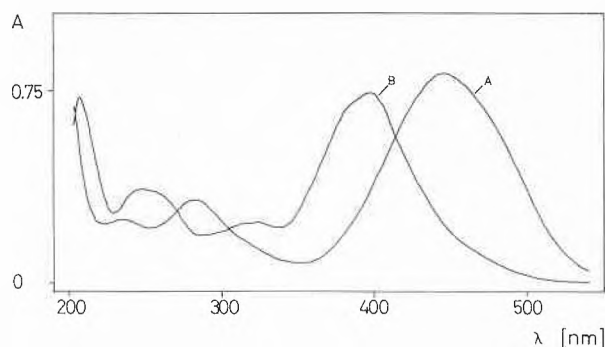


Fig. 1. UV/VIS-absorption of chromoionophore 6 ($2.38 \cdot 10^{-5}$ M in diethyl ether); cf. Table 1.

Experimental

General: All chemicals (Fluka) were reagent grade. Melting points (uncorrected) were measured on a Büchi SMP-20. IR spectra (cm^{-1}) were taken with a Perkin-Elmer PE 125, UV spectra with a Kontron Uvikon-810 spectrometer. Mass spectra were run on a Kratos AEI MS-50. $^1\text{H-NMR}$ spectra were run on either a Bruker WM-300 or a Perkin-Elmer R12B spectrometer in CDCl_3 with chemical shifts given in δ (ppm) from internal $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$. Preparative flash-chromatography was performed on 230–400 mesh SiO_2 (Fluka) and thin layer chromatography (TLC) on pre-coated SiO_2 plastic plates (Macherey-Nagel).

4-Hydroxy-4'-trifluoroacetylazobenzene (3): A suspension of 2.84 g (15.02 mmol) *p*-trifluoroacetylanilin (2, TFAA)^[10] in 45 mL 1 N HCl was stirred at 25°C during 1 h until everything was dissolved. The pale yellow solution was filtered through a swab and cooled in an ice bath to 5°C. 1.03 g (14.93 mmol) NaNO_2 were added. After 10 min the yellow solution was poured into a solution of 1.41 g (14.98 mmol) phenol in 60 mL 1 N NaOAc. Crystals appeared after less than 5 min. After standing for 2 h, the orange crystals were collected in a Buchner funnel, washed with water (200 mL), and dried for 2 d at 40°C which gave 3.90 g (13.25 mmol, 88%) 3 as red needles, *m.p.* 132–133°C. This material gave correct elemental analyses and *m/z* 294 (M^+); IR (CHCl_3): 1715 (COCF_3); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 10.50 (s, 1H, OH), 8.20–8.23 (m, 2H), 7.90–8.02 (m, 4H), 6.98–7.01 (m, 2H).

4-Dodecyloxy-4'-trifluoroacetylazobenzene (4): A mixture of 0.50 g (1.70 mmol) 3, 15 g (80.5 mmol) dodecanol, and 10 drops of conc. sulfuric acid (2.5 mmol) was heated for 12 h at 100°C^[11]. According to

TLC (ether) a small amount of starting material remained unconsumed. The cooled mixture was purified two times by chromatography on 60 g SiO_2 using CH_2Cl_2 /hexane (1:4) to give 0.42 g (0.91 mmol, 53%) of almost pure 4 as red needles, *m.p.* 72–73.5°C. Recrystallization in a 5 mL pillglass from diethyl ether (0.17 g per mL) gave 0.35 g pure 4, *m.p.* 73–74°C. This material gave correct elemental analyses and *m/z* 462 (M^+); IR (CHCl_3): 1715 (COCF_3); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 8.19–8.22 (m, 2H), 7.93–7.99 (m, 4H), 6.99–7.04 (m, 2H), 4.06 (t, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.36–1.46 (m, 18H), 0.88 (t, 3H).

4-Lauroyloxy-4'-trifluoroacetylazobenzene (5): A mixture of 0.50 g (1.70 mmol) 3 and 1.00 g (4.57 mmol) lauroyl chloride in 5 mL pyridine was stirred at 5°C. After 1 h of stirring, the red mixture was diluted with 2 mL of diethyl ether, filtered from the $\text{Py} \cdot \text{HCl}$, the latter washed with 3 mL ether, and the combined filtrate rapidly chromatographed, first on 60 g SiO_2 with diethyl ether to separate from pyridine, then on 30 g SiO_2 with CH_2Cl_2 /hexane (1:3) to separate from lauric acid which gave 0.35 g (0.73 mmol, 43%) 5, *m.p.* 72–73°C. Attempts to purify by washing with 10% HCl and 10% KHCO_3 gave low yields because of cleavage of the ester. Recrystallization in a 5 mL pillglass from diethyl ether (0.25 g per mL) gave 0.27 g pure 5, *m.p.* 72.5–74°C, as red small plates. This material gave correct elemental analyses and *m/z* 476 (M^+); IR (CHCl_3): 1715 (COCF_3); $^1\text{H-NMR}$ (300, CDCl_3): 8.22–8.24 (m, 2H), 7.98–8.03 (m, 4H), 7.25–7.30 (m, 2H), 2.60 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.73–1.83 (m, 2H), 1.25–1.50 (m, 16H), 0.89 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H).

4-Bis(2-butyryloxyethyl)amino-4'-trifluoroacetylazobenzene (6): To a solution of 0.50 g (2.64 mmol) TFAA (2) in 4 mL HOAc 0.18 g (2.61 mmol) NaNO_2

were added. Some N_2 was produced, and diazonium salt precipitated. After 10 min, the deep yellow suspension was poured into a solution of 0.93 g (2.77 mmol) *N,N*-bis(2-butyryloxyethyl)aniline (prepared from butyryl chloride and *N*-phenyldiethanolamine (Fluka)) and 6 mL HOAc. After standing for 3 h, the red solution was diluted with 50 mL diethyl ether, washed 3 times with water (10 mL), and evaporated which gave a brick-colored, slowly crystallizing oil on standing. Chromatography on 60 g SiO_2 (diethyl ether as eluant) gave two fractions. The first fraction contained 1.36 g (2.61 mmol, 99%) 6 as red fine needles, *m.p.* 53–56°C, the second fraction contained 5.1 mg (0.4%) of 4-[*N*-(2-butyryloxyethyl)-*N*-(2-hydroxyethyl)amino]-4'-trifluoroacetylazobenzene as an oil, the structure of which is consistent with its 400 MHz $^1\text{H-NMR}$ spectrum. Recrystallization of 6 from 20 mL hexane gave 1.01 g pure 6, *m.p.* 57°C. This material gave correct elemental analyses and *m/z* 521 (M^+); IR (CHCl_3): 1715 (COCF_3); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 8.18 (m, 2H), 7.91–7.96 (m, 4H), 6.89 (m, 2H), 4.32 (t, $J = 6.3$ Hz, 4H), 3.75 (t, $J = 6.2$ Hz, 4H), 2.29 (t, $J = 7.4$ Hz, 4H), 1.58–1.70 (m, 4H), 0.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H).

Received: September 23, 1987 [FC 118]

- [1] W. J. Scott, E. Chapoteau, A. Kumar, *Clin. Chem.* 32 (1986) 137.
- [2] M. E. Meyerhoff, E. Pretsch, D. H. Welti, W. Simon, *Anal. Chem.* 59 (1987) 144.
- [3] J. A. Greenberg, M. E. Meyerhoff, *Anal. Chim. Acta* 141 (1982) 57.
- [4] H. B. Herman, G. A. Rechnitz, *Anal. Chim. Acta* 76 (1975) 155.
- [5] W. M. Wise, US-Pat. No. 3723281 (1973); *Chem. Abstr.* 78 (1973) 518.
- [6] J. P. Dix, F. Vögtle, *Chem. Ber.* 114 (1981) 638.
- [7] O. S. Wolfbeis, personal communication.
- [8] D. W. Lübbers, N. Opitz, *Z. Naturforsch. C30* (1975) 532.
- [9] O. S. Wolfbeis, *Fresenius Z. Anal. Chem.* 325 (1986) 387.
- [10] K. J. Klabunde, D. J. Burton, *J. Org. Chem.* 35 (1970) 1711.
- [11] K. H. Schündehütte, in *Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie*, Vol. 10/3, Thieme, Stuttgart (1965), p. 411.

Steric Effects on Reaction Rates: Correlation Analysis of Solvolysis Data for Tertiary Carbon Substrates**

Paul Müller*, Jacky Blanc, and Jiri Mareda

Abstract: Rate constants for solvolysis of tertiary chlorides and *p*-nitrobenzoates are compared and converted to Bentley's unified reactivity scale. For the majority of structures consistent behavior is observed. Deviations are interpreted in terms of F-strain or, to a minor extent, of leaving group hindrance. The reactivity of the tricyclic compound 31-OPNB can be rationalized by strain calculations if F-strain due to the presence of the OPNB substituent is taken into consideration.

The solvolytic reactivity of organic substrates is dependent from a variety of factors, some of them steric, some electronic, while yet others are due to environmental causes. In the series of bridgehead substrates steric effects predominate^[1] while all others are remarkably constant. In particular, relative rates of bridgehead derivatives are essentially independent from leaving groups and solvents. On these grounds a unified reactivity scale for solvolysis of bridgehead derivatives under standard conditions (OTs leaving group, solvolysis in 80% EtOH, 70°C) was recently proposed by Bentley^[2]. The mechanistic simplicity of these substrates provides a unique test ground for mechanistic concepts. Molecular-mechanics calculations have been applied to the problem of solvolytic bridgehead reactivity as early as 1967^[3] and repeatedly since then^[1,4]. Bentley's unified reactivity scale^[2] can be rationalized in terms of strain changes between the bridgehead substrate (R-X) and the respective carbenium ion (R[⊕])^[5].

The existence of a similar set of unified reactivity data is a prerequisite for wider application of molecular mechanics to solvolysis of non-bridgehead tertiary substrates. The existence of such a reactivity scale is not self-evident; tertiary substrates do not exhibit the same mechanistic uniformity as do bridgehead derivatives. The solvolysis mechanism may involve

solvent participation^[6], anchimeric assistance^[7], F-strain^[4,8,9], or leaving group hindrance^[10] in addition to release or build-up of steric strain in the molecular skeleton.

Some of these complicating effects may be dependent upon the leaving group, others on the solvent or even on both. In this communication we compare rate data for solvolysis of tertiary *p*-nitrobenzoates (OPNB's) and chlorides under standard conditions. The objective is to establish consistent behavior, wherever it exists or on the contrary, identify and if possible rationalize deviations from «normal» solvolytic reactivity.

The data are collected in Table 1. For chlorides all rate constants are converted to standard conditions (80% EtOH, 70°C) as follows: Data were extrapolated from other temperatures to 70°C by means of the Arrhenius equation if rate constants at two or more temperatures were available; otherwise the rate constant relative to *t*-BuCl or another suitable reference compound was determined and extrapolated to 70°C assuming constant *A* factors. The same procedure was adopted for conversion of rate constants from other solvents. Details are given in the footnotes of Table 1. The rate constants of chlorides are converted to Bentley's unified reactivity scale ($\lg k_{\text{calc}}$ (OTs)) using the conversion factor: $\lg 1.6 \times 10^5 (= 5.20)$ ^[2]. For OPNB derivatives the standard conditions are 80% acetone, 70°C. The data available from the

Table 1. Kinetic data for solvolysis of chloride and *p*-nitrobenzoate derivatives, R-X (X = Cl, OPNB).

No	Substrate R =	$\lg k^a$ X = Cl	$\lg k^b$ X = OPNB	$\lg k_{\text{calc}}^{c,d}$ X = OTs from Cl	$\lg k_{\text{calc}}^e$ X = OTs from OPNB
1	<i>t</i> -Butyl	-2.82 ^d	-7.22 ^g	2.38	2.46
2	<i>t</i> -Butyl(dimethyl)methyl	-2.75 ^h	-6.61 ^g	2.45	3.12
3	Di- <i>t</i> -butyl(methyl)methyl	-1.72 ^d	-5.11 ^k	3.48	4.94
4	Tri- <i>t</i> -butylmethyl		-3.52 ^h		6.81
5	1-Methylcyclopentyl	-1.40 ^l	-6.55 ^g	3.80	3.25
6	1,2,2,5,5-Pentamethylcyclopentyl	0.33 ^m		5.53	
7	1-Methylcyclohexyl	-3.15 ^l	-7.29 ^g	2.05	2.38
8	1-Methylcycloheptyl	-1.43 ^l	-5.71 ^g	3.77	4.24
9	<i>cis</i> -1-Hydrindanyl	-1.82 ⁿ	-6.16 ^o	3.38	3.71
10	<i>trans</i> -1-Hydrindanyl	-0.94 ⁿ	-5.56 ^o	4.26	4.41
11	<i>cis</i> -1-Decalanyl	-3.13 ^p	-7.13 ^o	2.07	2.57
12	<i>trans</i> -1-Decalanyl	-3.24 ^p	-7.75 ^o	1.96	1.83
13	2-Methyl-2- <i>endo</i> -norbornyl	-2.79 ^q	-7.97 ^g	2.49	1.58
14	2-Methyl-2- <i>exo</i> -norbornyl	-0.62 ^d	-5.43 ^g	4.58	4.57
15	2- <i>t</i> -Butyl-2- <i>endo</i> -norbornyl		-3.87 ^g		6.40
16	2- <i>t</i> -Butyl-2- <i>exo</i> -norbornyl		-1.92 ^r		8.69
17	7-Methyl-7-norbornyl	-6.86 ^s		-1.66	-2.42 ^t
18	1,2-Dimethyl-2- <i>endo</i> -norbornyl	-1.83 ^l	-7.07 ^u	3.37	2.64
19	1,2-Dimethyl-2- <i>exo</i> -norbornyl	0.12 ^l	-4.67 ^u	5.32	5.46
20	2,3,3-Trimethyl-2- <i>endo</i> -norbornyl		-7.64 ^g		1.97
21	2,3,3-Trimethyl-2- <i>exo</i> -norbornyl	0.78 ^m	-4.45 ^g	5.98	5.72
22	2- <i>t</i> -Butyl-3,3-dimethyl-2- <i>endo</i> -norbornyl		-2.42 ^g		8.11
23	9-Methyl-9-bicyclo[3.3.1]nonyl		-6.69 ^g		3.08
24	9- <i>t</i> -Butyl-9-bicyclo[3.3.1]nonyl		-2.33 ^g		8.21
25	1-Adamantyl	-5.61 ^l	-9.52 ^l	-0.41	-0.25
26	2-Methyl-2-adamantyl	-1.99 ^d	-6.86 ^g	3.21	2.88
27	2- <i>t</i> -Butyl-2-adamantyl		-2.33 ^g		8.21
28	1-Homoadamantyl	-5.00 ^v	-9.38 ^v	0.20	-0.08
29	3-Homoadamantyl	-3.29 ^w	-7.72 ^v	1.91	1.87
30	<i>t,t,t</i> -1-Tricyclo[7.3.1.0 ^{5,13}]-tridecanyl	-3.71 ^d	-8.07 ^d	1.49	1.46
31	<i>t,t,t</i> -13-Tricyclo[7.3.1.0 ^{5,13}]-tridecanyl	-4.36 ^d	-5.08 ^d	0.84	4.98
32	<i>c,c,t</i> -13-Tricyclo[7.3.1.0 ^{5,13}]-tridecanyl	-3.12 ^d	-7.93 ^d	2.08	1.62

^a) Converted to 80% EtOH, 70°C from other temperatures and, in part, other solvents. ^b) Converted to 80% acetone, 70°C. ^c) Conversion factor 1.6×10^5 . ^d) Ref. [2]. ^e) OPNB rates converted to chloride rates with Eq. (1), the latter converted according to ^o). ^f) Ref. [9]. ^g) Ref. [11]. ^h) Ref. [12]. ⁱ) Ref. [13]. ^k) Converted from 70% acetone^[14] via $k(t\text{-BuOPNB}) = 6.81 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$ (100°C)^[15]. ^l) From data relative to *t*-BuCl^[16] and rate of *t*-BuCl reported in Ref. [9]. ^m) From relative rates in EtOH, 25°C^[17]. ⁿ) Ref. [18]. ^o) Extrapolated from 60% acetone, 100°C^[19]. ^p) Ref. [20]. ^q) Calculated from rate of 14-Cl in EtOH and *exo/endo* rate ratio of 1,2-dimethyl-2-norbornyl chlorides^[21]. ^r) Ref. [22]. ^s) Extrapolated from 80% acetone^[23]. ^t) In EtOH^[21]. ^u) In 80% acetone^[21]. ^v) Extrapolated from 70% CH₃CN, 150°C (X = OPNB) and from 80% EtOH, 25°C (X = Br)^[24]; relative rates of perfluorobutyrate are slightly different^[25]. ^w) Ref. [1]. ^x) From rate of *p*-toluenesulfonate in AcOH, 70°C^[26]; conversion factor to 80% EtOH = 3.5^[2].

* Correspondence: Prof. Dr. P. Müller
Département de Chimie Organique
Université de Genève
30, quai Ernest Ansermet, CH-1211 Genève 4

** Part X of a series of papers. This work was supported by the Swiss National Science Foundation (grant No 2.805-0.85). The authors are indebted to T. W. Bentley, M. Saunders, and P. von R. Schleyer for many helpful comments, discussions, and suggestions. - For Part IX of this series see Ref. [5].

literature were converted to these conditions in the same way as the chloride data. The last column of Table 1 contains calculated rate constants for standard conditions (80% EtOH, X = OTs) calculated from OPNB reactivities via conversion to chlorides (see below).

Comparison of Chlorides with OPNB Derivatives (Fig. 1):

The rate constants for solvolysis of chlorides (80% EtOH) and *p*-nitrobenzoates (OPNB's, 80% acetone) are in general remarkably consistent as revealed by Fig. 1. Only two compounds (3 and 31) fall out of the correlation. The remaining data correlate by means of Equation (1):

$$\lg k(\text{OPNB}) = 0.839 \lg k(\text{Cl}) - 4.95; \quad (1)$$

$$r = 0.966$$

If, for reasons discussed below, 2, 13, and 18 are excluded from the plot, the relationship becomes:

$$\lg k(\text{OPNB}) = 0.85 \lg k(\text{Cl}) - 4.89; \quad (2)$$

$$r = 0.984$$

We note that contrary to the situation in the restricted series of bridgehead compounds^[2] the slope of the correlation line is different from the expected value of 1.0. The OPNB rates are slightly compressed in comparison to the chloride rates, but we believe that this discrepancy should not be mechanistically significant. It may well be due to our conversion of the rate data. The unreactive OPNB's are extrapolated from 125–150 °C to 70 °C, the very reactive ones from 25 °C, but very often data were available only at two temperatures, sometimes even only at one. Such extrapolations could lead to systematic distortions. In the case of chloride solvolysis the extrapolations involve a smaller temperature range (25–70 °C). We believe therefore that the chloride data are more reliable and they are used in preference for conversion to Bentley's unified reactivity scale^[2] (X = OTs, 80% EtOH, 70 °C; second last column of Table 1). The OPNB rates are converted to standard conditions via the chlorides by means of Equation (2). We are rather surprised to find that mechanistically so different compounds like adamantyl, *tert*-butyl or *exo*-norbornyl respond similarly to solvent and leaving group change, but it is clear that this common behavior must break down in limiting solvents^[6].

Upwards deviations from the plot in Fig. 1 can be attributed to F-strain. This effect has been recognized in the case of 31-OPNB^[9] and 3^[12], but it could also play some role in 2-OPNB. Since the steric requirements of Cl and OPNB groups are obviously different, some of the small scatter in the plot should be due to this difference. Nevertheless, in a first approximation F-strain is almost negligible in uncrowded substrates.

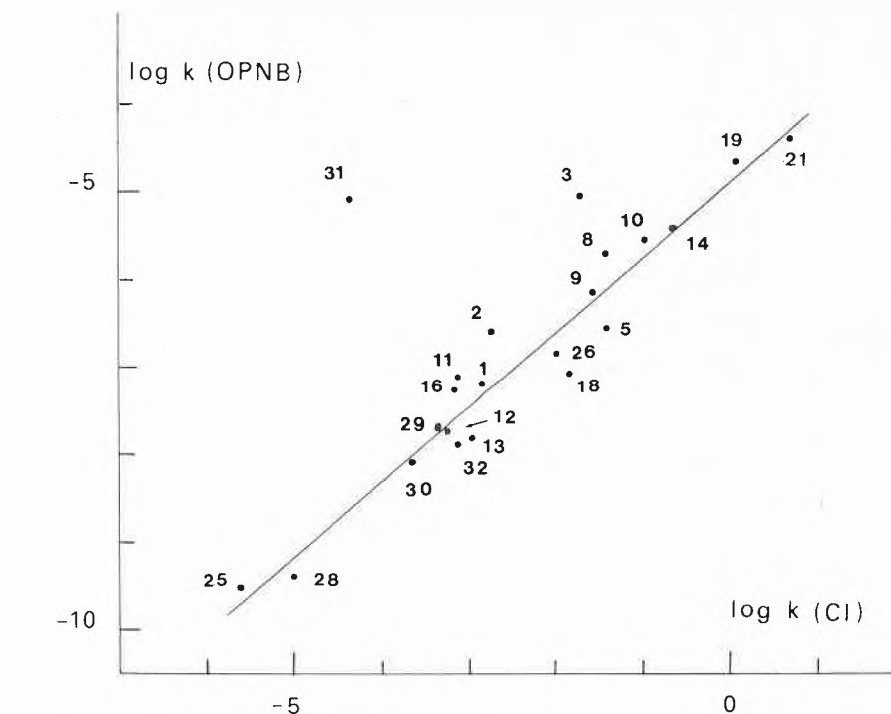


Fig. 1. Plot of rate constants for solvolysis of *p*-nitrobenzoates (80% acetone, 70 °C) vs. chlorides (80% ethanol, 70 °C). Data from Table 1.

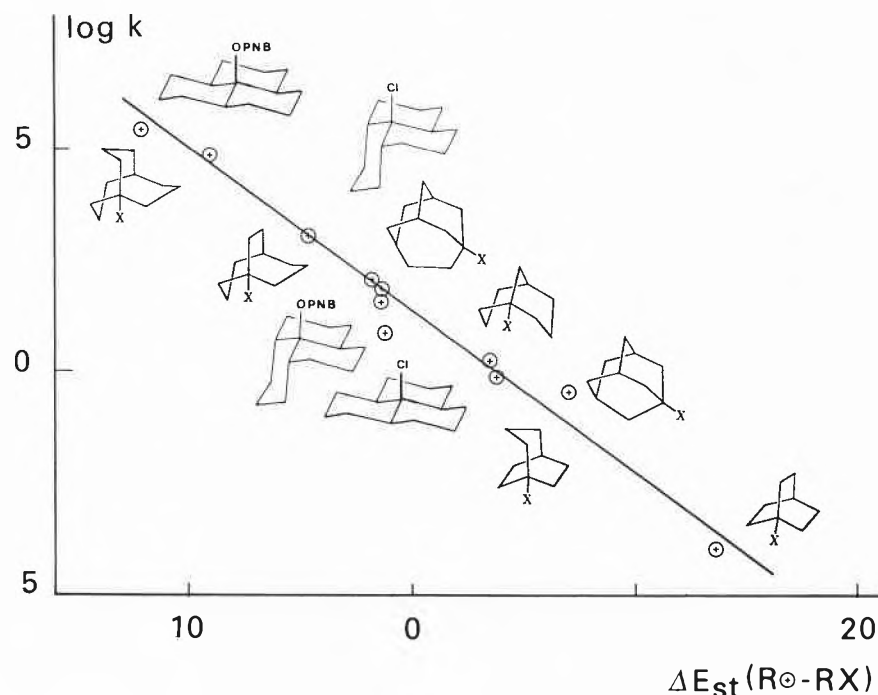


Fig. 2. Plot of rate constants for solvolysis of bridgehead halides and *p*-nitrobenzoates vs. $\Delta E_{st}(R^{\ominus} - RCl)$ with correction for 31-OPNB and 32-OPNB (see text and Table 2). Correlation equation: $\lg k_{calc} = -0.36 \Delta E_{st}(R^{\ominus} - RCl) + 1.32$; $r = 0.9833$.

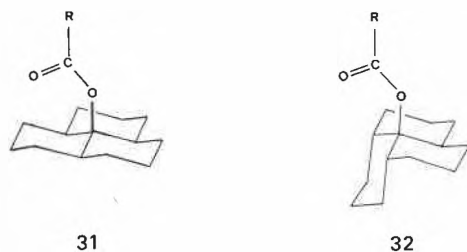
The most significant downwards deviations in Fig. 1 occur with the *endo*-norbornyl derivatives 13 and 18. Following Brown's suggestion, these should be ascribed to leaving group hindrance^[27] which is expected to be more pronounced with OPNB's than with chlorides because of the higher steric requirements of the former. However, the effect is disappointingly small.

A Model for Molecular-Mechanics Treatment of F-Strain in *p*-Nitrobenzoates:

The recognition of different types of strain effects (B-strain, F-strain, I-strain) represented a significant step for the development of the concept of strain, but their nature is in principle identical. F-strain is due to steric interaction between the leaving group and the rest of the molecule; this interaction can be evaluated with molec-

ular mechanics if the corresponding leaving group or an appropriate surrogate is used for the calculations.

One of the classical examples of rate enhancement in solvolysis owing to F-strain is the *t,t,t*-9-phenalenyl derivative **31**^[9]. The reactivity of the chloride **31-Cl** like that of bridgehead chlorides in general is satisfactorily correlated with the steric energy difference $\Delta E_{st}(R^\oplus - RCl)$ (Fig. 2). If the chloro substituent of **31** is replaced by OPNB a significant rate enhancement occurs; the rate constants extrapolated from **31-Cl** and **31-OPNB** differ by ca. 4 log units (see Table 1). The rate enhancement of **31-OPNB** can be rationalized by force-field calculations using a simplified leaving group model (acetate) instead of OPNB. This simplification is justified, because in the most stable conformations of **31-OAc**



(and also of **32-OAc**) the principal F-strain interactions occur between the carbonyl group and the molecular skeleton, while the bulkier CH_3 group points away from the latter. In a first approximation, extra strain due to the presence of the group R ($R = CH_3$, or $C_6H_4NO_2$) may be neglected.

Steric energies of chlorides are not directly comparable with those of acetates, but comparable numbers may be obtained as follows: The strain difference between **31-Cl** and **31-OAc** is -7.78 kcal/mol. Adding this difference to $\Delta E_{st}(R^\oplus - RCl)$ (-1.34) we arrive at -9.12 kcal/mol for $\Delta E_{st}(R^\oplus - ROPNB)$ (Table 2). The same procedure applied to the *c,c,t* derivative **32**

Table 2. Steric energy differences and solvolytic reactivity of bridgehead halides and *p*-nitrobenzoates, R-X ($X = Cl, OPNB$).

No	Compound R =	$\Delta E_{st}(R^\oplus - RCl)^a$	$\lg k^b$
25	1-Adamantyl	7.17	-0.40
29	3-Homoadamantyl	-1.69	1.97
31-Cl	<i>t,t,t</i> -13-Tricyclo[7.3.1.0 ^{5,13}]tridecanyl	-1.34	0.84
31-OPNB	<i>t,t,t</i> -13-Tricyclo[7.3.1.0 ^{5,13}]tridecanyl	-9.12 ^c	4.91 ^d
32-Cl	<i>c,c,t</i> -13-Tricyclo[7.3.1.0 ^{5,13}]tridecanyl	-1.77	2.08
32-OPNB	<i>c,c,t</i> -13-Tricyclo[7.3.1.0 ^{5,13}]tridecanyl	-1.29 ^c	1.62 ^d
33	1-Bicyclo[2.2.2]octyl	13.58	-4.00
34	1-Bicyclo[3.3.1]nonyl	3.50	0.51
35	1-Bicyclo[3.2.2]nonyl	3.74	-0.13
36	1-Bicyclo[3.3.2]decyl	-4.66	3.08
37	1-Bicyclo[3.3.3]undecyl	-12.13	5.45

^aCalculated with force-field UNICAT 1^[4,5]. ^bCalculated for $X = OTs$, 80% EtOH^[2]. ^cCalculated for $R-OCOCH_3$, see text. ^dCalculated from rate of OPNB derivative (Table 1).

gives a strain difference between **32-Cl** and **32-OAc** of 0.48 and $\Delta E_{st}(R^\oplus - ROPNB)$ increases to -1.29 kcal/mol. Fig. 2 shows that the data for OPNB solvolysis fit almost perfectly the strain-reactivity correlation of bridgehead chlorides. It remains to be seen if this approach is applicable to OPNB solvolysis in general.

Received: May 21, 1987 [FC 112]

- [1] R. C. Bingham, P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* 93 (1971) 3189; W. Parker, R. L. Tranter, C. I. F. Watt, L. W. K. Chang, P. v. R. Schleyer, *ibid.* 96 (1974) 7121.
- [2] T. W. Bentley, K. Roberts, *J. Org. Chem.* 50 (1985) 5852.
- [3] G. J. Gleicher, P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* 89 (1967) 582.
- [4] P. Müller, J. Blanc, J. Mareda, *Chimia* 38 (1984) 389; *Helv. Chim. Acta* 69 (1986) 635.
- [5] P. Müller, J. Mareda, *Helv. Chim. Acta* 70 (1987) 1017.
- [6] T. W. Bentley, C. T. Bowen, W. Parker, C. I. F. Watt, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 2486; T. W. Bentley, G. E. Carter, *ibid.* 104 (1982) 5741.
- [7] C. A. Grob, *Acc. Chem. Res.* 16 (1983) 426; G. A. Olah, G. K. Surya Prakash, M. Saunders, *ibid.* 16 (1983) 440; H. C. Brown: *The Non-classical Ion Problem*, Plenum Press, New York (1977).
- [8] T. T. Tidwell, *J. Org. Chem.* 39 (1974) 3533.
- [9] J. Slutsky, R. C. Bingham, P. v. R. Schleyer, W. C. Dickason, H. C. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* 96 (1974) 1969.
- [10] S. Ikegami, D. L. Vander Jagt, H. C. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* 90 (1968) 7124.
- [11] E. N. Peters, H. C. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975) 2892; H. C. Brown, F. J. Chloupek, K. Takeuchi, *J. Org. Chem.* 50 (1985) 826.
- [12] P. D. Bartlett, T. T. Tidwell, *J. Am. Chem. Soc.* 90 (1968) 4421.
- [13] V. J. Shiner Jr., G. F. Meier, *J. Org. Chem.* 31 (1966) 137.
- [14] H. Tanida, H. Matsumura, *J. Am. Chem. Soc.* 95 (1973) 1586.
- [15] C. F. Wilcox, M. E. Mesirov, *J. Am. Chem. Soc.* 84 (1962) 2755.
- [16] H. C. Brown, M. Borkowski, *J. Am. Chem. Soc.* 74 (1952) 1894.
- [17] H. C. Brown, F. J. Chloupek, *J. Am. Chem. Soc.* 85 (1963) 2322.
- [18] K. B. Becker, A. F. Boschung, C. A. Grob, *Helv. Chim. Acta* 56 (1973) 2733.
- [19] R. C. Fort Jr., R. E. Hornish, G. A. Liang, *J. Am. Chem. Soc.* 92 (1970) 7558.
- [20] K. B. Becker, A. F. Boschung, M. Geisel, C. A. Grob, *Helv. Chim. Acta* 56 (1973) 2747.
- [21] H. C. Brown, M. Ravindranathan, C. G. Rao, F. J. Chloupek, M. H. Rei, *J. Org. Chem.* 43 (1978) 3667.
- [22] E. N. Peters, H. C. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* 96 (1974) 265.
- [23] R. K. Lustgarten, J. L'homme, S. Winstein, *J. Org. Chem.* 37 (1972) 1075.
- [24] J. Mergelsberg, C. Rüchardt, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 3189.
- [25] D. Farcasiu, J. Jähme, C. Rüchardt, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 5717.
- [26] R. D. Fisher, R. C. Seib, V. J. Shiner Jr., I. Szele, M. Tomić, D. E. Sunko, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975) 2408.
- [27] H. C. Brown, *Acc. Chem. Res.* 16 (1983) 432.

COLUMNA
ANALYTICA

In dieser Kolumne schreibt
Prof. Dr. H. M. Widmer
Analytische Forschung und Koordination
Ciba-Geigy AG, FO 3.2
CH-4002 Basel

regelmässig eigene Meinungsartikel oder lädt Gäste ein, allgemein interessierende Angelegenheiten der modernen Analytik zu kommentieren. Einwendungen aus dem Lesepublikum sind nicht unerwünscht (Adresse: siehe oben) und werden in angemessener Weise berücksichtigt.

Zur Zeit erfährt die Chromatographie mit überkritischen Phasen, für die sich aus dem Englischen das Kürzel SFC eingebürgert hat, einen enormen Auftrieb. Es mehren sich die Anzeichen, an denen man dies ablesen kann.

Vor wenigen Wochen fand in Pittsburgh, Pennsylvania, organisiert von der Society for Analytical Chemists of Pittsburgh und ihrer Untergruppe «The Pittsburgh Chromatography Forum», also einem Gremium, das vor Jahrzehnten auch die berühmte *Pittsburgh Conference and Exposition* in die Welt setzte, das erste nur der SFC gewidmete Symposium namens *SFC '87* statt. Der Erfolg dieser zweitägigen Veranstaltung (1. und 2. Oktober 1987) ist unter anderem daran zu messen, dass sich mehr als doppelt so viele Teilnehmer einfanden als ursprünglich von den Organisatoren erwartet, was sogar einen verspäteten Tagungsbeginn verursachte, da das Hotel, in dem auch noch andere Treffen stattfanden, vorerst nicht genug Stühle bereitstellen konnte. Für den Erfolg des Symposiums spricht aber noch deutlicher, dass die Teilnehmer bei einer Umfrage mehrheitlich wünschten, es möge künftig alljährlich, vorzugsweise alternierend in Amerika und in Europa, wiederholt werden.

Das Bedürfnis nach Erfahrungsaustausch auf dem Gebiete der SFC ist aber dadurch noch nicht gestillt, weshalb vom 12. bis 14. Januar 1988 in Park City, Utah, auf Initiative von *Milton L. Lee* ein dreitä-

Supercritical Fluid Chromatography (SFC)

giger *SFC Workshop* mit internationaler Beteiligung durchgeführt wird. Dieses Vorhaben wird vom Staat Utah und dem «Brigham Young University Center of Excellence in Supercritical Fluid Separation Technologies» unterstützt und könnte noch mehr Teilnehmer anziehen als das Symposium in Pittsburgh, da sich der Workshop auf die Anwendungspraxis der SFC und die Diskussion damit zusammenhängender Probleme konzentrieren soll.

Nicht genug, angeregt von *Heinz Engelhardt* und veranstaltet vom «Arbeitskreis Chromatographie» in der Fachgruppe Analytische Chemie der Gesellschaft Deutscher Chemiker wird am 14./15. März 1988 an der Universität des Saarlandes in Saarbrücken ein *Hochschulkolloquium: Grenzen, Möglichkeiten und Anwendungen überkritischer Phasen in der Chromatographie* stattfinden. Diese erste europäische Konferenz über SFC mag daran erinnern, dass vor 25 Jahren *Ernst G. Klesper*, jetzt Technische Hochschule Aachen, die erste SFC-Arbeit überhaupt veröffentlichte.

Anlässlich der *ILMAC '87*, der soeben in Basel zu Ende gegangenen 10. Internationalen Fachmesse für Laboratoriums- und Verfahrenstechnik, Messtechnik und Automation in der Chemie, wurde auch in der Schweiz reges Interesse für SFC bekundet. Mit Ausnahme eines von Suprex lancierten Gerätes waren alle auf dem Markt befindlichen SFC-Instrumente ausgestellt, nämlich diejenigen von Carlo Erba Strumentazione (CEST), vertreten durch Brechbühler AG in Schlieren, Computer Chemical Systems (CCS), vertreten durch Stagroma AG in Wallisellen, Lee Scientific, vertreten durch Henry A. Sarasin AG in Basel, und die SFC-Pumpe von Brownlee Lab, zu besichtigen am Stand der Firma Paul Bucher in Basel. Es scheint, dass das Geschäft zur Zufriedenheit der genannten Aussteller anläuft. In der Tat wird von der Basler Chemischen Industrie ein Zentrum für SFC-Kompetenz aufgebaut, setzen doch mittlerweile alle grossen Unternehmen auf diesen Zweig der Chromatographie. Auch wird die SFC an Schweizerischen Hochschulen (ETH Lausanne, Prof. *Eric Plattner*, und Universität Bern, Prof. *Hans Arm*) schon in die Forschung einbezogen sowie gelegentlich von staatlichen Institutionen bereits praktiziert.

Heute stehen in Basel rund 20 Supercritical-Fluid-Chromatographen im Einsatz, und es ist anzunehmen, dass sich dieser Gerätepark innerhalb eines Jahres verdoppeln und die totale Investitionssumme von 3 Mio sFr bald überschritten wird. Schätzungsweise hat der Weltmarkt eine Grös-

senordnung von mehreren 10 Mio \$ pro Jahr erreicht. Die SFC dürfte somit derjenige Zweig der Chromatographie mit der grössten prozentualen Zuwachsrate sein.

Dieser zuversichtlichen Feststellung sei aber gleich eine Warnung beigelegt. Die SFC steht erst am Anfang ihrer Geräteentwicklung, und obwohl sehr viel von den Erfahrungen aus der Instrumentaltechnik der Gas- (GC) und Flüssigchromatographie (LC), insbesondere der «High Performance Liquid Chromatography» (HPLC), übernommen wird, können die heute verfügbaren kommerziellen Geräte keineswegs allen Bedürfnissen der Kunden nachkommen. Es ist zu erwarten, dass in der zweiten, jetzt schon anlaufenden, und der kommenden dritten Gerätegeneration wesentliche, auf den Anwender zugeschnittene Verbesserungen realisiert werden. Daher ist es notwendig, dass zwischen Anwender, Methoden-Entwickler und Hardware-Hersteller ein intensiver Erfahrungsaustausch gepflogen wird. Dazu bieten die bereits erwähnten Konferenzen hervorragende Gelegenheiten, von denen sowohl SFC-Experten als auch SFC-Novizen profitieren sollten. Denn selbst die Fachleute sind sich noch nicht im klaren darüber, wohin die Entwicklungstendenzen führen, und nicht alle Gerätehersteller sind sich des vor ihren Füßen liegenden Marktpotentials bewusst.

Kommt hinzu, dass durch die unglückliche Patentsituation um die Kapillar-SFC in den USA eine gewisse Polarisierung eintrat, indem sich dort zwei Lager bildeten: die Verfechter der Kapillar-SFC (CSFC) versus diejenigen der SCF mit gepackten Säulen. Obwohl wir in Europa von diesen Patentproblemen verschont sind, möchte ich hier dazu Stellung nehmen. Es darf letztlich nicht darum gehen, Kapillar- und Säulenteknologie gegeneinander auszuspielen, vielmehr sollte beiden Technologien der ihnen gebührende Platz eingeräumt werden. Der SFC-Markt ist wahrlich gross genug, um ein Nebeneinander der Entwicklungen zuzulassen. In der Industrie kann nicht lange über verschiedene SFC-Technologien gestritten werden. Wirtschaftliche Überlegungen und technische Vorteile führen bald zu eindeutigen Entscheidungen darüber, welche analytische Methode zur Lösung eines analytischen Problems benutzt werden sollte. Rationalisierungsmöglichkeiten und technische Überlegenheit sind die treibenden Kräfte bei der Einführung von methodischen Neuerungen. Nichts rechtfertigt das Verharren bei einer obsoleten Untersuchungsmethode, wenn erwiesen ist, dass eine andere Technologie Rationalisie-

rungsgewinne bringt. Jede der beiden betrachteten Methoden hat ihre Vorteile. Unbestritten ist die Tatsache, dass die SFC, ob nun in Kapillar- oder Säulenversion, eine Lücke schliesst zwischen GC und HPLC.

Nun aber vom «politischen» zum wissenschaftlichen Aspekt der SFC. Meine hier und da zum Ausdruck kommende Begeisterung für die SFC gründet sich auf über mehrere Jahre angesammelte Erfahrungen, die sich über einen weiten Anwendungsbereich erstrecken. Wir glauben, dass die SFC auf den folgenden Gebieten erfolgreich sein wird:

- Die CSFC kann eine Alternative zu den neuesten Errungenschaften der Hochtemperatur-Kapillar-GC (HTCGC) sein.
- Die SFC kann ihre Überlegenheit gegenüber der HPLC überall dort ausspielen, wo es um die Eliminierung des Lösungsmittels geht, also beispielsweise bei Kopplungsverfahren wie SFC/MS, SFC/FT-IR und SFC/TEA (Thermal Energy Analyzer).
- Die SFC kann vorteilhaft mit der «Supercritical Fluid Extraction» (SFE) kombiniert werden, wobei oft aufwendige Probenaufbereitungsschritte entfallen.
- Vielfach weisen Problemverbindungen (z. B. Oligomere) in überkritischen Phasen eine gegenüber den bei der HPLC verwendeten Lösungsmitteln bessere Löslichkeit auf und lassen sich daher in solchen Medien auch besser chromatographieren.

Die analytische Chemie befindet sich seit rund dreissig Jahren in einer Phase dynamischer Entwicklung. Ihre Möglichkeiten und damit auch ihre praktische Bedeutung haben in dieser Zeit stark zugenommen, vor allem durch die Errungenschaften der Instrumentalanalytik. Insbesondere sind die rasche Analyse und Überwachungsanalytik Realität geworden. Daraus entstanden neue Bedürfnisse zur Hebung des Stands der Technik: beim Industriemanager wurde der Appetit nach mehr angeregt,

Tabelle 1. Gegenwärtiger und zukünftiger Stand der Analytik.

Gegenwart	Zukunft	Beitrag durch SFC
<i>Wissenschaftliche Aspekte:</i>		
Probenaufbereitung	integrierte Probenaufbereitung	Vereinfachung, Zeitgewinn
GC, LC, TLC	GC, LC, TLC und SFC	Bereicherung
Spektroskopie	Molekularstrahltechnik	Erleichterung der Lösungsmittel-Eliminierung
<i>Technische Aspekte:</i>		
Batch-Untersuchung	Überwachungsanalytik	Vorteile gegenüber LC
Einzelschritte	gekoppelte Systeme	technische Erleichterung
<i>Applikationstechnik:</i>		
Qualitätskontrolle	Prozess-Steuerung	Vorteile gegenüber LC
Untersuchung im analytischen Laboratorium	an Ort und Stelle	Vorteile gegenüber LC

Tabelle 2. Engpässe der gegenwärtigen Analytik.

Probleme	Lösungsansätze durch SF/SFC
Probenahme/-Aufbereitung: Massentransport	effizienterer Stoffaustausch infolge günstiger Diffusionsverhältnisse
Löslichkeitsprobleme: neue Medien	weil kompressibel, kann Dichte der SF erhöht und somit das Löslichkeitsverhalten beeinflusst und gesteuert werden; ersetzt z. T. Hochtemperatur-LC
Stofftrennung: allgemeine Bemerkungen	SFC verbindet hohe Trenneffizienz und grosse Detektionsauswahl mit der Möglichkeit, polare und hochmolekulare Verbindungen zu analysieren unter Einbezug spezieller Trenneffekte in der mobilen Phase (z. B. Ionenpaarbildung)
Oligomere, Peptide	SFC ist gegenüber GC, HPLC und GPC (Gelpermeations-Chromatographie) überlegen
Spurenuntersuchung: komplizierte Matrix	SF als Lösungsmittel geeignet, weil Problem der «Solvent Elimination» kaum existiert: Identifikation durch SFC/MS, SFC/FT-IR, SFC/ICP, Molekularstrahltechnik etc.

und dem Industrieanalytiker erwuchs somit eine neue Herausforderung.

Wollen wir das wahre industrielle Anwendungspotential der SFC evaluieren, so müssen wir die SFC-Technologie im Lichte dieser gehobenen Ansprüche betrachten. Nur so werden die eigentlichen Stärken der SFC deutlich.

Tabelle 1 zeigt die wichtigsten Merkmale des gegenwärtigen und zukünftigen Standes der analytischen Chemie und Tabelle 2 die wichtigsten der noch zu über-

windenden Engpässe samt Hinweisen auf die zur Verbesserung der Situation geeigneten Beiträge der SFC.

Anhand weniger Beispiele sollen die in den Tabellen erwähnten Vorteile illustriert werden.

Bei der analytischen Untersuchung von pharmazeutischen oder kosmetischen Salben ist ein Engpass die aufwendige Probenaufbereitung, insbesondere durch Extraktionen. Oft lassen sich solche Formulierungen mit überkritischen Phasen (vorzugsweise

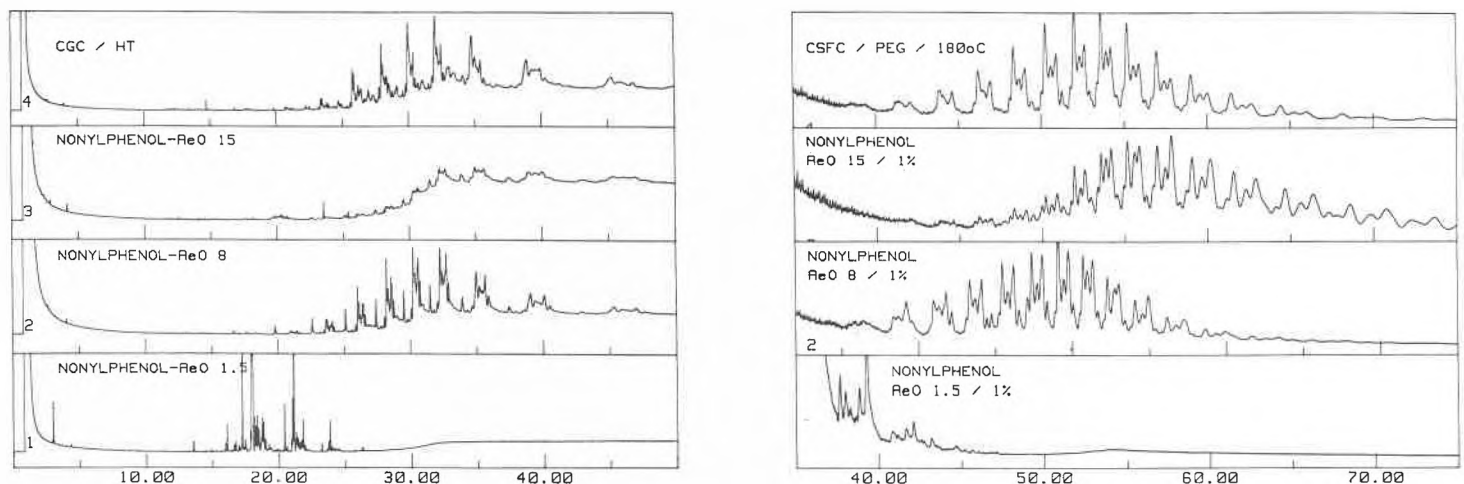


Fig. 1. Vergleich der Aussagekraft von HTCGC (links) und CSFC (rechts) anhand von Untersuchungen an kommerziellen Netzmitteln und Referenzsubstanz.

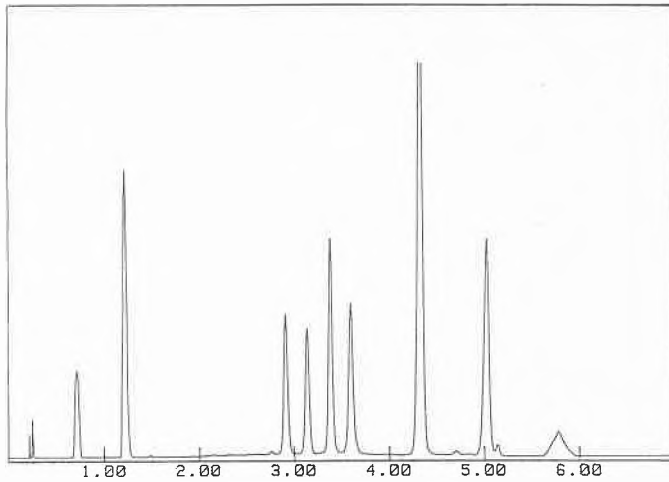


Fig. 2. SCF mit gepackten Säulen an einer Mischung von Antioxidantien.

CO₂) rasch lösen und durch Kombination von SFE mit SFC problemlos trennen.

Mit der HTCGC ist der Temperaturbereich bis etwa 400 °C (Spitzen bei 450 °C) für die Kapillar-GC erschlossen worden. Für thermolabile und hochmolekulare Verbindungen eignet sich diese Untersuchungstechnik nicht, sie können aber mit Kapillar-SFC erfolgreich untersucht werden. Fig. 1 gibt die Chromatogramme einer HTCGC- und CSFC-Analyse von Detergentien wieder. Die wesentliche höhere Aussagekraft der CSFC ist evident.

Bei der HPLC gibt es für chromophore Substanzen im allgemeinen keine geeignete Detektionsmethode. Hingegen

können bei der CSFC die gleichen Detektoren wie bei der CGC verwendet werden, so beispielsweise der Flammionisationsdetektor, die Stickstoff- und Phosphor-spezifischen sowie die Photoionisations- und Chemilumineszenzdetektoren. Es ist daher in den meisten Fällen sinnvoll, die CSFC ohne oder nur mit wenig «Modifier»-Zusätzen zu betreiben, weil man sonst dieser Vorteile verlustig geht. Dementsprechend wird bei einer solchen Untersuchung die hohe chromatographische Auflösung ausgenutzt, wobei man mitunter lange Analysenzeiten in Kauf nimmt, während in der SCF mit gepackten Säulen auch grosse Zusätze von «Modifiers» sinnvoll erscheinen

und daher mit entsprechender Gradiententechnik grosse Polaritätsbereiche in einem einzigen chromatographischen «Run» durchlaufen werden und auf Kosten der hohen Auflösung eine kurze Analysenzeit eingehandelt werden kann. Die in Fig. 2 gezeigte Trennung von Antioxidantien durch SCF mit gepackten Säulen ist ein gutes Beispiel dafür. Mit der gewählten Methode gelingt es, eine breite Palette von Substanzen – von ionischen bis zu hochmolekularen und relativ unpolaren Verbindungen – zu erfassen. Da es sich hier um die Trennung von nur etwa einem Dutzend Substanzen handelt, genügt die zur Verfügung stehende Trenneffizienz, um für alle Komponenten des Gemisches ein befriedigendes Resultat («basis-aufgelöst») zu erhalten. Die Analysenzeit beträgt 6 min. Führt man die Analyse mit den auf die CSFC abgestimmten Parametern durch (kein «Modifizier»), werden wesentlich längere Analysenzeiten benötigt, und die ionischen Verbindungen lassen sich gar nicht eluieren. Dieses Beispiel macht deutlich, dass beide Techniken, die CSFC und die SCF mit gepackten Säulen, ihren besonderen Wert besitzen.

Da Entwicklung und Anwendung der SFC noch in den Kinderschuhen stecken, ist anzunehmen, dass die Zahl der Schulbeispiele ihrer vorteilhaften Applikation während der nächsten Monate und Jahre stürmisch wachsen wird.

H. Michael Widmer

Patentrecht: Klares Votum für Neuheitsschonfrist

Die Bedeutung des Patentrechts als Mittel zur Innovation wird – entgegen eines landläufigen Vorurteils – auch in solchen naturwissenschaftlichen Instituten hoch eingeschätzt, die nicht dem industriellen Forschungsbereich angehören. Diese Feststellung trifft Prof. Joseph Straus vom Münchener Max-Planck-Institut für ausländisches und internationales Patent-, Urheber- und Wettbewerbsrecht aufgrund der Ergebnisse einer unter seiner Leitung im Auftrag der EG-Kommission in fünf Mitgliedsländern durchgeführten Studie.

Die Untersuchung zur «Bedeutung der Neuheitsschonfrist für die ausserindustrielle Forschung in den Ländern der Europäischen Wirtschaftsgemeinschaft» erfasste 120 Wissenschaftler aus 19 Forschungsinstitutionen in der Bundesrepublik Deutschland, Dänemark, Frankreich, Grossbritannien und den Niederlanden. Sie basiert auf einem Erhebungsbogen mit insgesamt 64 Hauptfragen. Beispielsweise zum Kommunikations- und Veröffentlichungsverhalten der Wissenschaftler: «Besprechen Sie den Verlauf Ihrer Arbeit und Arbeitsergebnisse vor der Vorveröffentlichung?», «Findet vor der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse eine Kontrolle auf den patentrechtlich relevanten Inhalt statt?» Oder zu ihren Kenntnissen des Patentrechts bzw. zur Verwertung von Erfindungen: «Besitzen Sie Kenntnisse im Patentrecht?» «Haben Sie bereits pa-

tentfähige Erfindungen gemacht?» Schliesslich wurden Fragen gestellt, die sich unmittelbar auf die Neuheitsschonfrist bezogen. Diese – national und international zur Zeit kontrovers diskutierte – patentrechtliche Lösung sieht vor, dass der Wissenschaftler ohne Gefahr für eine spätere Patentanmeldung innerhalb einer bestimmten Frist – etwa eines Jahres – über seine Forschungsergebnisse berichten kann.

Nach der gegenwärtigen Rechtslage im Bereich der EG-Länder kann jede Vorveröffentlichung eines Forschungsergebnisses, selbst ein Seminarvortrag oder auch nur eine nicht vertrauliche, mündliche Mitteilung an einen Kollegen, vor der Anmeldung beim Patentamt verhindern, dass ein Wissenschaftler für seine daraus entwickelte Erfindung Patentschutz erhält.

Die Untersuchung hat nach Auswertung der Fragebögen beispielsweise ergeben, dass gerade die Kommunikation vor der Veröffentlichung der Arbeitsergebnisse für diejenigen Wissenschaftler eine erstrangige Priorität hat, die nicht in der Industrieforschung tätig sind. Weiterhin zeigte die Studie, dass nahezu alle Befragten gemeinsame Forschung mit Wissenschaftlern anderer Einrichtungen betreiben. Ebenso stellte sich heraus, dass im Rahmen dieser Forschungsvorhaben Versuche zumeist sowohl in der eigenen Institution wie auch beim Partner durchgeführt werden – ein Zeichen dafür, so Straus, welche Bedeutung die Wissenschaftler der Kommunikation über ihre Institution hinaus beimessen.

Die Umfrage erwies insgesamt, dass sich auch die ausserhalb der Industrie tätigen Wissenschaftler – ent-

gegen eines landläufigen Vorurteils – der Bedeutung des Patentrechts als Mittel zur Förderung des Wissenschaftstransfers und der Innovation in hohem Masse bewusst sind: Fast 80% der Befragten gaben an, Kenntnisse im Patentrecht zu haben, wenn auch die meisten einräumten, dass diese Kenntnisse nur oberflächlich seien. Ebenso konnte festgestellt werden, dass 75% der Befragten bereits patentfähige Erfindungen gemacht und grösstenteils auch zum Patent angemeldet hatten. Immerhin führten 90% der Anmeldungen zum Patent. Rund 60% der patentierten Erfindungen wurden auch tatsächlich verwertet. Ferner ergab sich, dass ein grosser Anteil der Befragten in Forschungseinrichtungen arbeitet, die über eigene zentrale Beratungsstellen für Fragen der Patentierung und Verwertung verfügen und den Befragten auch die Möglichkeit bieten, einen Anwalt zu Fragen der Patentierung auf Kosten der Institution zu Rate zu ziehen.

Dabei zeigen einige Forschungsinstitutionen durchaus improvisatorisches Geschick und Einsatzfreude. Zum Beispiel die University of Kent in Canterbury, die über ihre Beratungsstelle immerhin im vergangenen Jahr Forschungs- und Lizenzverträge aus der Privatwirtschaft in Höhe von insgesamt 6 Millionen DM abgeschlossen hat. Auf unbürokratischem Wege, wie Straus erläutert: «Die Beratungsstelle der University of Kent führt ein älterer Herr, der früher in der Industrie in leitender Position tätig war. Tag für Tag geht er auf dem Campus in die verschiedenen Labors und erkundigt sich nach möglicherweise patentrechtlich verwertbaren Ergebnissen. Bei der Anknüpfung von Kontak-

ten und bei der Verwertung von Forschungsergebnissen kommen ihm seine ausgezeichneten Verbindungen zur Industrie zugute.» Die britische Universität bietet allerdings den Vorteil des zusammenhängenden Campus, auf dem die einzelnen Institute jederzeit leicht erreichbar sind.

Die empirische Studie des Münchener Patentrechtlers ergab vor allem ein eindeutiges Votum für die Neuheitsschonfrist: 41.66% der Befragten hielten die Einführung einer solchen Frist für «unbedingt notwendig» und 53.34% für «wünschenswert». Nur 5% erachteten eine solche Regelung als «nicht nötig». Die Mehrheit, nämlich 58.33%, sprach sich für eine zwölfmonatige Neuheitsschonfrist aus, 30% befürworteten eine Frist von 6 Monaten. Nur 5.83% votierten für eine längere Frist, wobei sie jedoch überwiegend der Meinung waren, dass auch eine Frist von 6 oder 12 Monaten die jetzige Lage wesentlich verbessern würde.

95% der befragten Wissenschaftler vertraten also die Auffassung, dass eine Neuheitsschonfrist entweder unbedingt notwendig oder wünschenswert ist. Dabei liess sich, so kommentiert Straus dieses Ergebnis, aus den Antworten entnehmen, «dass sich der überwiegende Teil der befragten Wissenschaftler der Problematik einer Neuheitsschonfrist wohl bewusst ist, und dabei über genügend Urteilsfähigkeit verfügt, die Vor- und Nachteile einer solchen Regelung sachgerecht gegeneinander abzuwägen.» Die Haltung der grossen Mehrheit der Befragten zum Instrument der Neuheitsschonfrist habe ein britischer Wissenschaftler treffend auf den kurzen Nenner gebracht: «Der Hauptvorteil wäre, dass sowohl die Freiheit der Forschung als auch die Eigentumsrechte gewahrt blieben.»

Horst Meermann

Extragalaktisches Methanol entdeckt

Das bisher «komplizierteste» organische Molekül *ausserhalb* unserer Milchstrasse wurde mit dem neuen 30-Meter-Radioteleskop zur Beobachtung kosmischer Millimeterwellen entdeckt: $\text{CH}_3\text{-OH}$.

Wie am 14. September 1987 anlässlich des offiziellen Betriebsbeginns der 30-Meter-Radiosternwarte am Pico Veleta in Spanien bekannt wurde, fanden Dr. Christian Henkel, Max-Planck-Institut (MPI) für Radioastronomie, Bonn, Thierry Jacq, Université de Bordeaux (zur Zeit Gast am MPI für Radioastronomie), und Dr. Rainer Mauersberger, ebenfalls MPI für Radioastronomie (zur Zeit bei IRAM tätig), die organische Substanz in den ungefähr zehn Millionen Lichtjahren entfernten Kernbereichen der beiden Galaxien «IC 343» und «NGC 253». Diese Entdeckung gelang in der ersten Septemberwoche bei 3 mm Wellenlänge.

Das 30-Meter-Radioteleskop in Spanien ist für das deutsch-französische Institut für Radioastronomie im Millimeterwellenbereich (IRAM) gebaut worden.

Neue Nomenklaturempfehlungen der IUPAC

Kommissionen der International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) haben in englischer Sprache die im folgenden beschriebenen Nomenklaturempfehlungen ausgearbeitet.

1. Nomenclature for Organic Chemical Transformations

Hier wird ein System zur verbalen Beschreibung derjenigen Veränderungen vorgestellt, die das Wesen einer organischen Reaktion ausmachen, unabhängig von der speziellen Natur des Reagens, des Substrats oder des Mechanismus. Ein einfaches Beispiel ist die Bezeichnung aller Umwandlungen von X-H in X-Cl als Chlorierung. Kompliziertere Veränderungen bedürfen einer komplexeren Terminologie.

2. Coordination Compounds

Dieses 100 Seiten umfassende Dokument ist die revidierte Fassung von Kapitel I-10 des «Roten Buches», d.h. der Sammlung von Regeln für die Nomenklatur anorganischer Verbindungen. Das Kapitel behandelt die Nomenklatur von ein- und mehrkernigen Komplexen und Chelaten und bietet Regeln für die Bezeichnung der stereochemischen Verhältnisse.

3. Nomenclature and Symbolism für Mass Spectroscopy

Zu diesem Thema hat die IUPAC bereits 1974 und 1978 Empfehlungen veröffentlicht. Sie sind hier zu einem einheitlichen Dokument zusammengefasst und so weit fortgeschrieben worden, dass sie dem heutigen Entwicklungsstand des Gebietes entsprechen.

4. Quantities and Units for Metabolic Processes as a Function of Time

Dieses 12 Seiten umfassende Dokument definiert Vorgänge und zu deren Beschreibung verwendete Grössen, die vor allem in der klinischen Chemie eine Rolle spielen. Ausserdem werden Empfehlungen für die einheitliche Wiedergabe von Analysenergebnissen gegeben.

5. Nomenclature System for X-Ray Spectroscopy

Dieses 15 Seiten umfassende Dokument ist Teil VIII einer Serie «Nomenclature, Symbols, Units and Their Usage in Spectrochemical Analysis». Es führt statt der bisher gebräuchlichen Siegbahn-Notation eine IUPAC-Notation für Röntgen-Emissionslinien und -Absorptionskanten ein, die einfach anzuwenden ist und zu den in der Elektronenspektroskopie gebräuchlichen Notationen passt.

Die IUPAC bittet jetzt alle an den hier genannten Themen interessierten Fachkollegen, die Empfehlungen zu begutachten, bevor diese abschliessend beraten

werden. Zu diesem Zweck sind Kopien der Texte erhältlich von:

- Prof. Dr. H. Grünwald, VCH Verlagsgesellschaft, Postfach 1260/1280, D-6940 Weinheim (Bundesrepublik Deutschland)

Erster Schweizer Präsident des Europäischen Komitees für Normung (CEN)

An der letzten CEN-Konferenz in Madrid wurde Dr. Hans Zürrer, Direktor der Schweizerischen Normen-Vereinigung, als Präsident des CEN für die kommenden zwei Jahre gewählt. Er war bereits 1986 und 1987 Vize-Präsident des CEN und Präsident dessen Technischen Büros. Vor dem Hintergrund der Probleme, die sich für EFTA-Länder aus dem Binnenmarktprogramm der EG ergeben, und der Gefahr einer neuen wirtschaftlichen Teilung zwischen EG- und Nicht-EG-Staaten wegen der vertieften Wirtschaftsintegration innerhalb der EG, ist diese Wahl für unser Land von Bedeutung.

Bis 1992 sollen der Binnenmarkt der EG Wirklichkeit werden und die internen Barrieren beseitigt sein, die den freien Warenverkehr noch behindern, darunter die technischen Handelshemmnisse, welche sich für Exporte negativ auswirken. Die Harmonisierung technischer Normen und technischer Regelwerke soll diese Hindernisse zum Schwinden bringen.

Die technische Normung ist für die Schweiz als EFTA-Mitglied in zweifacher Hinsicht von grosser Bedeutung: Sie ist als Mitglied der Normungs-Gremien CEN/CENELEC in Brüssel an der Erarbeitung europäischer Normen wie auch an den gemäss den neuen Regeln gewichteten Abstimmungen über deren Annahme unmittelbar beteiligt. Seit 1987 sind aber die nach dem Mehrheitsprinzip verabschiedeten Dokumente für alle Mitgliederländer verbindlich, also auch für die Schweiz, gleichgültig, ob sie befürwortend oder ablehnend gestimmt hat.

news from STN International

New Current-Awareness Publications from CAS

Chemical Abstracts Service (CAS) will offer 18 new publications in its *CA Selects* series of biweekly current-awareness bulletins beginning in January, 1988.

New titles to be offered in the series are: Air Pollution (Books & Reviews), Alkylation and Catalysts, Carbon Fiber Composites, Ceramic Materials (Journals), Enzyme Assays, Enzyme Applications, Fluoropolymers, Food and Feed Analysis, Free Radicals (Biochemical Aspects), Hot-Melt Adhesives, Isomerization and Catalysts, New Antibiotics, Nonlinear Optical Materials, Organometallics in Organic Synthesis, Polyimides, Siloxanes and Silicones, Solid State NMR, and Structure-Activity Relationships.

Each biweekly publication in the *CA Selects* series includes the complete *Chemical Abstracts* abstracts and citations for recent papers, patents, and other publications on a particular chemical or chemical engineering topic. Contents are selected by searching CAS's database with a special search profile developed for the topic.

The new titles will bring the number of topics covered by the series to 198. New topics are added regularly to the *CA Selects* series, and Chemical Abstracts Service continues to seek suggestions for possible topics to be included.

Subscriptions to *CA Selects* topics are \$ 140 per topic per year (26 issues). For more information, contact CAS Customer Services, 2540 Olentangy River Road, P.O. Box 3012, Columbus, OH 43210 (USA), Telephone: 800-848-6538.

Institutionen,

in denen die Befragung durchgeführt wurde

Die Interviews zur Studie «Bedeutung der Neuheitsschonfrist für die ausserindustrielle Forschung in den Ländern der Europäischen Wirtschaftsgemeinschaft» sind in folgenden Forschungseinrichtungen durchgeführt worden:

Bundesrepublik Deutschland:

- Institut für Festkörpertechnologie der Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der angewandten Forschung e.V., München
- Institut für Lebensmitteltechnologie und Verpackung der Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der angewandten Forschung e.V., München
- Kernforschungszentrum Karlsruhe GmbH, Karlsruhe
- Max-Planck-Institut für Biochemie, Martinsried bei München
- Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Mülheim/Ruhr
- Ruhr-Universität, Bochum

Dänemark:

- Institute of Biochemical Genetics der Universität Kopenhagen
- RISØ National Laboratory, Roskilde
- Danmarks Tekniske Hoyskol, Kopenhagen

Frankreich:

- Centre National de la Recherche Scientifique. Direction de la Valorisation des Applications de Recherche, Paris
- Institut Pasteur, Paris
- Institut Marie-Curie, Universität Paris VI, Paris
- Forschungszentrum der Universität Compiègne, Compiègne

Grossbritannien:

- Laboratory of Molecular Biology, Medical Research Council, Cambridge
- School of Engineering & Science, The Polytechnique of Central London, London
- Biological Laboratory, University of Kent, Canterbury

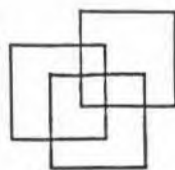
Niederlande:

- Rijksuniversiteit te Leiden, Leiden
- Technische Hogeschool Delft, Delft
- Technische Hogeschool Twente, Twente

Reports from Conferences:

Chimie Organique et Bio-Organique

Septième Colloque de la Région des Trois Frontières



Les Colloques de Chimie Organique et Bio-Organique de la *Regio* constituent des enseignements universitaires transfrontaliers, qui se veulent être bilingues. Ils se déroulent tous les ans au début de l'automne depuis 1981, dans les Vosges, dans le Jura Suisse ou en Forêt Noire. Cette année quelque 70 chercheurs des Universités de Bâle, de Freiburg i. Br. et de Mulhouse s'étaient réunis du 30 septembre au 2 octobre à Labaroche, dans les Vosges alsaciennes, dans le cadre du 7ème Colloque *Regio*. Y assistaient également 8 chercheurs issus d'industries dont les Centres R&D sont implantés dans cette même région des trois frontières.

Ces réunions scientifiques trinacionales visent trois objectifs qui leur confèrent une certaine originalité:

- les jeunes chercheurs universitaires peuvent confronter leurs expériences et leurs résultats scientifiques, en les présentant sous forme de posters, le meilleur poster étant primé par un jury;
- chaque participant s'exprime dans la langue de son pays d'origine. Les exposés et les discussions se déroulent donc obligatoirement en français et en allemand, l'anglais n'étant utilisé qu'à titre exceptionnel;
- les conférenciers invités présentent 8 exposés de haut niveau, généralement de nature interdisciplinaire, le but étant de familiariser les chercheurs avec la science en marche. Ces conférences sont également présentées, soit en français, soit en allemand.

Il convient toutefois de ne pas sous-estimer les difficultés de compréhension qui sont dues aux barrières linguistiques. En effet, si la majorité des chimistes bâlois

comprennent bien le français, il n'en va pas de même pour leurs collègues de Freiburg i. Br. Inversement, rares sont les chercheurs de l'Université de Mulhouse qui sont en mesure de comprendre couramment la langue allemande. La mise à disposition de chaque participant d'un jeu complet de copies des transparents, projetés pendant les diverses conférences, lui permet de mieux comprendre un exposé présenté dans l'«autre» langue.

Les projets très concrets, qui viennent d'être élaborés par les Recteurs et les Présidents des Universités du Rhin Supérieur (Bâle, Mulhouse, Freiburg i. Br., Strasbourg et Karlsruhe) en matière d'Enseignements Transfrontaliers, se heurteront aux mêmes barrières linguistiques. Citons l'exemple de l'Ecole Supérieure de Biotechnologie de Strasbourg, qui sera pilotée conjointement par l'Université Louis Pasteur de Strasbourg et par les Universités de Bâle et de Karlsruhe. Cette Ecole comportera des enseignements scientifiques en allemand, en français et en anglais (projet du Recteur *Werner Arber*).

La maîtrise des deux langues en usage dans l'espace du Rhin Supérieur – l'anglais s'y ajoutant de facto – constitue un atout pour nos chercheurs. Les organisateurs des Colloques de la *Regio*, les professeurs *Ch. Rüchardt*, *Ch. Tamm* et *J. Streith*, estiment que le bilinguisme leur confère une part de leur originalité, et doit être maintenu. Ils souhaitent par ailleurs que les échanges personnels entre tous les chercheurs soient plus fréquents, ... et les posters plus nombreux.

Le niveau scientifique et la qualité des conférences à Labaroche étaient exceptionnels. C'est ainsi que les conférences, exposées en tandem par les professeurs *M. Rohmer* (Mulhouse) et *G. Ourisson* (Stras-

bourg et Gif-sur-Yvette) sur les hopanoïdes et les additifs trans-membranaires, captivèrent l'auditoire. Nous apprîmes avec étonnement que les hopanoïdes constituent la *seule* famille de produits naturels possédant un caractère d'ubiquité, puisqu'on les rencontre dans *tous* les sédiments, depuis 1.5 milliard d'années à nos jours. Le rôle de renforçateurs membranaires des hopanoïdes, des caroténoïdes, et d'autres terpénoïdes possédant la même géométrie longitudinale, a été fort bien démontré. Les dérivés polyfonctionnels de bactériohopanes – et singulièrement ceux du bactériohopane-aminotriol – sont supposés jouer des rôles physiologiques plus élaborés; mais ceci reste encore à démontrer. On peut d'ailleurs déplorer, avec *Guy Ourisson*, que seuls 3 laboratoires au monde s'occupent de cette problématique.

Le professeur *G. Helmchen* (Heidelberg) nous initia, grâce à deux conférences magistrales, dans deux domaines de la synthèse asymétrique: les cycloadditions de Diels-Alder et les synthèses *via* des énoates. Les réactions de Diels-Alder, comportant une diastéréosélectivité élevée, sont bien maîtrisées depuis une dizaine d'années seulement. La percée expérimentale, qui a été réalisée en particulier par les groupes de *Corey* (Harvard), d'*Oppolzer* (Genève) et de *Helmchen* (Heidelberg), a pu se faire grâce à l'utilisation de diénophiles optiquement actifs (L- et D-pantolactones; acide lactique) et d'acides de Lewis appropriés (TiCl₄). Les inductions asymétriques *via* les énoates optiquement actifs sont connus depuis plus longtemps. Elles auront permis la synthèse de toute une série de produits naturels particulièrement complexes, tels que les macrolides à plus de 10 centres asymétriques. *Günter Helmchen* a activement participé à cette aventure, en particulier par la mise au point d'inducteurs asymétriques dérivant du bornéol et de l'isobornéol, qui comportent un groupe *N*-arylsulfonamide en position éclipée et en α par rapport à la fonction alcool (*endo* ou *exo*). Ces inducteurs sont d'ailleurs disponibles de nos jours dans le commerce et ont permis des synthèses asymétriques remarquables de phéromones.

Les synthèses asymétriques constituaient également le thème d'une des deux conférences du Dr. *A. Pfaltz* (ETH Zurich), l'objectif étant cette fois la catalyse énantiosélective au moyen de complexes métallo-organiques. Les ligandes utilisés – des semicorrines à symétrie C₂ – sont aisément synthétisés, dans l'une ou l'autre des deux formes énantiomériques, au départ d'acide (+) ou (-) pyroglutamique et d'un acide cyanacétique. Ces catalyses énantiosélectives ont pu être mises à profit en synthèse organique, par exemple de cyclopropanes optiquement actifs. L'intérêt industriel de telles approches synthétiques saute aux yeux, si l'on songe aux puissants insecticides d'*Elliott* – les pyréthrinoides – tels que la cyperméthrine et la deltaméthrine.

La seconde conférence du *Andreas Pfaltz* avait trait à l'élucidation de la struc-



ture, de la configuration absolue, de la conformation et de la biosynthèse du coenzyme F-430. Ce cofacteur de la méthyl-coenzyme-M-réductase, qui a été isolé de bactéries méthanogènes, intervient dans l'étape-clé de la formation des molécules de méthane. Sa structure se singularise de bien des manières. C'est ainsi que son squelette porphinoïde se présente sous une forme très réduite et, partant, avec un chromophore peu conjugué. Par ailleurs il s'agit du premier complexe porphinoïde de nickel jamais rencontré dans la nature à ce jour. La réactivité élevée du cycle C est vraisemblablement due à sa topologie qui est thermodynamiquement très peu stable! On note enfin que ce ligande cyclique présente une conformation en tôle ondulée, ce qui conduit à un raccourcissement des liaisons Ni...N, et de ce fait à une valeur élevée de la constante de stabilité du complexe métallo-organique.

Les deux exposés du professeur *H. Fritz* (Ciba-Geigy de Bâle), qui portaient sur l'utilisation en chimie organique et bio-organique des méthodes modernes de la RMN, furent unanimement appréciés. La plupart d'entre nous ignoraient l'évolution historique de ces méthodologies, depuis la découverte du phénomène par *Bloch* et *Purcell* aux USA en 1946, jusqu'au «Nouveau Testament» d'*Ernst*, en passant par l'«Ancien Testament» d'*Abraham*. Ces ouvrages constituent en effet la Bible pour tout chimiste qui veut utiliser de façon optimale les potentialités de la RMN-FT; car elles sont nombreuses! *Hans Fritz* était évidemment venu nous entretenir des acquis qui sont consignés dans le nouveau testament, c'est-à-dire des séquences multi-impulsionnelles dont les acronymes – INEPT, COSY, INADEQUAT, etc... – sont connus; à défaut d'être bien compris. La conclusion, qui se dégageait de ce festival de méthodologies, semble bien être que les structures, les configurations et les conformations de molécules ayant des tailles moyennes ne sauraient leur résister. Les radio-cristallographes seraient-ils condamnés à se limiter aux biopolymères?

Le prix du meilleur poster revint à un chercheur de l'Université de Freiburg i. Br. Rendez-vous fut pris pour le prochain Colloque Regio, qui se déroulera vraisemblablement à la fin du mois de septembre 1988 à Sornetan dans le Jura Suisse.

Jacques Streith

Rückblick: ILMAC 87 und IPHARMEX 87 – kräftiger Besucherzuwachs, sehr zufriedene Aussteller

Nach viertägiger Dauer schlossen in Basel die Internationale Chemiefachmesse ILMAC 87 und die Apothekerfachmesse IPHARMEX 87 am 23. Oktober ihre Tore. Beide Messen verzeichneten einen kräftigen Zuwachs des Besucherinteresses, wurden doch 28 360 Eintrittskarten verkauft, was gegenüber der letzten gemeinsamen Durchführung (1984: 23 061 verkaufte Karten) einer Steigerung von 23% entspricht.

Für beide Veranstaltungen erwies sich der Dreijahresturnus als richtig: in den drei Jahren war die technologische Entwicklung sowohl auf dem chemisch-technischen Gebiet der ILMAC als auch auf dem Gebiet der Offizin-Einrichtungen der IPHARMEX so gross, dass seitens der Besucher ein stärkeres Informationsinteresse zu vermerken war. So stiessen an der Apotheker-Fachmesse die neuen, computergestützten Lager- und Verfalldatenkontrollsysteme sowie die modernen Apparate und Geräte für klinisch-chemische Analysen auf grosses Interesse. An der ILMAC 87 dominierte das Interesse für neue Verfahrens- und Laboratoriumstechniken, auch der Sektor Mess- und Regeltechnik verspürte – trotz der diesjährigen Durchführung der INELTEC (mit einem grossen Sektor Mess- und Regeltechnik) – ein überaus reges Besucherinteresse.

Seitens der Aussteller wurde betont, dass die Besucher sehr interessiert und kompetent waren; dies unterstreicht auch eine Besucherbefragung der Konso AG in Basel: von den Besuchern stammten 80% aus der Schweiz und 20% aus dem Ausland, was für beide Messen ein gutes Resultat darstellt. In diesem Sinne sind denn auch die Bewertungen betreffend Stellenwert der Messen im internationalen Vergleich interessant: 70% der Befragten schätzen ILMAC und IPHARMEX als wichtige internationale Fachmessen ein, 8% beurteilten sie gar als wichtigste. 95% der Besucher kamen aus beruflichen Gründen an die Fachmesse, 35% waren selbständig erwerbend oder gehörten dem Firmenkader an.

Insgesamt fallen die Urteile über die Messen sehr gut aus: 77% aller Befragten beurteilten die IPHARMEX mit Prädikaten «ausgezeichnet» bis «zufriedenstellend», mit den gleichen Prädikaten bedachten sogar 96% aller Befragten die ILMAC 87.

Ausgezeichnet besucht waren auch die diesjährigen Fachtagungen, die parallel zu beiden Messen durchgeführt wurden. Waren es 1984 noch 1620 Tagungsteilnehmer, so konnten an den IPHARMEX- und ILMAC-Tagungen in diesem Jahr 2166 Teilnehmer begrüsst werden. Dabei waren vor allem das Symposium über neue Aufgaben des Apothekers im klinisch-chemischen Diagnosewesen sowie die Sicherheitstagung des Schweizerischen Chemiker-Verbandes und der Expertenkommission für Sicherheit in der Chemischen Industrie der Schweiz (ESCIS) ausserordentlich interessant und gut besucht.

Aufgrund des sehr befriedigenden Messeresultates wird am Dreijahresturnus für beide Messen festgehalten, weshalb das Datum für die nächste ILMAC und IPHARMEX auf den Herbst 1990 festgelegt werden dürfte.

Personalialia

Ehrungen

J. Georg Bednorz, Dr., IBM-Forschungslaboratorium Zürich, wurde mit dem Nobel-Preis für Physik 1987 und mit dem Marcel-Benoist-Preis 1986 ausgezeichnet.

Hans-Christoph Curtius, Dr. phil., Titularprofessor für Klinische Chemie an der Universität Zürich, wurde von der Kanazawa Medical University (Japan) in Würdigung seiner Forschungen auf dem Gebiet der angeborenen Stoffwechselkrankheiten und des Perinmetabolismus zum Gastprofessor ernannt.

Othmar Dossenbach, Dr., Oberassistent am Technisch-chemischen Laboratorium der ETH Zürich, hat den «Award of the Excellence in Presentation» der American Electroplaters and Surface Finishers Society erhalten.

K. Alex Müller, Dr., Titularprofessor für Festkörperphysik an der Universität Zürich, tätig am IBM-Forschungslaboratorium Zürich, wurde mit dem Nobel-Preis für Physik 1987 und mit dem Marcel-Benoist-Preis 1986 ausgezeichnet. Für seine bahnbrechenden Arbeiten über Hochtemperatur-Supraleitung erhielt er auch die Ehrendoktorwürde von der Technischen Universität München.

Frédéric P. Walthard, Dr. iur., Generaldirektor der Schweizer Mustermesse Basel, wurde vom Schweizerischen Chemiker-Verband (SchV) zum Ehrenmitglied ernannt («in Anerkennung seiner grossen Verdienste und seines persönlichen Einsatzes bei der Förderung der Internationalen Chemiefachmesse ILMAC sowie der Fachtagung Basler Treffen für chemische Technik»).

Ernennungen

Heinz Heimgartner, Dr., Privatdozent für Organische Chemie an der Universität Zürich, wurde auf Beginn des Wintersemesters 1987/88 zum Titularprofessor ernannt.

Dieter H. Hinzen, Dr. med., Prof., wechselte von Boehringer Ingelheim zu Hoffmann-La Roche nach Basel und hat dort am 1. Oktober 1987 im Range eines Direktors die Leitung der Abteilung Pharma Forschung übernommen.

Martin Jungen, Dr., Privatdozent für Quantenchemie an der Universität Basel, wurde vom Regierungsrat zum ausserordentlichen Professor gewählt.

Folker H. Wittmann, Dr., Prof. für Materialwissenschaften an der ETH Lausanne, wurde vom Bundesrat auf den 1. April 1988 als ordentlicher Professor für Materialwissenschaften an der ETH Zürich gewählt.

Habilitationen

Werner A. Braun, Dr. sc. nat., Oberassistent am Institut für Molekularbiologie und Biophysik der ETH Zürich, habilitierte sich für das Lehrgebiet «Biophysik».

Alasdair M. Cook, Ph. D., Oberassistent am Mikrobiologischen Institut der ETH Zürich, habilitierte sich für das Lehrgebiet «Umweltmikrobiologie».

Geburtstage

Heinrich Ammann, Chemiker HTL, Männedorf, Mitglied des SchV, feiert am 22. 12. 87 den 85. Geburtstag.

Andrew Herczog, Dr. phil. II, Hammondsport NY (USA), Mitglied des SchV, feiert am 21. 12. 87 den 70. Geburtstag.

Rudolf Hofstetter, Chemiker HTL, Biglen, Mitglied des SchV, feiert am 11. 12. 87 den 75. Geburtstag.

Walter Keller, Dr. Chem., Technischer Direktor Sunlicht AG, Starrkirch-Wil, Mitglied des SchV, feiert am 25. 12. 87 den 60. Geburtstag.

Fritz Künzi, Chemiker HTL, Wattenwil, Mitglied des SchV, feiert am 28. 12. 87 den 80. Geburtstag.

Ejnar R. Michelsen, Dr. Ing. Chem., Zürich, Mitglied des SchV, feiert am 13. 12. 87 den 75. Geburtstag.

Willy Vogler, Dr. sc. tech., Wallbach, Mitglied des SchV, feiert am 11. 12. 87 den 60. Geburtstag.

Hans R. Wagner, Chemiker HTL, Blonay, Mitglied des SchV, feiert am 11. 12. 87 den 60. Geburtstag.

Mitteilungen des Schweizerischen Chemiker-Verbandes (SchV)

Neue Mitglieder

BDS – Berz Droux Scherler AG, Ingenieurunternehmung, Monbijoustrasse 29, 3011 Bern.

Begründete Einsprachen sind laut Artikel 10 der Statuten innert zwei Wochen an den Präsidenten des SchV zu richten.

Markt: Apparate, Chemikalien und Dienstleistungen

Messrührer

Mit der Produktgruppe Rühr- und Knetmesstechnik präsentiert IKA unter der Bezeichnung «IKAVISC»

eine neue Generation von Messgeräten, die das Laborgeräteprogramm sinnvoll ergänzen.

IKAVISC-Messrührer (oder -Messknetter) sind Rührer, Knetter oder Rheometer, die während Rühr-,

Misch- und Reaktionsprozessen das auftretende Drehmoment am Rührwerkzeug messen. Dadurch kann die momentane Viskosität angegeben werden. Der IKAVISC-Messrührer kann auch als Steuer- und Regelgerät eingesetzt werden. Rühr-, Misch- und Reaktionsprozesse können somit beeinflusst werden.

Anwendungsbeispiele: Sie wollen die Veränderung der rheologischen Stoffeigenschaften bei der Produktentwicklung Schritt für Schritt auswerten und dokumentieren? Misch- und Reaktionsprozesse überwachen? Prozessergebnisse, die in Laborversuchen gewonnen wurden, übertragen auf Produktionsanlagen? Dies alles und vieles mehr können Sie jetzt problemlos tun, indem Sie unter den IKAVISC-Messrührertypen den passenden auswählen. Die IKAVISC-Messrührer lassen sich für niederviskose Substanzen wie Wasser, Öle, Emulsionen, Lacke bis zu Pasten, Druckfarben, Bitumen, Thermoplaste etc. benutzen. Für hochviskose Substanzen mit mehr als 10^7 mPa·s wie Kunststoffe, Kleber, Kette, Seifen, Vergussmassen, Wachse usw. stehen die IKAVISC-Messknetter zur Verfügung.

Technische Leistungsmerkmale: Seriennässig sind die IKAVISC-Messgeräte mit Drehzahl- und Drehmomentanzeige und einem Schreiberanschluss ausgestattet. So lassen sich Viskositätsänderungen auch über längere Zeiträume erfassen und reproduzieren. Folgende technische Leistungsmerkmale zeichnen die IKAVISC-Messrührer aus:

- elektronisch geregelte Antriebe, dadurch über gesamten Drehzahlbereich konstantes Drehmoment;
- hohe Sicherheit durch automatische Funktionsüberwachung;
- genaues Heranfahren an die gewünschte Drehzahl durch eine integrierte Sanftanlaufschaltung;
- Präzision durch elektronische Drehzahlmessung;
- Funktionsschutz durch Kurzzeit-Überlastbarkeit um Faktor 2,5;
- Überlastschutz durch optische Vorwarnung an der digitalen Drehzahlanzeige;
- hochpräzise Drehmomentmessung zwischen Antrieb und Rührorgan;
- Analogausgang für Drehzahl;
- Einstellmöglichkeiten von Viskositätsgrenzen, bei Überschreitung dieser Grenzwerte optisches und akustisches Signal;
- Ausgang für Grenzwert (z. B. für Relaischaltung);
- Schnittstelle für Datenauswertung mit Computer.



Wir sind ein mittelständischer Betrieb der kunststoffverarbeitenden Industrie im südwestdeutschen Raum.

Wir suchen zum baldmöglichsten Eintritt einen

Chemotechniker

für die Entwicklung und Überwachung der Fabrikation unserer chemisch-technischen Produkte wie auch für die aktive Unterstützung des Ein- und Verkaufs.

Voraussetzung: fundierte Fachkenntnisse von UP-Systemen und auf dem Gebiet Silikon-Kautschuk.

Selbständiges Arbeiten und Initiative zur Weiterentwicklung artverwandter Produkte werden erwartet.

Bitte richten Sie Ihre vollständigen Bewerbungsunterlagen mit Lebenslauf, Lichtbild, Zeugniskopien sowie Angaben Ihrer Gehaltsvorstellung und des Eintrittstermins an die Geschäftsleitung der

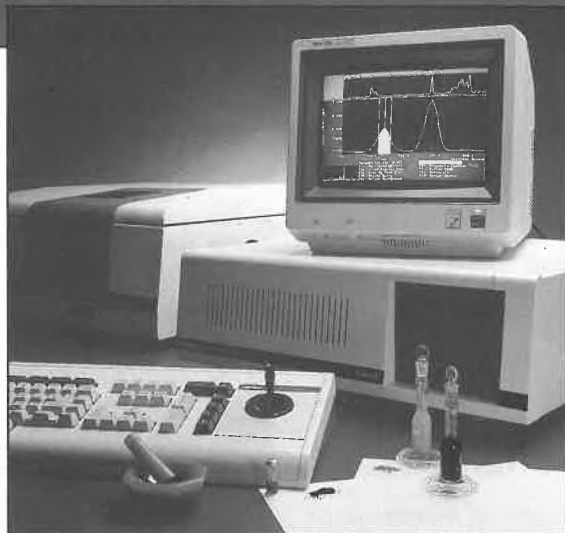
Fa. Lothar Reif GmbH · Relo-Kunststoffe

Kolpingstraße 2, D-7850 Lörrach, Telefon (07621) 40 36-18

Leserdienst Nr. 18

DIGILAB FT-IR

PERFORMANCE BY DESIGN



Contact us now for your free colour brochure.

**Bio-Rad
Laboratories AG**
Kanalstrasse 17
8152 Glattbrugg
Telefon 01 / 810 16 77

BIO-RAD

Digilab
Division

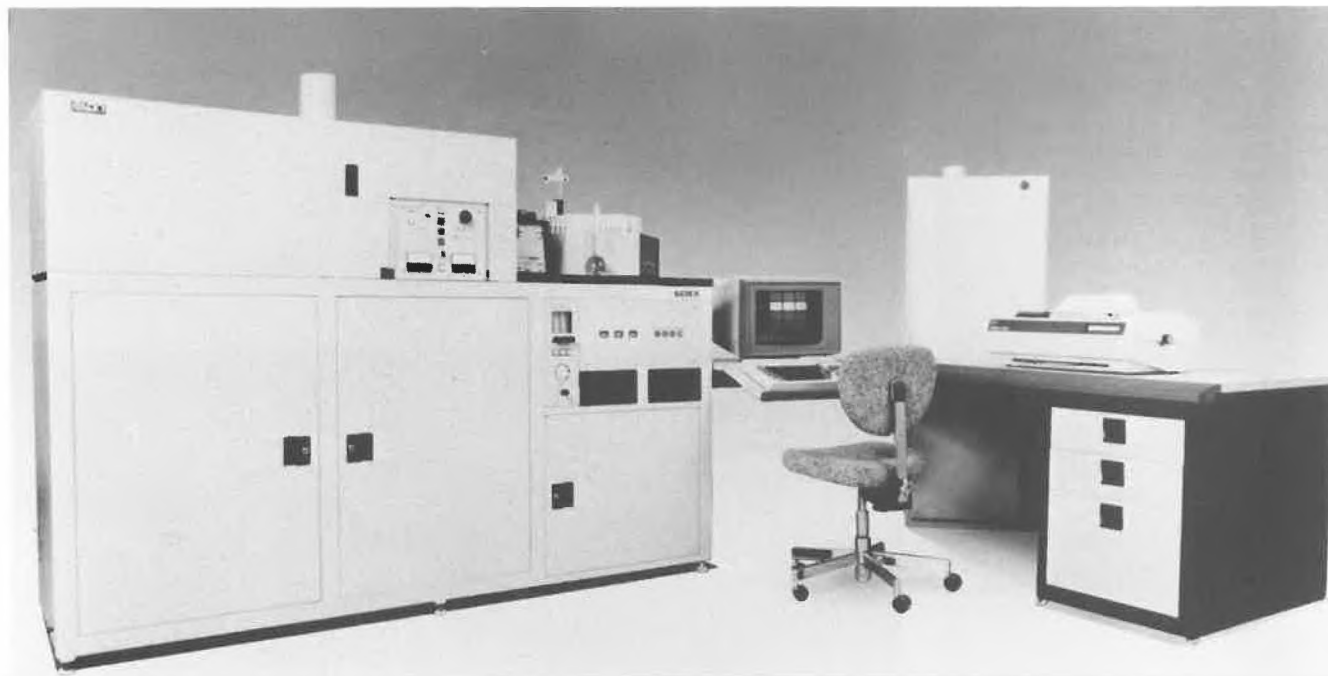
performance by design



► IKA-Labortechnik AG, Luzernerstrasse 147a,
CH-6014 Littau, Tel.: (041) 57 20 57.

Leserdienst 51

Leserdienst Nr. 19



ELAN – ICP-MS jetzt von Perkin-Elmer SCIEX

Das ICP-MS-System ELAN ist ein induktiv gekoppeltes Plasma-Massenspektrometer zur schnellen Multielementbestimmung im Spuren- und Ultraspurenbereich. Von den 75 mit der ICP-MS bestimmbaren Elementen lassen sich bei 65 Elementen Nachweisgrenzen von $< 1 \mu\text{g/L}$ erreichen. Dazu gehören auch die umweltrelevanten Elemente Blei, Cadmium, Arsen und

Selen. Blei z. B. bestimmt man mit dem ELAN-System mit einer Nachweisgrenze von $0.05 \mu\text{g/L}$.

Das ELAN-System vereinigt hohe Nachweisempfindlichkeit mit aussergewöhnlicher Analysengeschwindigkeit. Bis zu 30 Elemente lassen sich mit diesem System in einem Analysendurchgang bestimmen. Eine Serie von 20 Elementen kann das ELAN-System, je nach gewünschter Präzision und Nachweisgrenze, in nur 1 bis 3 Minuten quantitativ bestimmen. Bei unbekanntem Proben liefert das ELAN-System mit der

quantitativen Übersichtsanalyse rasch Informationen über alle in der Probe enthaltenen Elemente. Das ELAN-System ist ein Produkt des Joint Venture der Firmen Perkin-Elmer und SCIEX Instruments. Verkauf und Betreuung dieses Systems liegen weltweit in der Verantwortung von Perkin-Elmer.

► Perkin-Elmer AG, Kohlrainstrasse 10, CH-8700 Küsnacht, Tel.: (01) 913 31 33.

Leserdienst 52

Für unsere Division Kunststoffe und Additive, Geschäftszweig Kunststoffe, suchen wir eine/n jüngere/n

Chemiker oder Chemikerin als Laborleiter/in «Laminierharze»

mit folgenden Aufgaben:

- Betreuung eines Labors der Laminierharzgruppe
- selbständige Entwicklung von hochwertigen Laminierharzsystemen aus der Grundformulierung bis zur Pilotreife im Rahmen internationaler Projekte

Wir erwarten ein abgeschlossenes Hochschulstudium in organischer Chemie. Erfahrungen in Polymerchemie sowie Kenntnisse der Materialwissenschaft und/oder physikalischen Chemie sind erwünscht.

In einem wachsenden Geschäftsbereich bieten wir interessante Tätigkeiten mit internationalen Kontakten zu Forschung, chemischer Entwicklung, Produktion und Kunden sowie gute Weiterbildungsmöglichkeiten innerhalb unseres weltweit tätigen Unternehmens.

Interessenten senden bitte ihre Bewerbungsunterlagen unter Kennwort «CHIMIA 10104» an Herrn Ch. Koelbing, CIBA-GEIGY AG, Personaldienst, Postfach, 4002 Basel.

CIBA-GEIGY

Sauerstoffbestimmung: Carlo Erba O-FID

So heisst das neue Detektionssystem zum spezifischen Nachweis von chemisch gebundenem Sauerstoff. Aufgrund der ständig wachsenden Probleme mit der Umwelt sind die Grenzen für den Bleigehalt als Antiklopffmittel im Benzin gesenkt worden. Eine weitere Reduktion der Grenzwerte ist zu erwarten. Anstelle von Tetraethylblei finden in steigendem Masse sauerstoffhaltige Verbindungen wie Alkohole, Ether oder Ketone zur Erhöhung der Oktanzahl Verwendung. Die quantitative Bestimmung dieser Substanzen in einer komplexen Probe wie Benzin stellt keine leichte Aufgabe dar. Die bisher benutzten Verfahren basieren auf Säulenschalttechniken und dem Einsatz mehrerer Säulen unterschiedlicher Polarität. Damit ist es aber nur möglich, eine ausgesuchte Anzahl von bestimmten Komponenten zu analysieren. Ausserdem scheint der Einsatz in der Routine wegen der komplizierten Handhabung und der möglichen Verschiebung der Retentionszeiten problematisch. Der O-FID-Analysator baut auf einem von der Veba Oel AG entwickelten und erprobten Verfahren auf. Dieses besteht darin, dass alle Substanzen nach der Kapillarsäule in einem Crackreaktor bei 1100 bis 1400 °C in Anwesenheit einer Kohleschicht zersetzt werden. Chemisch gebundener Sauerstoff setzt sich dabei zu Kohlenmonoxid um. Dieses wird mit Hilfe eines Hydrierreaktors zu Methan umgewandelt und von einem Flammenionisationsdetektor quantitativ erfasst. Der Vorteil dieses Verfahrens liegt in der Empfindlichkeit (Nachweisgrenze 100 pg), der Linearität des Signals über einen Bereich von 10^4 , der einfachen Eichung mit einer einzigen Substanz und der einfachen Bedienung. Für grösseres Probenaufkommen steht ein automatischer Probengeber zur Verfügung. Das System besteht aus einem MEGA-Gaschromatographen, der Reaktor- und der Kontrolleinheit.

► Brechbühler AG, Steinwiesenstrasse 3, CH-8952 Schlieren, Tel.: (01) 730 48 25.

Leserdienst 53



Produkteentwicklung und Marketing

Im Rahmen des Auf- und Ausbaus des Bereichs Chemikalien für Spezialindustrien suchen wir einen vielseitigen

Hochschulchemiker als Product Manager

für die Entwicklung und Markteinführung von Spezialchemikalien in den Industrielinien Waschmittel, Reinigungsmittel und Körperpflege.

Dazu gehören die Formulierung der Produkte- und Marketing-Politik, die Sortimentsoptimierung, das Entwickeln von Schwergewichtsprogrammen für die weltweite Promotion, das Ausarbeiten von Produktideen und die Unterstützung unserer Tochtergesellschaften bei Markteinführungen.

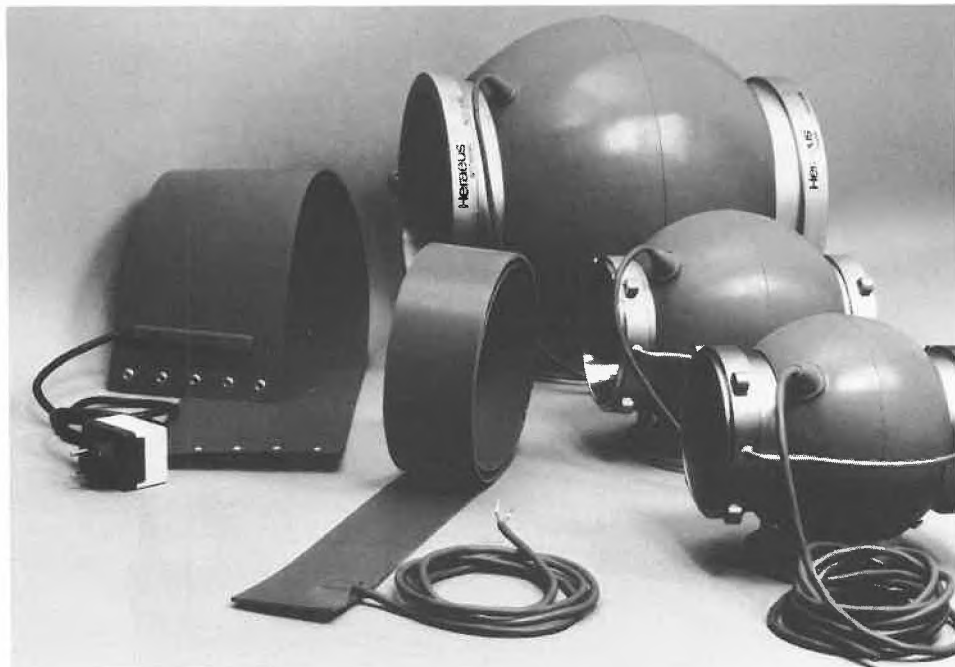
Wir erwarten ein abgeschlossenes Hochschulstudium als Chemiker; Berufserfahrung in der Tensid- und Polymerchemie und mindestens fünfjährige Praxis in den erwähnten Industrielinien. Neben guten Deutsch- und Englischkenntnissen setzen wir die Bereitschaft für Reisetätigkeit und eine ausgeprägte Kontaktfähigkeit voraus.

Interessenten für diese Aufgabe mit guten Entwicklungsmöglichkeiten bitten wir um eine aussagekräftige Bewerbung.

Sandoz AG, Personalabteilung, Ref. 7518, Postfach, 4002 Basel, Tel. 061 24 49 54 (Dr. F. Herman)

Weitere Sandoz-
Stellenangebote
täglich im
TELETEXT
auf Seite 352

SANDOZ



Für Temperaturen bis 200°C: Hochflexible Siliconheizmatten passen sich nahezu allen Flächen an

Die Beheizung gekrümmter oder unregelmässig geformter Oberflächen ist in Produktion und Transport oft gefordert. Für Temperaturen bis 200°C bieten hier elektrische Heizleiter, eingebettet in Siliconmatten, eine wirtschaftliche Alternative zu Heissdampf. Siliconkautschuk ist hochflexibel und zeichnet sich durch eine gute Beständigkeit gegen eine Reihe von Chemikalien wie Alkohol, Acetylen oder Ethylenglykol aus. Die steckerfertigen Heizmatten entsprechen den VDE-Richtlinien und sind in nahezu jeder Grösse herstellbar. Ihre elektrische Leistungsdichte beträgt in der Standardausführung 30 W/dm², höhere Leistungen sowie regelbare Versionen mit eingebauten Temperaturnehmern sind auf Anfrage erhältlich.

Entscheidend für die hohe Variabilität in den Abmessungen ist die Sandwichbauweise der Matten: Die Heizleiter werden – geordnet nach elektrischen Schutzklassen – mäanderförmig in das reiss- und dehnfeste Siliconmaterial vulkanisiert. Die flexible Herstelltechnik erlaubt zugleich die Integration von Temperaturfühlern zur Kontrolle und Steuerung der Beheizung. Die Heizmatten lassen sich rasch und problemlos durch Schrauben, Spannen und Kleben montieren.

Haupt Einsatzgebiete der Siliconheizmatten sind Chemie, Petrochemie, Pharmazie, Maschinen- und Werkzeugbau, Medizin und Forschung. Sie ermöglichen die optimale Lösung des jeweiligen Beheizungsproblems durch individuelle Anpassung der technischen Parameter.

► Heraeus-Wittmann GmbH, Englerstrasse 11, D-6900 Heidelberg 1, Tel.: (06221) 3043-0.

Leserdienst 54

Weltpremiere: Struktur-Datenbank auf Diskette MS-CASS (Merck-Schuchardt Computer Assisted Substructure Search)

Die Firma E. Merck, Darmstadt, bzw. die Dr. Theodor Schuchardt & Co., Hohenbrunn, die das Merck-Schuchardt-Sortiment vertreibt, hat mit ihrem neuen Service MS-CASS als erster Lieferant von Synthese-Chemikalien ihr Lieferprogramm auf Diskette strukturell zugänglich gemacht. MS-CASS ist eine Struktur-Datenbank aller verfügbaren Merck-Schuchardt «Präparate zur Synthese». Mit Hilfe von MS-CASS in der Kombination mit dem ChemBase™-Programm der Firma MDL (Molecular Design Ltd) ist es jetzt möglich, innerhalb von weniger als einer Minute bisher sehr zeitraubende Struktur- und vor allem Substruktur-Recherchen nach Verbindungen durchzuführen, die gemeinsame Struktur-Merkmale aufweisen – und dies, ohne sich Gedanken über verschiedene Substanzbezeichnungen machen zu müssen.

MS-CASS zeigt die Strukturformel, die Artikelnummer sowie die Artikelbezeichnung der gesuchten Verbindung(en), und zwar je nach Wunsch einzeln die Strukturformeln oder im Überblick in Tabellenform. Die anderen relevanten Informationen wie chemische und physikalische Daten, Literaturzitate, Sicherheits-hinweise und den Preis findet man in dem Nachschlagewerk für die präparative Laborpraxis, dem MS Manual.

Den interessierten Benutzern eines ChemBase™-Programms wird auf Anfrage kostenlos eine MS-CASS-Diskette zur Verfügung gestellt, und somit können diese selbst Struktur- oder Substruktur-Recherchen innerhalb des Merck-Schuchardt-Sortiments durchführen. Im Abstand der Katalog-Nachträge erhalten die Anwender der Struktur-Datenbank auch jeweils eine aktualisierte MS-CASS-Diskette, so dass sie jederzeit über die Neuentwicklungen informiert sind.

Für Interessenten an einer Substruktur-Recherche, die nicht über die notwendige Hardware (IBM PC XT/AT™) oder Software (ChemBase™-Programm) verfügen, wird auf Anfrage kostenlos eine entsprechende Recherche durchgeführt und ein Recherchen-Ausdruck zugesandt.

► E. Merck (Schweiz) AG, Reagenzien, Fröbelstrasse 22, CH-8029 Zürich, Tel.: (01) 55 92 33.

Leserdienst 55

Wir suchen für die Leitung eines Labors in der analytischen Forschung und Entwicklung Pharma eine/n promovierte/n

Instrumentalanalytiker/in oder Massenspektroskopiker/in

Die Tätigkeit umfasst die selbständige Bearbeitung von analytischen Aufgaben mittels HPLC-MS, wie z.B. Identifikation von Neben- und Abbauprodukten in pharmazeutischen Wirkstoffen und Präparaten.

Wesentliche Voraussetzungen für diese Aufgabe sind fundierte Kenntnisse in moderner Instrumental-Analytik insbesondere HPLC und MS. Praktische Erfahrung mit Massenspektroskopie, speziell CI-MS, sind erwünscht. Zudem erwarten wir Kontaktfreudigkeit und Verantwortungsbewusstsein.

Dem Stelleninhaber bieten sich Möglichkeiten für angewandte Forschungsarbeiten inkl. Vorträge und Publikationen.

Interessenten und Interessentinnen für diese Stelle bitten wir um eine schriftliche Bewerbung.

Sandoz AG, Personalabteilung, Ref. 7429, Postfach, 4002 Basel, Tel. 061 24 64 47 (Frau M. Grolimund)

Weitere Sandoz-
Stellenangebote
täglich im
TELETEXT
auf Seite 352

SANDOZ

CAMAG Reprostar/Transilluminator II

Vorgestellt wird das neue System für professionelle Photodokumentation im Laboratorium für Dünnschicht-Chromatogramme, Elektrophoresen etc.

Der Reprostar/Transilluminator hat sich seit vielen Jahren in der Praxis bestens bewährt. Die gewonnenen Erkenntnisse führten nun zum neuen Reprostar/Transilluminator II mit hervorsteckenden technischen Verbesserungen:

- polarisiertes Licht zur Vermeidung unliebsamer Reflexionen im sichtbaren Bereich;
- Neuordnung der Lichtquellen zwecks gleichmässiger Ausleuchtung im UV-Licht (kurzwellig 254 nm, Mid-Range 302 nm, langwellig 366 nm), Durchlicht oder Aufsicht;
- neue stabile Standard-Reprosäule;
- grosser UV-Schutzschild.

Das Reprostar-II-Baukastensystem bietet für alle Anwendungen eine passende Ausrüstung mit den entsprechenden Kameravarianten für:

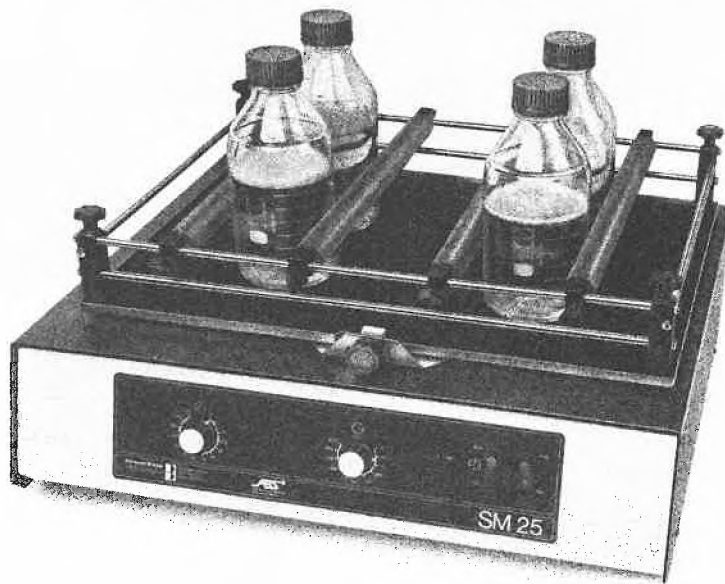
- Sofortbilder (Polaroid),
- Diapositive,
- Farbnegative.



► CAMAG, Chemie-Erzeugnisse und Adsorptionstechnik AG, Sonnenmattstrasse 11, CH-4132 Muttenz, Tel.: (061) 61 34 34.

Leserdienst 56

EIN GESCHÜTTELT MASS AN ARBEIT



Schüttelmaschinen von Bühler haben sich im täglichen Einsatz bestens bewährt. Es gibt sie in einer Typenvielfalt, die optimale Problemlösungen für Nutzlasten zwischen 2 und 75 kg ermöglicht. Was zusammen mit dem ausgebauten ABS-Service ein äusserst vorteilhaftes Leistungspaket ergibt. Das Ihnen ein geschüttelt Mass an Arbeit abnimmt.

Das ABS-Verkaufsprogramm orientiert sich an den Grundsätzen von Qualität und Wirtschaftlichkeit. Es wird ergänzt durch grosszügige Serviceleistungen, prompte Lieferbereitschaft und anwendungsbezogene Kundenberatung.

Verlangen Sie weitere Unterlagen bei:

8953 Dietikon Postfach, Rüchligstrasse 20.
Telefon 01 741 14 44, Telex 825 254,
Telefax 01 740 66 42.

4002 Basel Postfach, Münchensteinerstr. 87.
Telefon 061 50 50 80, Telex 963 073,
Telefax 061 50 57 45.

1227 Carouge-Genève, 16 rue des Moraines.
Tel. 022 42 32 00, Téléfax 022 42 80 75.

ABS AUER BITTMANN SOULIÉ AG

ABS
Bringt Qualität ins Labor

Leserdienst Nr. 23

LEWA lab®

**Labor-
Membran-
Dosierpumpen**
MIT METALLMEMBRAN
Perfektion auf der Basis 25-jähriger
Pionierarbeit



- Membranpumpenkopf nach außen und nach innen völlig dicht.
- Hydraulisch betätigte, ganzflächig abgestützte Metallmembran garantiert langzeitgenaue und weitgehend druckunabhängige Dosierung bis 50 bar.
- Chemikalienbeständige Pumpenkopfteile aus Edelstahl oder Hastelloy C. Verschleißfeste Präzisionsventile aus Rubin und Oxidkeramik.
- Elektronische Dosierstromsteuerung, intern/extern, über die Hubfrequenz. Zusätzliche Hubvolumeneinstellung.
- 3 Typen: LEWA lab M3 bis 225 ml/h, 50 bar
LEWA lab M5 bis 700 ml/h, 16 bar
LEWA lab M8 bis 1700 ml/h, 6 bar

HERBERT OTT AG · CH-4003 Basel · Missionsstr. 22 · Tel. 061/25 88 00 · Tx. 964 562

Leserdienst Nr. 24

ERWEITERTES
EDITORIAL

TOPICAL
COMMENTARY

1987's Nobel Prizes in Chemistry, Physiology or Medicine, and Physics

Thema mit Variationen: Kronenether

Max Dobler*

Den diesjährigen Nobel-Preis für Chemie teilen sich die beiden Amerikaner *Charles J. Pedersen* und *Donald J. Cram* sowie der Franzose *Jean-Marie Lehn* für ihre Beiträge zur Synthese einfacher Moleküle, die als Modellsubstanzen wichtige biologische Vorgänge imitieren können.

Pedersen wurde 1904 als norwegischer Staatsbürger in Korea geboren und studierte am Massachusetts Institute of Technology in Cambridge (USA). 1953 wurde er amerikanischer Bürger. Bis zu seiner Pensionierung im Jahre 1969 arbeitete er in Forschungslaboratorien der Firma E.I. Du Pont de Nemours. Kurz vorher, 1967, hatte *Pedersen* in zwei Publikationen^[1,2] über die Synthese und Kationenkomplexe von «Kronenethern» berichtet. Damit hat er den Anstoss zu einer vielseitigen Entwicklung gegeben, die bis heute keineswegs zum Stillstand gekommen ist.

Cram, geboren 1919, studierte an der Harvard University und lehrt und forscht seit 1947 in Los Angeles an der University of California, wo er einer grossen Forschungsgruppe vorsteht. Von dieser Gruppe wurde eine enorme Zahl von Verbindungen entworfen, synthetisiert und untersucht, vor allem von den Kronenethern abgeleitete mit enantioselektiven Eigenschaften.

Lehn, geboren 1939, ist der jüngste der drei neuen Preisträger. Er stammt aus dem Elsass, studierte in Strassbourg, wo er seit 1970 an der Université Louis Pasteur – und seit 1979 auch am Collège de France in Paris – lehrt. Sein Beitrag besteht aus makropolycyclischen Verbindungen, ebenfalls nach dem Vorbild von Kronenethern konzipiert, die er Kryptanden und deren Komplexe Kryptate nannte. Ausgehend von Kationenkomplexen ist er zu Mole-

külkomplexen vorgedrungen, ein Gebiet, für das er die Bezeichnung «supramolekulare Chemie» prägte.

Geschichtliches

Um die Bedeutung der Arbeiten der drei nun ausgezeichneten Forscher zu verstehen, muss man sich in die sechziger Jahre zurückversetzen. Damals fanden *Pressman* et al.^[3], dass die Wirkung gewisser Antibiotika von der An- oder Abwesenheit bestimmter Alkalimetall-Kationen abhängt. Werden zum Beispiel isolierte, aber funktionsfähige Mitochondrien in einem wässrigen Medium suspendiert, das Kaliumionen enthält, so genügt die Zugabe einer katalytischen Menge des Depsipeptidantibiotikums Valinomycin, um einen Austausch von Protonen aus dem Innern der Mitochondrien gegen Kaliumionen zu bewirken. Mit Rubidium- oder Caesiumionen ist der gleiche Effekt zu beobachten, mit Natrium- oder Lithiumionen bleibt er jedoch völlig aus. Bei der Aufnahme der Kaliumionen schwellen die Mitochondrien an. Offensichtlich bewirkt Valinomycin einen aktiven Transport von Kaliumionen aus dem umgebenden Medium durch die

Mitochondrienmembran über einen damals noch unbekanntem Mechanismus. *Lardy* et al.^[4] konnten zeigen, dass diese Effekte durch Zugabe von anderen Antibiotika wie Nigericin umkehrbar sind. Zur Erklärung dieses Verhaltens wurde angenommen, Valinomycin stimuliere ein Transportsystem der Membran, wodurch die Eigenschaften einer hypothetischen Ionenpumpe drastisch verändert würden. Nach der Erfindung der künstlichen Lipidmembranen ergaben Experimente von *Mueller* und *Rudin*^[5], dass Valinomycin und andere Antibiotika die Leitfähigkeit einer solchen Membran bis zum 10⁸-fachen erhöhten, und zwar ebenfalls kationenspezifisch. Damit stand fest, dass das Antibiotikum allein für diesen Effekt verantwortlich ist, denn künstlich hergestellte Lipidmembranen enthalten keine Transportsysteme. Die von *Mueller* und *Rudin* postulierte Erklärung basiert auf der cyclischen Natur der Antibiotikamoleküle. Nach aussen gerichtete hydrophobe Gruppen sollten das Molekül lipidlöslich machen, während nach innen gerichtete polare Gruppen den Kontakt mit der Solvathülle des Kations fördern. Als Transportmechanismus wurde Porenbildung durch aufeinandergestapelte Antibiotikamoleküle vermutet.

Es kommt nicht oft vor, dass derart komplexe Fragen durch ein einziges Experiment beantwortet werden können. Möglich wurde dies aber, nachdem es in der Forschungsgruppe von *Wilhelm Simon* am Laboratorium für Organische Chemie der ETH Zürich gelungen war, einen kristallinen Komplex des ähnlich wirkenden Anti-



Trio nobile (von links): C. J. Pedersen, D. J. Cram und J.-M. Lehn.

* Korrespondenz: Prof. Dr. M. Dobler
Laboratorium für Organische Chemie
Eidgenössische Technische Hochschule Zürich
ETH-Zentrum, Universitätstrasse 16
CH-8092 Zürich

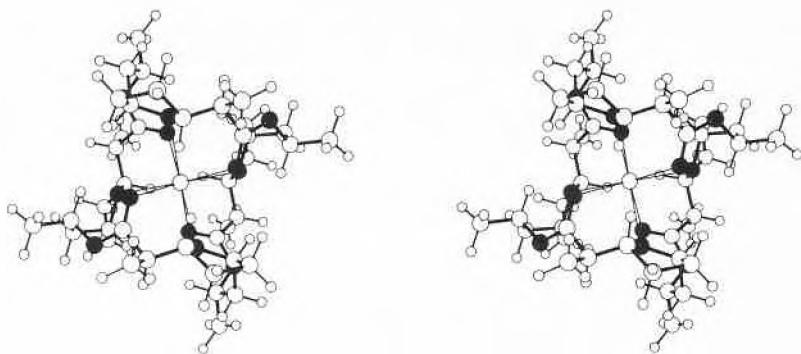


Fig. 1. Stereoskopische Abbildung der Kristallstruktur des KNCS-Komplexes von Nonactin. Sauerstoffatome sind durch schwarze Kugeln, Kohlenstoff- und Wasserstoffatome durch grosse bzw. kleine weisse Kugeln dargestellt.

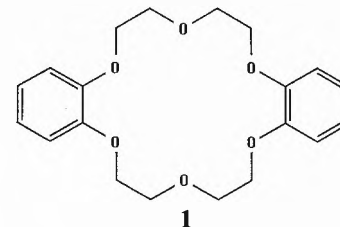
biotikums Nonactin mit Kaliumionen herzustellen. Nonactin, bereits 1955 in Zürich isoliert, besteht aus vier Untereinheiten Nonactinsäure, die einen 32gliedrigen Ring aus 20 Kohlenstoff- und 12 Sauerstoffatomen bilden. Niemand hatte zu jener Zeit vermutet, dass dies eine gesuchte Umgebung für ein Kaliumion sein könnte. Nun, mit dem kristallinen Komplex war es eine Sache von Wochen, eine Röntgen-Strukturanalyse durchzuführen, deren Resultate in Fig. 1 wiedergegeben sind. Das Kation sitzt im Zentrum eines fast perfekten Würfels, gebildet aus je vier Sauerstoffatomen von Tetrahydrofuranringen und Carbonylgruppen. Der 32gliedrige Ring ist wie der Saum eines Tennisballs darum herum angeordnet. Das Kation ist also, fixiert durch Ion-Dipol-Wechselwirkungen, in einem polaren Hohlraum aus Sauerstoffatomen untergebracht, der die in Lösung vorhandene Solvathülle ersetzt. Die Aussenseite des kugeligen Komplexes besteht aus hydrophoben Teilen des Nonactinliganden, die den Komplex lipidlöslich machen. Die positive Ladung des Kations ist so effektiv abgeschirmt, dass das Anion mit dem Komplex nicht in Wechselwirkung tritt. Im nachhinein nimmt es fast wunder, wieso niemand diese von der Natur erfundene Methode zum Transport eines Kations durch Lipidmembranen erahnt hat! Im Laufe weiterer Untersuchungen zeigte sich, dass die Selektivität der sogenannten Ionophoren strukturbedingt ist. Die Anordnung der Ligandatome ist nicht beliebig variierbar, vielmehr gibt es eine optimale Konformation, und meistens passt nur ein Kation ganz bestimmter Grösse in den so gebildeten Hohlraum.

Kronenether

Es war wohl ein glücklicher Zufall, dass ausgerechnet zur gleichen Zeit – vor jetzt 20 Jahren – eine neue Klasse von Verbindungen, Pedersens «crown ethers», synthetisiert wurde. Der erste Kronenether, Dibenzo[18]krone-6 (**1**; die Kurzbezeichnung [18]Krone-6 bedeutet einen Ring aus insgesamt 18 Atomen, wovon 6 Sauerstoffatome sind), wurde von Pedersen zunächst als unerwartetes Nebenprodukt (0.4%

Ausbeute) bei der Synthese von Bis[2-(*o*-hydroxyphenoxy)ethyl]ether erhalten. Pedersen hat offenbar die Wichtigkeit dieser Entdeckung sofort erkannt, und solche Verbindungen dann gezielt hergestellt. Bald bemerkte er auch, dass Kronenether, die in Methanol kaum löslich sind, sich bei Zugabe von Natriumsalzen leicht lösen lassen, und führte dies auf eine Komplexbildung mit dem Kation zurück. Bei seinen frühen Synthesen wurden Arenringe (zum Beispiel Brenzcatechin) durch Kondensationsreaktionen in siedendem Butanol über Brücken vom Typ $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_2\text{CH}_2-$ verknüpft. Später haben Dale et al.^[6] unsubstituierte Kronenether auf einfache Weise durch Polymerisation von Ethylenoxid hergestellt.

Vergleicht man Strukturformeln von als Ionophoren wirksamen makrocyclischen Antibiotika und von Kronenethern, so ist die Ähnlichkeit augenfällig. Zudem sind die beiden Substanzklassen auch in besonderen Eigenschaften verblüffend ähnlich: beide bilden selektiv Komplexe mit Alkali-metallionen, und beide können solche Kationen durch Lipidmembranen transportieren. Allerdings sind die Kronenether unvergleichlich einfacher gebaut, synthetisch viel besser zugänglich und fast beliebig variierbar. Pedersen hat den Weg zu Modellsubstanzen gewiesen, mit denen die komplizierten Vorgänge beim Membrantransport studiert werden konnten. Ein weites Feld möglicher Anwendungen steht offen. Für eine Übersicht sei auf zusammenfassende Literatur^[7-12] verwiesen.



Eine der interessantesten Eigenschaften von Kronenethern ist ihre Fähigkeit, Ionenverbindungen in organischen Solventien aufzulösen. So lässt sich beispielsweise KMnO_4 mit Dicyclohexano[18]krone-6 in Benzol lösen. Durch Komplexbildung wird das Kation mit einer nach aussen hydrophoben Hülle umgeben und die positive Ladung über ein relativ grosses Gebilde verteilt. Sie wird so für das Gegenion teilweise unwirksam. Tatsächlich findet

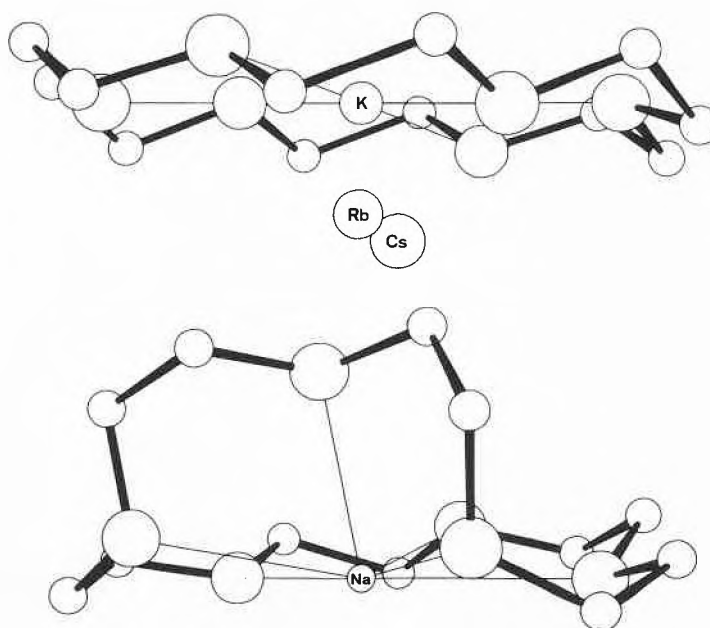


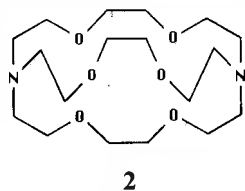
Fig. 2. Oben: Struktur der K^+ , Rb^+ und Cs^+ -Komplexe von [18]Krone-6; die Konformation des Kronenethers bleibt unverändert, die grösseren Kationen sind aus der mittleren Ebene der koordinierenden Sauerstoffatome nach aussen versetzt. – Unten: Struktur des Na^+ -Komplexes von [18]Krone-6; um das kleine Kation zu komplexieren, knickt der Kronenetherring (an der offenen, unteren Seite wird ein nicht gezeichnetes Wassermolekül angelagert).

man bei grösseren Komplexen im Kristall die Anionen oft nicht in Kationennähe, vielmehr in den leeren Zwischenräumen der Kristallpackung. Kronenether verbessern dadurch nicht nur die Löslichkeit von Alkali- und Erdalkalimetallen in organischen Lösungsmitteln, sondern es können auch äusserst reaktive Anionen freigesetzt werden.

Die Kationenselektivität der Kronenether hat im wesentlichen die gleichen strukturellen Gründe wie jene der natürlichen Ionophoren. Die konformationell möglichen Anordnungen der koordinierenden Sauerstoffatome sind beschränkt, und Ionen unterschiedlicher Grösse werden dadurch diskriminiert. Für unsubstituierte [18]Krone-6 ist das in Fig. 2 illustriert. Das Kaliumion hat für diesen Ring die optimale Grösse. Die grösseren Rubidium- und Caesiumionen passen jedoch nicht mehr in den Ring der «Krone», und ihre unbedeckte Seite wird durch eine partielle Solvathülle (in diesem Falle durch Thiocyanationen) geschützt. Um das kleinere Natriumion zu komplexieren, muss der Kronenether eine drastische Konformationsänderung vornehmen, und es bedarf eines Wassermoleküls, die offene Seite abzuschirmen.

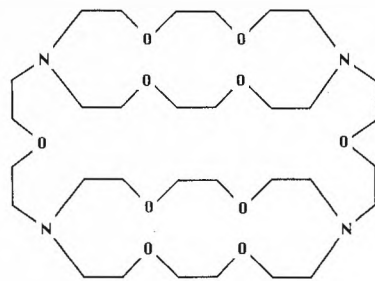
Variationen

Wie erwähnt, gibt es zum Thema Kronenether unzählige Variationen. *Lehn* griff das Thema schon sehr früh auf. Seine Idee war, aus den cyclischen Polyethern durch Einführung von Stickstoffatomen als Brückenköpfe polycyclische Derivate (2) abzuleiten. Diese «Kryptanden» zeigten in der Tat bemerkenswerte Komplexbildungseigenschaften (mit Konstanten, die etwa zwei bis drei Grössenordnungen über denen der einfachen Kronenether liegen). Die Brückenköpfe verhindern in saurer Lösung die Bildung von Kationenkomplexen, da die protonierten Stickstoffatome positiv geladene Teilchen abstossen. Dies ermöglicht eine subtile pH-Steuerung der Komplexbildung.

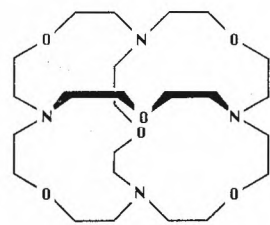


2

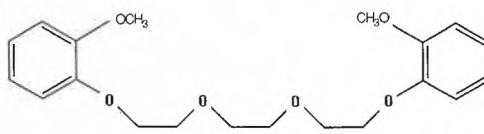
Neben polycyclischen Kryptanden mit mehr als zwei Brückenköpfen (Beispiele 3, 4) wurden auch zahlreiche offene Systeme (Beispiel 5) vor allem von *Vögtle* et al. entwickelt, die den Namen «Podanden» erhielten. Offenkettige Verbindungen wie 6, hergestellt von *Simon* et al., verhalten sich gegenüber Alkali- und Erdalkalimetallionen ebenfalls als Ionophoren mit ausgeprägter Selektivität, was sie für den Einsatz in ionenselektiven Elektroden (ISE) prädestiniert. Alle diese Verbindungen sind mehr oder weniger flexible Moleküle, die sich in gewisser Weise den Kationen anpassen können.



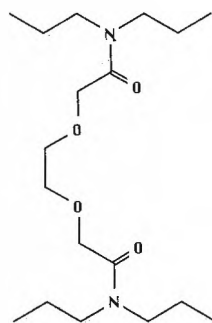
3



4

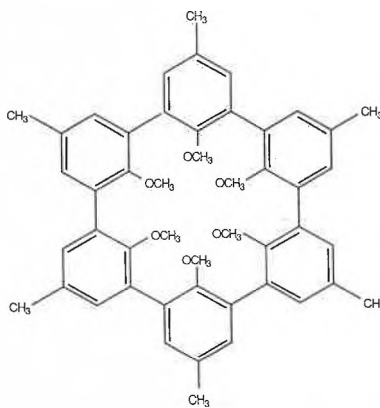


5



6

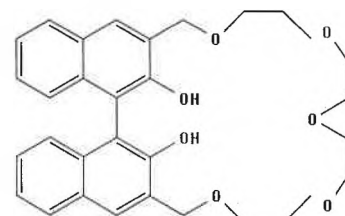
Cram hatte die Idee, völlig starre Moleküle herzustellen, deren Koordinationsstellen geometrisch genau definiert sind und die so mit dazu passenden Kationen sehr starke Komplexe bilden können. Solche Verbindungen nannte er «Sphäranden» (Beispiel 7).



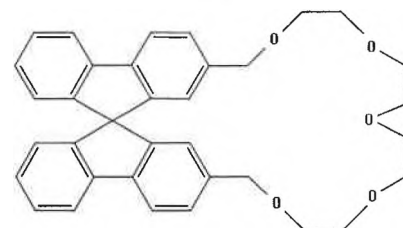
7

Schon *Pedersen* hatte darauf hingewiesen, dass Ammoniumionen in Ladung und Grösse den Kaliumionen sehr ähnlich sind und deshalb ebenfalls Komplexe mit Kro-

nenethern bilden sollten. Es war dann kein weiter Weg mehr zu biogenen Aminen wie α -Phenylethylammonium und der Idee, durch Einbau chiraler Gruppen in die Liganden eine enantioselektive Komplexbildung zu erreichen. Die Realisierung gelang beinahe gleichzeitig *Cram* et al., die chirale Binaphthylgruppen in Kronenether einbauten (Beispiel 8), und *Prelog* et al., die für diesen Zweck Spirobifluorengruppen verwendeten (Beispiel 9). Beide Verbindungstypen zeigen sowohl bei Flüssig-Flüssig-Extraktionen wie in elektrochemischen Membransystemen beträchtliche Enantioselektivität.



8



9

Der Übergang von einfachen Metallkationen zu Gastmolekülen kennzeichnet eine wichtige Phase in der Geschichte der Kronenether. Es standen nun Werkzeuge zur Verfügung, um komplexe Vorgänge wie Enzym/Substrat-, Rezeptor/Wirkstoff- oder Antigen/Antikörper-Wechselwirkungen an einfachen Modellen zu untersuchen. Da sich die Eigenschaften von Wirt- und Gastmolekül im Laboratorium rasch und systematisch ändern lassen, können gewisse Faktoren einzeln und gezielt untersucht werden. Bei *Lehn* heisst diese Forschungsrichtung «supramolekulare Chemie», bei *Cram* heisst sie «Wirt-Gast-Chemie». Dieses «bioorganic modelling» ist ein aussichtsreiches Gebiet. Bereits gibt es Kronenetherderivate mit enzymmimierenden Eigenschaften, zum Beispiel mit Hydrogenaseaktivität. Dabei hat man über die Komplexbildung recht präzise stereochemische Vorstellungen aufgrund struktureller Daten. Schwieriger erscheint das Nachvollziehen der katalytischen Aktivität und des Entfernens des Produktes aus dem Komplex, also des eigentlichen Stoffumsatzes. Dazu versucht man, katalytische Gruppen in die Kronenether- oder Kryptandmoleküle einzubauen, die mit reaktiven Gruppen des Substrats wechselwirken. Weitgehend ungelöst ist das Problem, durch konformationelle Änderungen des Wirtmoleküls enzymähnliche Umsatzraten zu erreichen. Es zeigt sich, dass unser Verständnis der dabei so wichtigen nichtkovalenten Wechselwirkungen noch

sehr rudimentär ist. Unter anderen haben sich sowohl *Lehn* wie auch *Cram* sehr bemüht, die Bildung und Auflösung molekularer Aggregate durch solche Wechselwirkungen besser zu verstehen und deren Stereochemie zu studieren.

Die Aussichten sind jedenfalls faszinierend: Man kann sich vielfältige Anwendungen ausmalen, wie Kohlenstoff-Kohlenstoff-Verknüpfungen, die Dehydrogenierung von Alkoholen nach dem Vorbild der Leber-Alkoholdehydrogenase, Verbindungen mit Gruppentransfereigenschaften

ten. Die bis heute erwiesene Virtuosität in der Entwicklung immer neuer Kronenethervarianten bringt diese Visionen aus dem Bereich reiner Spekulation in jenen der Möglichkeit.

- [1] C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* 89 (1967) 2495, 7017.
 [2] Vgl. auch C. J. Pedersen, in R. M. Izatt, J. J. Christensen (Ed.): *Synthetic Multidentate Macrocyclic Compounds*, Academic Press, New York (1978), p. 1.
 [3] C. Moore, B. C. Pressman, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 15 (1964) 562.

- [4] S. N. Graven, S. Estrada-O, H. A. Lardy, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 56 (1966) 654.
 [5] P. Mueller, D. O. Rudin, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 26 (1967) 398.
 [6] J. Dale, P. O. Kristiansen, *Acta Chem. Scand.* 26 (1972) 1471.
 [7] R. Hilgenfeld, W. Saenger, *Top. Curr. Chem.* 101 (1982) 1.
 [8] R. M. Kellogg, *Top. Curr. Chem.* 101 (1982) 111.
 [9] E. Weber, F. Vögtle, *Top. Curr. Chem.* 98 (1981) 1.
 [10] D. J. Cram, K. N. Trueblood, *Top. Curr. Chem.* 98 (1981) 43.
 [11] J. M. Lehn, *Struct. Bonding (Berlin)* 16 (1973) 1.
 [12] M. Dobler: *Ionophores and their Structures*, Wiley, New York (1981).

The Genetic Basis of Antibody Diversity

Michael Steinmetz*

A laboratory in the basement of the Basel Institute for Immunology has recently become a historic place. There *Susumu Tonegawa* discovered the genetic basis of antibody diversity for which he was awarded this year's Nobel Prize in Physiology or Medicine.

Susumu Tonegawa was born in Japan in 1939. He studied biochemistry at Kyoto University before he moved to the University of California in San Diego where he received his Ph.D. in 1968 for research on bacteriophages done in *Masaki Hayashi's* laboratory. Subsequently he joined the laboratory of *Renato Dulbecco*, Nobel Prize winner of 1975, to work on SV40 viruses at the Salk Institute. In 1971 he was given his own laboratory at the Basel Institute for Immunology by *Niels K. Jerne*, its former director, who together with *Georges Köhler*, also a former member of the Institute, received the Nobel Prize in 1984. At the Basel Institute, a basic research institute founded and supported by F. Hoffmann-La Roche & Co., Ltd., *Susumu Tonegawa* started and carried out his pioneering work on antibody genes. Ten years later, in 1981, he left Basel to take up a professorship at the Massachusetts Institute of Technology where he is at present.

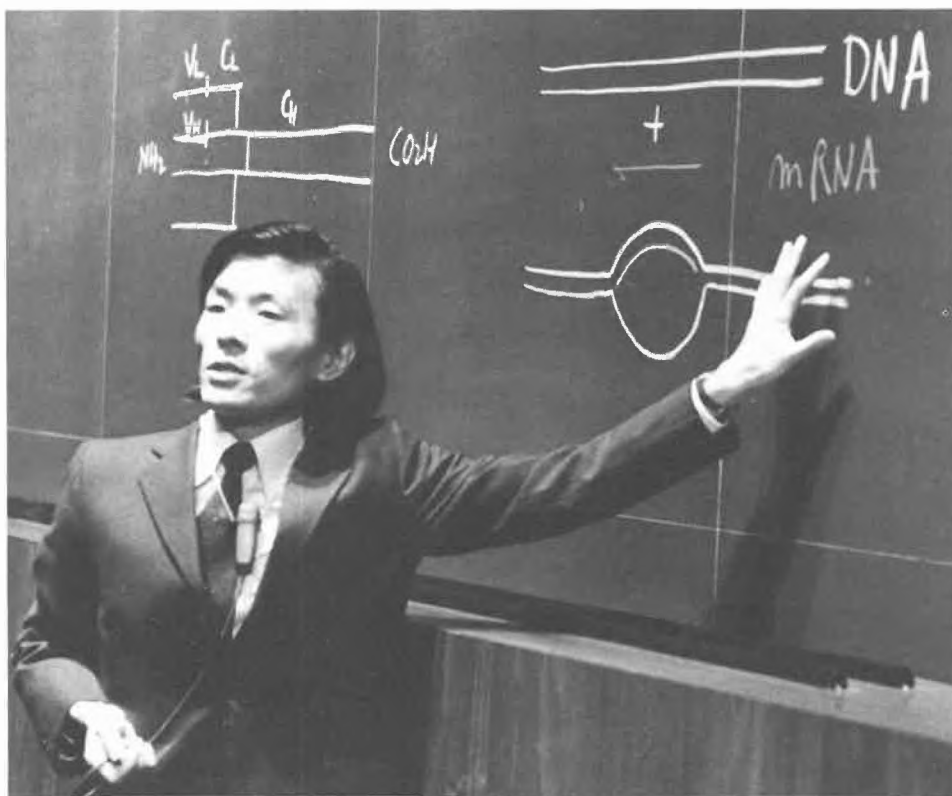
Antibodies are part of the immune system that vertebrate organisms have developed for defence purposes. The immune system fulfills this function by distinguishing between «self» and «non-self» components. It recognizes and removes foreign invaders, such as viruses, bacteria, or parasites, and by tolerating «self compo-

nents», i.e. all the molecules which constitute the organism itself. The immune system is composed of several organs, such as bone marrow, thymus, spleen, and lymph nodes, as well as of single cells, lymphocytes and phagocytes, which travel throughout the organism. For identification lymphocytes use special receptor molecules which bind foreign substances and thereby initiate their removal.

There are two different kinds of receptors involved in the identification of foreign determinants or antigens. B lym-

phocytes synthesize immunoglobulin or antibody molecules that can either be displayed on the B-cell surface or be secreted by the cell (Fig. 1). T lymphocytes synthesize T-cell receptors that are only found on their cell surfaces. Recognition of foreign antigens by T-cell receptors is the critical event that generates an immune response. Once they have recognized a foreign antigen some T lymphocytes will help B cells to secrete immunoglobulin molecules directed against the same foreign molecule.

The central question that has plagued immunologists since the beginning of this century is: How can the immune system recognize an infinite number of foreign substances and at the same time remain tolerant of self determinants? Today we have a good answer to the first part of this question but remain mostly ignorant about its second part. We know that antigen receptors of lymphocytes have variable regions which bind antigen and that the



Susumu Tonegawa explaining his important findings on DNA.

* Correspondence: Dr. M. Steinmetz
 Central Research Units 66/514
 F. Hoffmann-La Roche & Co., Ltd.
 CH-4002 Basel

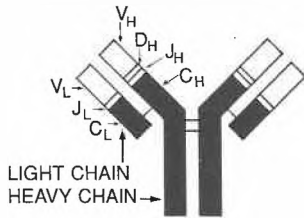


Fig. 1. A typical antibody molecule. Variable regions of light and heavy chains, encoded by V_L , J_L and V_H , D_H , J_H gene segments, respectively, form the two antigen binding sites of the bivalent antibody molecule. Constant regions, C_L and C_H , are important for effector functions. Disulfide bonds link the four chains together.

variability of these regions matches the diversity of antigens. The receptor repertoire is clonally distributed, meaning that a given lymphocyte will express receptor molecules of only one specificity. Removal from the organism of T lymphocytes that express receptor molecules responding to self components seems to be one way of achieving tolerance although not the only one.

The central dogma of biology states that DNA gives RNA gives protein. The size of the genome of a vertebrate organism is limited and so should be the number of different proteins that can be synthesized. We estimate that man contains about 60 000 genes in germline DNA and therefore the above dogma predicts that only 60 000 different proteins can be synthesized. Even conservative estimates of the antibody repertoire, however, claim that there are at least many millions of different antibodies in a human being. What is the answer to this apparent paradox?

It is the merit of *Susumu Tonegawa* to provide the first experimental evidence for one solution to the problem. Earlier immunologists had split into two groups, those who claimed that antibody diversity was largely germline encoded and those who believed that somatic mutational mechanisms operating in B cells on one or a small number of immunoglobulin genes would generate most of the diversity. In addition to the coding problem, germline proponents, however, could not explain how throughout evolution one portion of every antibody gene would stay constant while the other would diversify. On the other hand the somatic mutation theory, at least in its most extreme version, made it difficult to understand the inheritance of certain genetic markers that had been discovered in variable regions. At this time of confusion, in 1965, *W. J. Dreyer* and *J. C. Bennett* published a hypothesis which attempted to solve the puzzle. They proposed that variable and constant regions of antibody chains were encoded by separate genes in germline DNA. For the formation of a given antibody chain in a given B cell one of several variable genes would fuse

with the constant region gene, present only once in germline DNA. The idea that two genes encode a single antibody chain touched upon another dogma of biology stating that one gene gives one protein. Therefore it was met with a lot of scepticism. Clearly the solution to the problem of the genetic basis of antibody diversity had to come from a direct analysis of the genes.

It took another eleven years before it was shown by *Tonegawa* that the Dreyer-Bennett hypothesis is essentially correct. During this time the technology to isolate, clone, and characterize genes from simple organisms, like bacteriophages and viruses, was developed by various scientists. It was realized that the same techniques could be used to analyze genes from mammalian organisms. The most important tool for these analyses were restriction enzymes, nucleases that cut DNA at specific sites defined by short stretches of nucleotide sequences. Everytime the specific sequence occurs, the DNA molecule is cut at this position. Restriction nucleases can therefore be used to generate a characteristic fingerprint for any given gene and its surrounding DNA sequences, provided a specific probe for the gene is available to distinguish it from all the other genes present in the genome. *Tonegawa* was the first to realize that this powerful technique of mapping genes could be used to test the Dreyer-Bennett hypothesis. Working together with *Nobumichi Hozumi*, a postdoctoral fellow in his laboratory, he digested high-molecular-weight DNA from mouse embryos and from a B-cell derived tumor, synthesizing a specific antibody light chain, with the same restriction nuclease. Using the radiolabeled messenger RNA of that particular light chain as a hybridization probe, *Hozumi* and *Tonegawa* showed that two DNA fragments were detected in embryo DNA while only one fragment, smaller than the two embryonic fragments, was identified in the DNA from the B-cell tumor. They could furthermore show that one of the two embryonic DNA fragments

carried the gene coding for the variable region while the other contained the gene coding for the constant region. The B-cell DNA fragment on the other hand, contained both the variable and constant region genes together, indicating that a rearrangement event in B-cell DNA had generated a complete antibody light chain gene. *Hozumi* and *Tonegawa* published their results in the October 1976 issue of the Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A. in a paper entitled «Evidence for somatic rearrangement of immunoglobulin genes coding for variable and constant regions».

This, however, was not the end to the fascinating story of antibody diversity. During the following two years *Tonegawa* and his colleagues managed to analyze the rearrangement down to the nucleotide level. To this end they cloned light chain genes from germline and B-cell DNA and determined their DNA sequences. They could show that the rearrangement moved a gene segment, coding for most of the variable region and therefore called V gene segment, over a long distance of chromosomal DNA to another gene segment (called J for joining), coding for the last bit of the variable region and located a short distance upstream of the constant region gene (Fig. 2). Thus even a functional immunoglobulin gene, formed by a DNA rearrangement event, is interrupted by a stretch of non-coding DNA, also called intervening sequence or intron. Introns are transcribed together with coding sequences, also called exons, to yield RNA molecules that are subsequently processed to give rise to functional messenger RNA molecules that can be translated into protein. In fact most of the known eukaryotic genes are split into exons and introns.

During the following years *Susumu Tonegawa* and his colleagues continued to analyze the molecular genetics of immunoglobulin genes. About a year later than *Tonegawa* several other groups, notably those of *Philip Leder* and *Leroy Hood*, had also started to use genetic engineering tech-

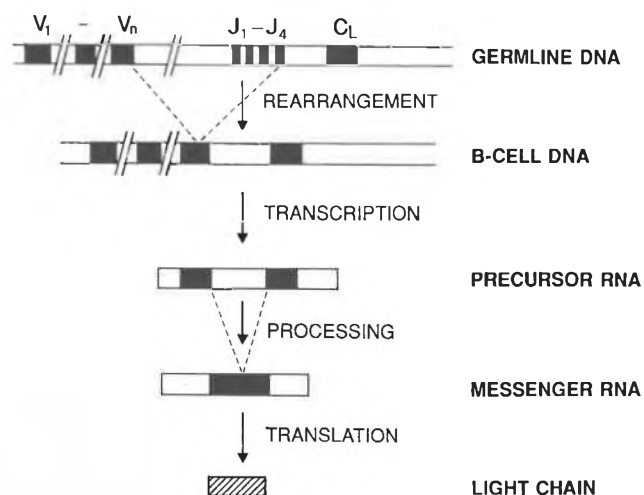


Fig. 2. Rearrangement and expression of light chain genes. Gene segments (V , J , C), RNA and protein molecules are not drawn to scale.

nology to study antibody diversity and its generation during B-cell differentiation. Very much like light chain genes, immunoglobulin heavy chain genes also undergo somatic rearrangement in B cells and generate diversity in their variable region genes. In this case there are even three gene segments, V, D, and J, that participate in the formation of a variable region gene.

Today we know that diversity in antigen-combining sites of immunoglobulin molecules is generated by a variety of germline and somatic mechanisms. First, there are several hundred germline gene segments, multiple V_L and J_L for light chain and multiple V_H , D_H , and J_H gene segments for heavy chain genes. Second, combinatorial joining of V_L and J_L , and of V_H , D_H , and J_H gene segments enlarges the diversity encoded in the germline. For example, 100 V_L and 4 J_L gene segments can be assembled into $100 \times 4 = 400$ different light chain variable region genes. Third, joining of V_L and J_L , and of V_H , D_H , and J_H gene segments can occur at a limited number of different nucleotide positions, leading to variation at $V_L J_L$ and $V_H D_H J_H$ boundaries.

Fourth, random insertion of nucleotides into the junctional site during V_H-D_H and D_H-J_H joining creates additional diversity. Fifth, combinatorial association of light and heavy chains adds to antibody diversity since antigen-combining sites are usually formed by light and heavy chain amino acid residues. Finally, somatic hypermutation alters the sequence of already rearranged light and heavy chain variable region genes. The physiological role of somatic hypermutation in B-cells appears to reside in a fine tuning of antibody variable regions, enabling them to bind with still higher affinities to foreign antigens. Non-conservative estimates of the potential antibody repertoire that could be generated in men by these mechanisms range in the order of trillions of different antibodies, a number even larger than the total number of B cells in a human being. The actual antibody repertoire in an individual must therefore be smaller. For the same reason it is unlikely that any two individuals will be completely identical for all of their antibody molecules.

Recently we have learned that also T-cell

receptor genes are formed by somatic rearrangement events during T-cell differentiation very much the same way as immunoglobulin genes are formed during B-cell differentiation. Again diversity encoded in a limited number of germline genes is amplified several hundred thousand fold through somatic mutational mechanisms. Several vertebrate species have by now been shown to use this strategy to generate diversity in B-cell and T-cell receptor molecules for antigen. It remains to be seen, however, whether the same or similar mechanisms are used to generate diversity in other molecules, like olfactory receptors, also recognizing a large number of different molecular entities.

With the Nobe prize of 1987 the Karolinska Institute in Stockholm has singled out the scientist who obtained the first glimpse at the astonishing solution nature found to the problem of encoding an infinite number of antibody molecules with a limited amount of coding information.

Excitement in Solid State Physics: High-Temperature Superconductors Arrive

Harald Jenny, Harry Thomas, and Hans-Joachim Güntherodt*

Few discoveries in solid state physics have had such tremendous consequences as the recent work by Johannes Georg Bednorz and Karl Alex Müller on superconductivity at enhanced temperatures in a new metallic oxide containing La, Ba, and Cu. At present, hundreds of research groups all over the world participate in the competition which started in January 1986 and reached a peak on October 14th this year when Bednorz and Müller obtained the Nobel Prize in Physics. More is to come! It is certain that these new materials will lead to a revolution in many domains of electric and electronic engineering. The aim of this article is to give an overview of the progress made so far in this highly topical field of research and to discuss the schedule of possible applications of the new materials.

Historical: 75 Years of Superconductivity^[1]

On April 28, 1987 it was exactly 75 years since *Kamerlingh Onnes* published the discovery of superconductivity^[2]. Upon cool-

ing of mercury he had found a sudden drop in resistivity at a temperature of 4.23 K. This discovery was absolutely unexpected; so *Kamerlingh Onnes* was very careful in interpreting his experimental data: «The results just given for the resistance of mercury are, since they are found upon a single experiment, communicated with all reserve».

A similarly careful procedure can be found in the first publication by *Bednorz*

and *Müller* in 1986: Their paper is entitled «Possible High T_c Superconductivity in the Ba-La-Cu-O system»^[3].

Only some months before that breakthrough, *Werner Buckel* from the Universität Karlsruhe, who is a leading scientist in the field, had described the future of superconductivity as follows^[4]: «Die Supraleitung ist noch immer ein aktuelles Forschungsgebiet ... Noch immer sind wir nicht in der Lage, einigermaßen sichere Voraussagen für die Übergangstemperatur eines neuen Materials zu machen. Noch immer können wir nicht die Frage beantworten, ob es Supraleiter mit sehr viel höheren Übergangstemperaturen, vielleicht im Temperaturbereich des flüssigen Stickstoffs, geben kann». *Buckel* did not foresee that a short time after the publication of this quotation the first report on superconductivity above the temperature of liquid nitrogen would appear^[4].

In order to better understand the importance of the breakthrough initiated by *Bednorz* and *Müller*, it is useful to recapitulate some of the highlights of superconductivity in the last 75 years.

The starting point for the discovery of superconductivity was the liquefaction of helium in 1908. The behaviour of the electrical resistivity at extremely low temperatures was at that time an open question. Would the «free» electrons become bound to the atoms, thus making the material an insulator, or would the electrical resistivity go to zero with decreasing thermal vibration of the atoms? As mentioned already, the experiments by *Kamerlingh Onnes* showed that under certain conditions the electrical resistivity suddenly dropped below the sensitivity of the apparatus.

* Correspondence: Prof. Dr. H.-J. Güntherodt, Prof. Dr. H. Thomas, Dipl.-Phys. H. Jenny
Institut für Physik
Universität Basel
Klingelbergstrasse 82, CH-4056 Basel



Prof. K. Alex Müller (left) and Dr. J. Georg Bednorz (right), co-winners of this year's Nobel Prize in Physics. They both are working at the IBM Research Laboratory Zürich in Rüschlikon, where last year Prof. Heinrich Rohrer and Dr. Gerd Binnig were awarded the Nobel Prize in Physics.

It was, of course, very important to know how large this drop actually was. Already in 1914 it was demonstrated by inducing a current in a superconducting ring and measuring the time dependence of this current that the resistivity in the superconducting state was smaller than $10^{-11} \Omega \text{ cm}^{[5]}$. The extrapolation to $R = 0$ was fully justified.

However, $R = 0$ is not the only property of a superconductor! In 1933 Meissner and Ochsenfeld discovered a further, extremely important feature of superconducting material, the so-called Meissner effect^[6]. If material is put in a magnetic field at temperatures above the superconducting transition temperature, T_c , and then cooled down with the field still present, a current begins to flow in the sample at $T = T_c$ so that the magnetic field is excluded from the superconducting material, which means that the sample becomes a perfect diamagnet. This effect is independent of the fact that superconductors show zero resistivity.

A further important property of a superconductor is the specific heat jump at T_c . This effect was first measured in 1932 by Keesom and Kok^[7].

All these properties of superconductors required an explanation.

In 1935 F. and H. London published a phenomenological theory of superconductivity^[8]. With their equations a variety of phenomena of superconductors could be explained. London proposed «that the electrons be coupled by some form of interaction, in such a way that the lowest state may be separated by a finite interval from the excited ones». John Bar-

deen, who, in 1957, together with Leon N. Cooper and John R. Schrieffer proposed a microscopic theory of superconductivity^[9] which is today generally accepted, once said^[10] that the London proposal «may be the earliest suggestion of an energy gap».

The fundamental idea of this so-called BCS theory, for which Bardeen, Cooper, and Schrieffer obtained the Nobel Prize in 1972, is that electron-phonon interactions are responsible for superconductivity. The theory states that below T_c an energy gap in the excitation spectrum of the electrons is opened due to pair correlation. A short time after the formulation of the BCS theory this energy gap was experimentally found by ultrasound absorption measurements^[11].

From 23 K to 93 K

Right from the beginning of superconductivity research it was the aim of physicists to get higher values of T_c (Fig. 1). Transition-metal compounds of A15 (Nb_3Sn) and B1 (NbN) structure had, since 1973, shown the highest T_c values ($T_c = 23.3 \text{ K}$ in Nb_3Ge)^[12]. In spite of hard thinking and working, there was no success in overcoming 23K. This temperature can only be reached by cooling with liquid helium, which is very expensive in production and handling. Therefore, many possible applications of superconductivity were not realized for economical reasons.

A simpler way to reach low temperatures is by cooling with liquid nitrogen. Liquid nitrogen can be easily produced by the Linde principle, for example, but the disadvantage is that it has a temperature of

only 77 K. If it ever would be possible to have superconductivity at such «high» temperatures, that would mean a revolution in superconductivity applications. The great merit of K. A. Müller was to realize that within the framework of intermetallic compounds, it would probably be impossible to reach higher T_c values, and to turn his interest to new kinds of materials. But what kind should he take? Or: Why did he start investigating metallic oxides?

In 1983 Müller participated in a summer school, where he heard a talk by Harry Thomas, a theorist from the Universität Basel. Thomas and his coworkers had investigated, at that time, the phenomenon of Jahn-Teller polarons^[13]. These polarons are quasiparticles which originate from a particularly effective interaction of conduction electrons in very narrow degenerate bonds with lattice deformations. Thomas presented a theory which allowed the conclusion that the overlap of the deformation clouds of two polarons would lead to a formation of tightly bound pairs. Such a pairing, however, is well known to be the condition for the existence of superconductivity. Although the theory of Thomas et al. was originally intended to apply to certain intermetallic compounds with narrow d-bands, it occurred to Müller that the Jahn-Teller effect would be particularly strong in crystalline structures containing Cu or Ni in an oxygen environment of octahedral symmetry.

During that conference Müller decided to look for superconductivity in copper and nickel oxides. Together with Bednorz, who is a specialist in the field of synthesis

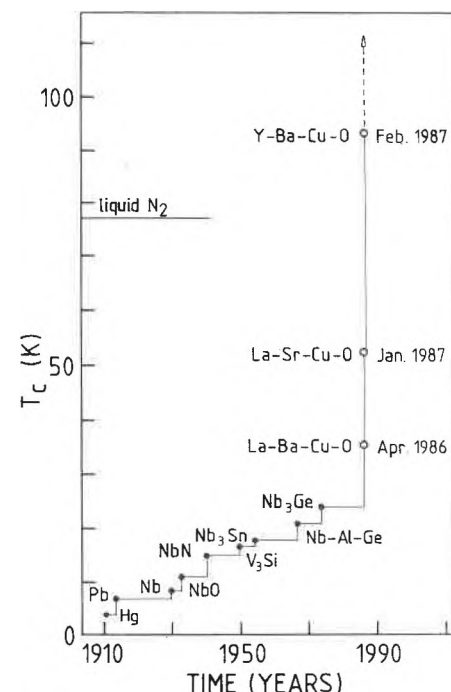


Fig. 1. Development of the superconducting transition temperature, T_c , since 1911 (adapted from a figure in the *Neue Zürcher Zeitung*, 28. Oktober 1987).

of oxides, he started to investigate various compounds containing these oxides. The samples were prepared by a coprecipitation method from aqueous solutions^[3,14] of the corresponding nitrides. When added to an aqueous solution of oxalic acid as the precipitant, an intimate mixture of the corresponding oxalates was formed. The decomposition of the precipitate and the solid-state reaction were performed by heating in air for several hours. The products were pressed into pellets and once again reheated for sintering.

The samples prepared by this technique were brittle ceramics. They had a very high resistivity at room temperature, and were bad conductors compared to copper. What would happen upon cooling? *Bednorz* measured the resistivity of lots of samples below room temperature, but without sensational results. Nevertheless, and in spite of critical remarks of famous physicists, *Müller* and *Bednorz* continued their work for more than two years.

In December 1985 *Bednorz* found a paper by *C. Michel* and *B. Raveau* on a new metallic compound, lanthanum copper oxide, doped with barium^[15]. That system exhibited a number of oxygen-deficient phases with itinerant electronic states between the «non-Jahn-Teller» $\text{Cu}^{3\oplus}$ and the «Jahn-Teller» $\text{Cu}^{2\oplus}$ ions, and thus was expected to have considerable electron-lattice interactions and to exhibit metallic conductivity. On January 27th, 1986 *Bednorz* observed, while measuring the conductance of a sample of La-Ba-Cu oxide, that the resistivity suddenly dropped to half of its value. The onset of this drop could be shifted to a temperature of 35K (see Fig. 2). If this behaviour was due to a superconducting phase in the sample, the old limit of $T_c = 23\text{K}$ had been broken!

Bednorz and *Müller* were sure that it would take some time to confirm that the observed resistivity behaviour originated actually from superconducting parts of the sample. Indeed, when their first paper^[3] was published in 1986, there was almost no reaction among physicists. In the meantime, *Bednorz* and *Müller* performed magnetic measurements on the new materials. La-Ba-Cu-O behaved exactly as a superconductor should. The Nobel Prize winners write^[16]: «It is found that, for small magnetic fields of less than 0.1 T, the samples become diamagnetic ... The highest-temperature diamagnetic shift occurs at (33 ± 2) K, and may be related to shielding currents at the onset of percolative superconductivity».

No real doubt was now left that in the new La-Ba-Cu oxides superconductivity at enhanced temperatures had been detected. *H. R. Ott* from the ETH Zürich states^[17]: «*Müller* ist damit ein Durchbruch geglückt, wie er nur einmal in fünfzig Jahren gelingen kann».

In November 1986, the results of *Bednorz* and *Müller* were reproduced by a Japanese group in Tokyo^[18]. This was the beginning of activities in research and de-

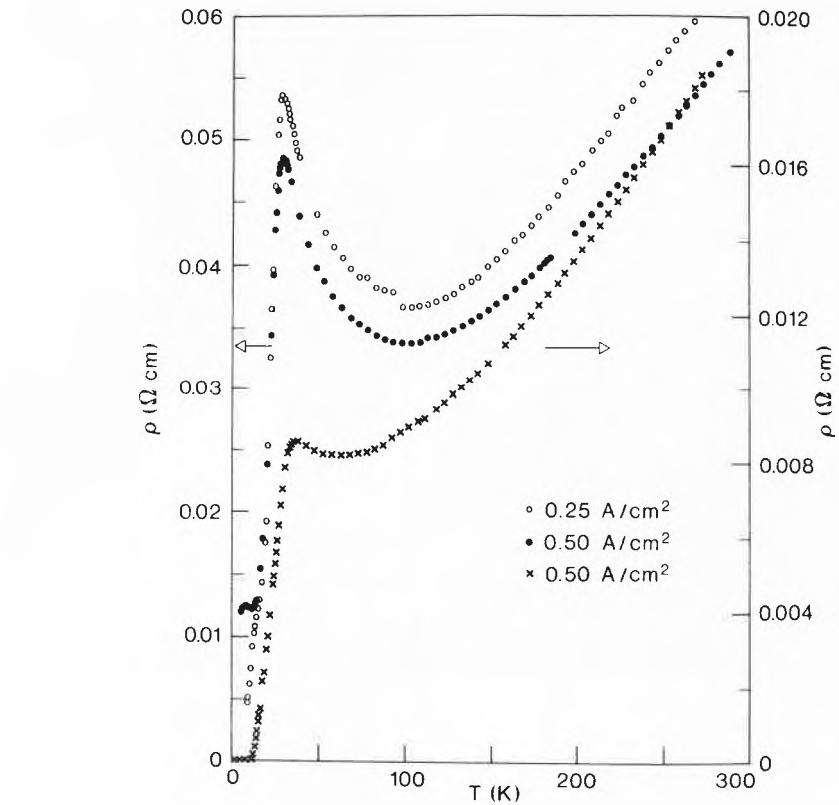


Fig. 2. These resistivity curves set high-temperature superconductivity running: The first data by *Bednorz* and *Müller* showing a superconductivity onset around 35 K. Upper curves, left scale: $\text{BaLa}_4\text{Cu}_5\text{O}_{5(3-y)}$. Lower curve, right scale: $\text{Ba}_{0.75}\text{La}_{4.25}\text{Cu}_5\text{O}_{5(3-y)}$ ^[3].

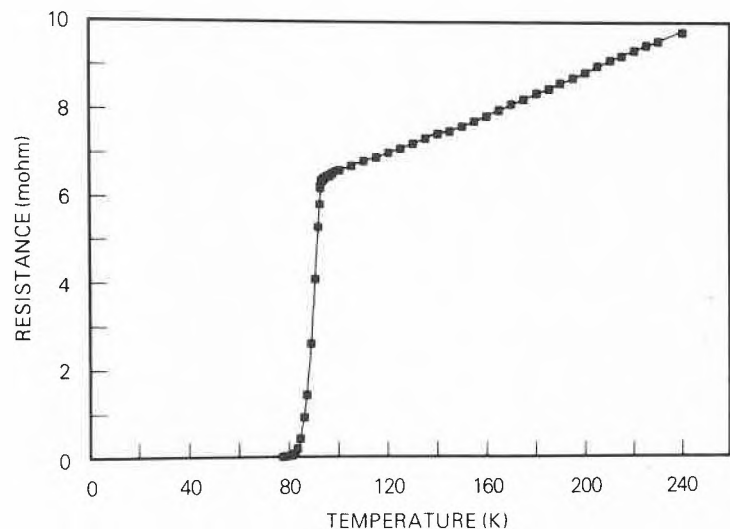


Fig. 3. The world's first measurement showing superconductivity above the temperature of liquid nitrogen (77 K!); the sample composition is $\text{Y}_{1.2}\text{Ba}_{0.8}\text{CuO}_x$ (from Ref. ^[4]).

velopment with an intensity probably not been seen before in solid state physics. American researchers improved T_c by applying pressure to La-Ba-Cu-O samples^[19], and by replacing Ba with Sr^[20]. At the beginning of January 1987 the stoichiometric composition of the superconducting phase in La-Ba-Cu-O was found to be $\text{La}_{1.85}\text{Ba}_{0.15}\text{CuO}_4$ ^[21], and first electronic band structure calculations of this material were published^[22].

At the beginning of February 1987 rumours arrived that *M. K. Wu* and *C. W. Chu* had found a new metallic oxide with a superconducting transition temperature of $T_c = 93\text{K}$! The secret was revealed when the March 2nd edition of Physical Review Letters appeared^[4]: *Wu, Chu* et al. had replaced lanthanum by yttrium in La-Ba-Cu-O. This was the first publication on superconductivity above the boiling point of liquid nitrogen (Fig. 3). The multiphase

compound which showed this effect had the composition $Y_{1.2}Ba_{0.8}CuO_x$ (with x undefined).

Now the success was perfect. In many laboratories, Y-Ba-Cu-O compounds were prepared, and everywhere physicists made the same astonishing discovery: Superconductivity above 77 K is possible!

In the middle of March 1987 a conference was held in New York on these new exciting materials^[23]. The session started at 7.30 p.m. and was not finished before 3 o'clock in the morning. This meeting, in which over 2000 physicists participated, demonstrated the enormous interest in this new field of condensed matter physics, but also revealed that many people are working day and night, Saturday and Sunday to get an understanding and to develop applications of the new superconductors.

Sample Preparation and Characterization

As mentioned already, the first samples by *Bednorz* were prepared using the coprecipitation method. The key process in this preparation technique is the solid-state reaction performed at 900°C or even higher. At such temperatures all new oxide superconductors form a structure consisting of layers of Cu-O octahedra separated by La/Ba or Y/Ba layers, according to the starting material which is used^[21,24]. The superconducting phase of the 35 K superconductors discovered by *Bednorz* and *Müller* has a K_2NiF_4 structure, i.e., it consists of La_2CuO_4 :Ba layers where 15% of the La atoms are replaced by Ba^[21].

The 93 K material has a superconducting phase with the nominal composition $YBa_2Cu_3O_{7-x}$ ^[25] and the structure of a distorted, orthorhombic perovskite where, similar to La_2CuO_4 :Ba, Cu-O octahedra alternate with Y or Ba layers^[26] (Fig. 4).

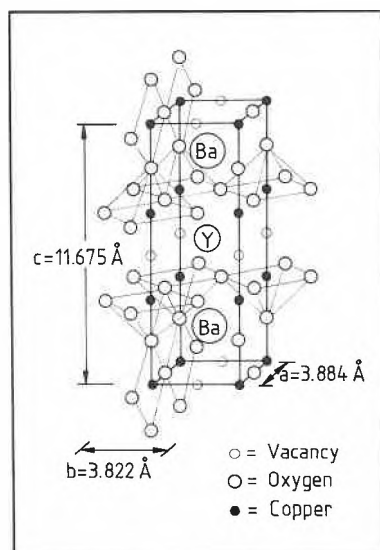


Fig. 4. Crystal structure of $YBa_2Cu_3O_7$, as determined by X-ray and neutron diffraction (adapted from a figure in Ref. [24]).



Fig. 5. Scanning electron microscopy (SEM) photographs of $EuBa_2Cu_3O_{7-x}$, a 94 K superconductor. The material is composed of grains of different size which are only loosely connected (above). The grains show a layered structure which is typical for high- T_c oxides (below).

When the solid-state reaction process is completed, the material consists of layered grains which are only slightly connected among each other. To get macroscopic conductors, one has to press pellets from this powder by applying pressures of some kbar. The pellets need a final heat treatment to form superconducting connections between the grains (Fig. 5 and Fig. 6). It turned out that these connections are very

weak. This is one of the main problems in the new high-temperature superconductors, because weak connections reduce drastically the critical current density J_c beyond which superconductivity is destroyed^[25].

Very soon it was realized that there is a much simpler method to obtain these layered structures than the coprecipitation method. It turned out that simply mixing

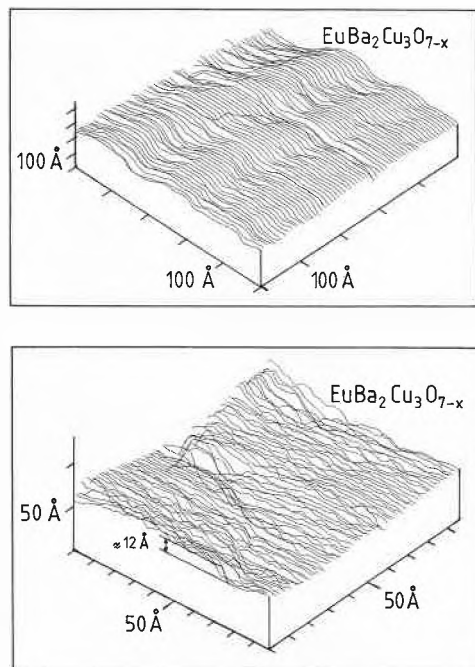


Fig. 6. Scanning tunneling microscopy (STM) images of the same sample as in Fig. 5. The layered structure is clearly visible (above). With the high resolution of STM, steps of $\approx 12 \text{ \AA}$ can be resolved (below). These steps correspond to one lattice parameter of the layered structure (see Fig. 4).

powders of $\text{La}(\text{OH})_3$, or Y_2O_3 , BaCO_3 , and CuO , and subsequent heat treating this mixture at 900 to 1000 °C gives exactly the same crystalline structures and the same superconducting behaviour^[18, 20] (Table 1). Now, preparing the new oxides was so simple that it could be performed worldwide in many laboratories.

One difficult point in the production of the new oxide superconductors was the problem of the oxygen content of the samples^[27]. It transpired that oxygen goes in and out of the layered structure very easily, and that the superconducting properties are strongly dependent on the amount of oxygen. It is now known that the superconductive perovskite phase is oxygen-deficient and that superconductivity exists only in a very narrow range of oxygen content around $x \approx 0.1$ in $\text{YBa}_2\text{Cu}_3\text{O}_{7-x}$ ^[25]; for $x \approx 0.4$ the value of T_c is shifted from over 90 K to around 50 K, and for further enhanced x the material becomes a semiconductor^[28]. It is also known that the sam-

ples loose oxygen when preserved in vacuum or when heated to several hundred degrees in air^[29]. Samples have to be cooled down very slowly from 950 °C in oxygen flow after the final heat treatment so that they can take up the «correct» amount of oxygen.

A lot of additional preparation techniques have been proposed besides the coprecipitation and powder mixing methods. Most of the activities have concentrated and still concentrate on three alternative preparation techniques:

1. Preparation of Thin, Superconducting Films

For applications of the new superconducting material in electronic devices such as computers, SQUID's, and many others, it is essential to have materials with better properties than provided by the brittle ceramic pellets. The best solution would be to have thin superconducting films on insulating substrates. First experiments with epitaxial films have already succeeded in overcoming the problem of weakly linked grains and low current densities: In such films a J_c of 10^6 A/cm^2 was measured^[30].

In addition to the preparation of epitaxial films, other methods to prepare superconducting films like pulsed laser coevaporation^[31], sputtering^[32], or plasma spraying^[33] have been successfully tested. It is certain that with such films applications will be realized within a very short time scale.

2. Preparation of Single Crystals

Big effort has been put on the preparation of single crystals^[34]. The superconducting materials prepared by Müller and by Chu were polycrystalline. That means that the orientation of the layered structure in the sample is random, thus preventing the measurement of possible anisotropies in various physical properties like resistivity, critical current, and critical magnetic field along and perpendicular to the layered structure. Although it was not possible so far to grow large single crystals directly from the melt, Dinger et al.^[36a] succeeded in growing small single crystals of $\text{YBa}_2\text{Cu}_3\text{O}_{7-x}$ from a sintered powder using an oxidizing atmosphere during a 975 °C anneal to promote the growth of crystallites already present in the particle compact. With these single crystals the ex-

pected anisotropies of all the mentioned physical properties could be confirmed^[35, 36].

3. Preparation of Long Ribbons

Much emphasis was put on the preparation of the new ceramic superconductors in a form suitable to produce wires. Here several techniques were tested: First, the preparation of superconductors by melting the unreacted oxides and subsequent heat treatment^[37]. Second, melt spinning a) of the unreacted oxides, b) of molten superconductors, and c) of the pure metal components, followed by a final heat treatment^[38, 39]. In each case superconductors with the same T_c as in the original samples were obtained, indicating that in principle the fabrication of new high-temperature superconductors with shapes closer to those required for applications is possible.

Physical Properties – Impact for Applications

In the recent few months there has appeared a flood of papers on physical properties of the new oxide superconductors. Nevertheless, high-temperature superconductivity is far from being understood. *T. M. Rice* states that there is «no consensus on the first step»^[40]. It seems clear that electron-phonon interactions play a role in the new materials, but it is impossible to explain all the observed phenomena by this effect. A new theory may be needed, but it is also possible that high-temperature superconductivity can be explained in the framework of strong coupling theories. *A. J. Freeman* spoke at the famous March Meeting of the American Physical Society in New York of «an awful lot of fun for the last three months. It has certainly been the most joyous period of my life in physics». The new oxides are actually a great challenge for theoretical physicists!

Like in theory, an enormous scattering of opinions is observed in the field of applications. The quotations range from highest optimism (magnetically levitated trains) to extreme pessimism. In fact, no one can say how long it will take to overcome the starting problems with these materials and to realize first applications. Also, the time needed to develop commercial products will strongly depend on the kind of application required. Simple applications will already be available during the next year^[41]. More sophisticated ones like magnets providing high magnetic fields around 20 T may possibly become available, but such developments take their time. *A. D. Appleton*, a leading engineer in applications of liquid helium superconducting technology, writes^[42]: «There is some way to go before we can start to build reliable nitrogen cooled magnets... I believe that the time which it will take to progress from the ceramic materials which are now being investigated to a properly engineered material that can safely be used in a motor, generator, cable or train, is much less than

Table 1. Sintering conditions for various oxide superconductors.

Sample	T [°C]	t [h]	Oxygen treatment	T_c (onset) [K]
$\text{La}_{1.85}\text{Ba}_{0.15}\text{CuO}_x$	990	36	–	33
$\text{La}_{1.8}\text{Sr}_{0.14}\text{CuO}_x$	990	116	–	35
	900	+5.5	+	36
$\text{Y}_{1.2}\text{Ba}_{0.8}\text{CuO}_x$	1050	24	–	86.9
$\text{YBa}_2\text{Cu}_3\text{O}_{7-x}$	950	44	+	90.8
$\text{ErBa}_2\text{Cu}_3\text{O}_{7-x}$	950	69	+	91.7
$\text{EuBa}_2\text{Cu}_3\text{O}_{7-x}$	990	24	+	94.2
$\text{Y}_{0.1}\text{Eu}_{0.9}\text{Ba}_2\text{Cu}_3\text{O}_{7-x}$	990	46	+	86.9
$\text{DyBa}_2\text{Cu}_3\text{O}_{7-x}$	950	46	+	91
$\text{HoBa}_2\text{Cu}_3\text{O}_{7-x}$	950	46	+	93

it would have been 30 years or so ago when development of type 2 superconductors^[43] started. This is because we have many more tools available to us and therefore it is foolhardy to say 'it took 20 years before and it will take 20 years again therefore we won't bother to examine the impact which it will make'.

Before going into more details concerning applications, we first turn to the description of the physical properties of high- T_c superconductors which give rise to hope, but also doubts, about the realizability of some applications.

1. Resistivity

It is generally proved that the new oxide superconductors on the basis of Y, Ba, and Cu oxides show zero resistivity below ≈ 95 K in the absence of an external magnetic field. Persistent current measurements revealed that the resistivity is smaller than $2 \times 10^{-18} \Omega \text{ cm}$ ^[44]. Applying an external field shifts the zero resistivity temperature to lower values^[36]. The yttrium ions can be replaced by a variety of lanthanoides such as Eu, Gd, Dy, Ho, and Er with no changes in T_c ^[45] (see also Table 1).

2. Magnetic Properties

The «low» high- T_c materials, $\text{La}_{1.85}\text{Ba}_{0.15}\text{CuO}_4$ and $\text{La}_{1.8}\text{Sr}_{0.2}\text{CuO}_4$, show a positive and constant magnetic susceptibility in the normal state^[29]. In the superconducting state, a logarithmic decay of the diamagnetic magnetization is observed by Mota et al.^[46]. For the «high» high- T_c materials, a Curie-Weiss behaviour is observed in the normal state up to high temperatures, indicating the existence of magnetic moments in these compounds^[29]. This is a very unusual behavior because, up to now, it was thought that magnetic moments would completely destroy superconductivity. The reason for this coexistence is seen in the fact that the magnetic moments originate from the rare earth ions which are not involved in the superconductivity mechanism of the Cu-O layers.

In the superconducting state a large Meissner effect is observed^[20] indicating the existence of bulk superconductivity (Fig. 7).

The upper critical field B_{c2} in the 95 K superconductors is very high. For single crystals, values of 30 T (esla) parallel to the layered structure and of 6 T perpendicular to it are reported for a temperature of 77 K^[47]. This makes the material very attractive for the fabrication of high-field magnets working at liquid nitrogen temperature. The value of 30 T at 77 K is still larger than the 4.2 K values of about 20 T for Nb_3Sn and 10 T for NbTi.

3. Critical Currents

In polycrystalline material, the highest critical current density reported so far is 10^3 A/cm^2 at 77 K^[25]. Concerning applications, this is a disappointing value. First superconducting wires gave even worse results^[48]. For thin films, however, the reported values are increased by a factor of 100 compared to polycrystalline material^[25]. At 4.2 K, the value obtained here is even $3 \times 10^9 \text{ A/cm}^2$ ^[30]. From theory, the limit for depairing of Cooper pairs at 77 K is calculated to be $1.2 \times 10^7 \text{ A/cm}^2$ ^[47,49]. Appleton^[42] states that the current density of forms suitable for winding must be up to about 10^5 A/cm^2 at 77 K. This value, compared with the results by Jin et al. ($J_c = 175 \text{ A/cm}^2$)^[48], demonstrates where we are standing at present in the development of liquid nitrogen technology.

4. Further Physical Properties

In the last months, a lot of physical measurements were carried out which contribute further to the understanding of what is going on in the new oxide superconductors. They include: flux quantization measurements^[50] proving the existence of Cooper pairs, energy gap measurements by infrared spectroscopy and tunneling microscopy^[51], isotope effect investigations in 95 K^[52] and 40 K^[53] superconductors, measurements of the jump in specific heat at

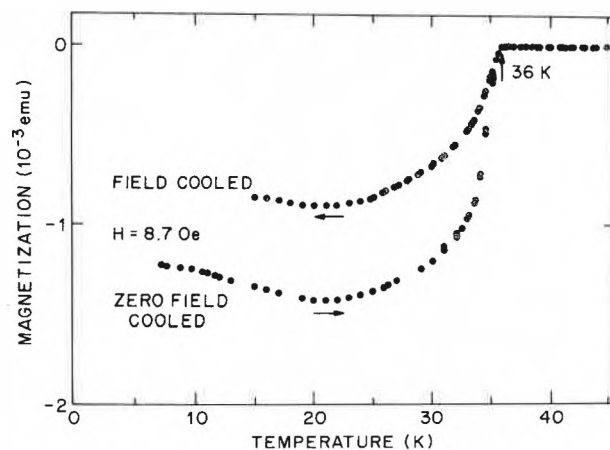


Fig. 7. Magnetization of $\text{La}_{1.8}\text{Sr}_{0.2}\text{CuO}_4$ below T_c . The abrupt change to negative values is typical for superconducting material (from Ref.^[20]).

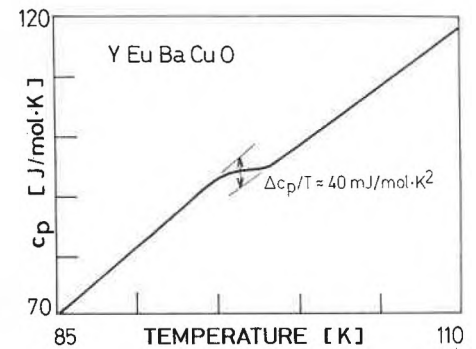


Fig. 8. Specific heat of $\text{Y}_{0.1}\text{Eu}_{0.9}\text{Ba}_2\text{Cu}_3\text{O}_{7-x}$ near T_c . The jump at T_c is characteristic for superconducting material.

T_c ^[54] (Fig. 8), investigations of the superconductors by photoelectron spectroscopy at room temperature and at 77 K^[29,55], and many other experiments which cannot be mentioned here. There are enormous activities going on in the field of high-temperature superconductivity, and one may expect that an understanding of the mechanism responsible for this exciting phenomenon will soon be reached.

We now turn back to the discussion of the above physical properties under the aspect of possible applications^[56]. The success of these applications hinges on many interlocking factors, including critical current density, critical fields, allowable processing temperatures, mechanical properties, and chemical stability. Because magnets are at present the dominant commercial application of superconductivity and underlie many of the potential but presently unrealized applications, some general conclusions which can be drawn so far in this respect may be given here (according to Malozemoff et al.):

1. If Y-Ba-Cu-O can be demonstrated to exhibit usable current densities at higher fields than Nb_3Sn , it could be useful for very high field magnets provided that associated structural problems can be solved.

2. If the cost per ampere meter of Y-Ba-Cu-O at 77 K remains higher than of conventional superconductors, it will not be competitive in applications where the materials cost dominates, i.e. very large magnets at relatively high fields, unless there are very special demands on space and weight.

3. For applications at relatively low fields where small amounts of superconducting material are needed, refrigeration becomes a significant fraction of the overall cost, and Y-Ba-Cu-O could enjoy a cost advantage. The crossover points, in field and device size, below which Y-Ba-Cu-O would be attractive, will depend strongly on the device configuration and application.

4. Additional leverage emerges in those applications requiring minimal weight, particularly in space or in ship propulsion. Space offers the special advantage of a naturally low temperature environment so

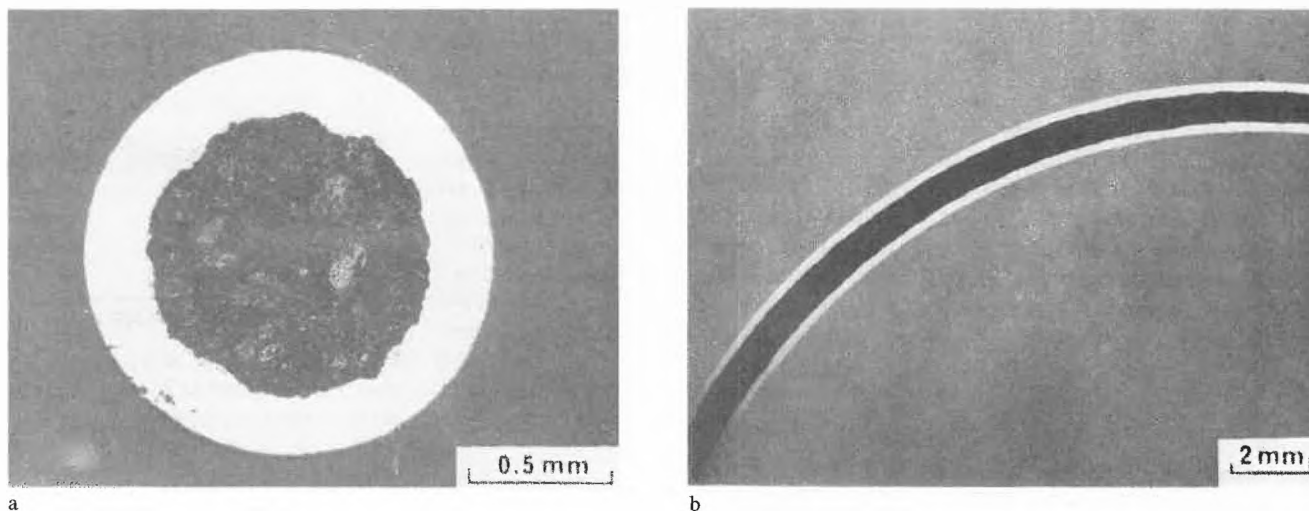


Fig. 9. Cross section (a) and longitudinal section (b) of a $\text{Ag}/\text{YBa}_2\text{Cu}_3\text{O}_{7-x}$ composite superconductor wire. This wire exhibits a current density of $175 \text{ A}/\text{cm}^2$ in zero field (from Ref. [48]).

that all refrigeration could conceivably be eliminated.

5. In addition to the challenge of achieving high current densities at appropriate fields, manufacturing problems caused by contacts, brittleness of the material, and chemical stability in the non-superconducting matrix are major obstacles yet to be overcome.

In the following we enumerate some applications where a realization might be possible in the future: superconducting magnet applications (Fig. 9), superconducting power transmission lines, interconnections in computers (Fig. 10), electronics based on superconducting devices, digital Josephson technology, novel cryogenic device, D.C. motors, D.C. generators, A.C. generators, fault current limiters, energy storage, high-speed transportation, transformers, magnetic separation, etc.

It is beyond the scope of this article to discuss how much promise and how much challenge each of these applications provides. In view of the whole field of applications, Malozemoff writes^[47]: «It seems safe to predict that there will be commercial applications of even the existing YBaCuO -group of the new superconductors, with the simplest applications like magnetic shielding appearing in a short time frame. Next could come instrument applications. The more complex applications in large magnetic or computing systems will probably take longer to develop... The coming years will surely be exciting ones in the history of electromagnetic technology».

Superconductivity Above Room Temperature?

«Can we get T_c higher? I believe well we will be able to get higher T_c ... I believe room temperature is possible». This is a quotation of the man who detected superconductivity above the temperature of liquid nitrogen, C.W. Chu, from a talk which he gave at the Spring Meeting of the

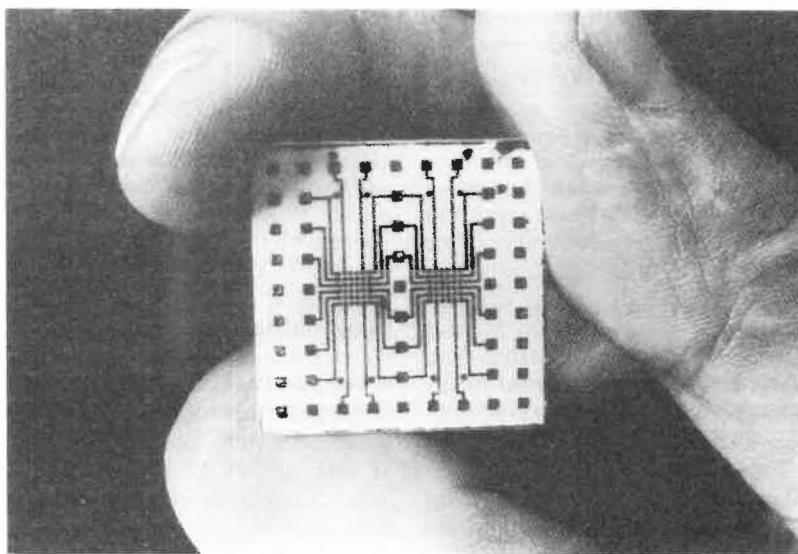


Fig. 10. Superconducting device made by plasma spraying through a template. This circuit board is of the type that would be used to give superconducting links between chips in a computer cooled to liquid nitrogen (from D.O. Welch et al., *Nature (London)* 327 (1987) 278).

American Physical Society this year in New York. At that time, a «higher- T_c -rush» had already broken out among physicists. Everybody searches for superconductivity at or above room temperature. «Why is T_c of the oxide superconductors so low?» This was the provocative title of a theoretical paper^[57] in April 1987. At the end of March, the reverse (A.C.) Josephson effect had been observed in a mixed-phase $\text{Y}_{1.8}\text{Ba}_{0.2}\text{CuO}_{4-x}$ sample at temperatures up to 240 K!^[58] Also, the resistivity of these samples showed a maximum at that temperature, below which it decreased, but zero was not reached above $\approx 50 \text{ K}$. About one month later, another group announced that it had found experimental evidence for granular superconductivity in Y-Ba-Cu-O at 100 to 160 K!^[59] Two weeks later, a paper was submitted claiming superconductivity at 155 K!^[60] The authors had doped their Y-Ba-

Cu-O samples with small amounts of fluorine. Everybody tried to reproduce the presented curves, but no one was able to do so. At the beginning of June, Huang et al. submitted a paper entitled «Observation of possible superconductivity at 230 K»!^[61] They presented a curve showing a very narrow transition to zero resistivity at 230 K, which was obtained from a sample pumped at 300 K and then exposed to argon for 48 h (Fig. 11). The authors write: «We interpret this sharp drop as a superconducting transition. However, the zero-resistance phenomenon at 230 K disappeared after several thermal cycles ... We point out that we have prepared several samples in the same manner as described but none has exhibited zero resistance at 230 K ...».

Several other papers were presented in the meantime claiming for strange resistivity behaviour around 240 K. What only

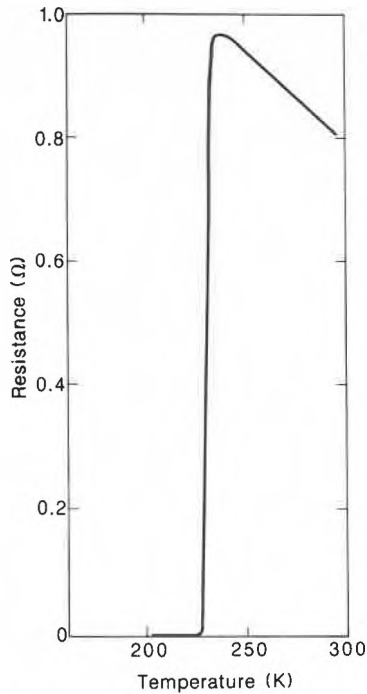


Fig. 11. A so far unreproduced superconductivity transition at $T = 230$ K in mixed-phase $\text{EuBa}_2\text{Cu}_3\text{O}_{7-x}$, (from Ref. [61]).

can be emphasized up to now is that something is going on in these materials at temperatures well above 90 K. However, no reproducible results have been obtained so far.

Some weeks ago there was a rumour from Japan that a superconductor with a transition temperature above room temperature had been prepared. These news were confirmed when a paper appeared in a Japanese journal^[62] claiming the possibility of superconductivity at 65°C (338 K) in the Sr-Ba-Y-Cu-O system! However, not even these measurements could be reproduced up to date. Although the possibility of room-temperature superconductivity is not in conflict with any fundamental law in physics, one has to wait for further results.

High-Temperature Superconductivity: 1987's Nobel Prize!

We come back to the starting point of this exciting development in physics: two physicists working hard for a couple of years, pursuing a new, revolutionary idea. The discovery by *Bednorz* and *Müller* has really stimulated an avalanche of activities all over the world, whose consequences cannot be seen at all. «Wir haben eine Barriere durchbrochen», *Müller* says^[63].

The world of physics was probably less surprised than were *Bednorz* and *Müller* themselves, when they were granted this year's Nobel Prize in Physics. It has been evident that the discovery at the IBM Zürich Research Laboratory in Rüschlikon was the starting point for a development which, by far, has not yet reached its peak.

Neil W. Ashcroft from Cornell University summarizes the activities of the last year as follows^[64]: «What we've seen here is one of the most exciting developments in physics in decades!» And *B. Batlogg* from AT & T Bell Labs may not be too much wrong when he exclaims^[65]: «Our lives have changed!»

- [1] For a more detailed historical overview see: W. Buckel, *Phys. Bl.* 43 (1987) 41.
- [2] H. Kamerlingh Onnes, *Leiden Comm. n° 120b* (1911).
- [3] J. G. Bednorz, K. A. Müller, *Z. Phys. B64* (1986) 189.
- [4] M. K. Wu, J. R. Ashburn, C. J. Torng, P. H. Hor, R. L. Meng, L. Gao, Z. J. Huang, Y. Q. Wang, C. W. Chu, *Phys. Rev. Lett.* 58 (1987) 908.
- [5] H. Kamerlingh Onnes, *Leiden Comm. n° 140b,c and 141b* (1914).
- [6] W. Meissner, R. Ochsenfeld, *Naturwissenschaften* 21 (1933) 787.
- [7] W. H. Keesom, J. A. Kok, *Leiden Comm. n° 221e* (1932).
- [8] F. London, H. London, *Physica* 2 (1935) 341.
- [9] J. Bardeen, L. N. Cooper, J. R. Schrieffer, *Phys. Rev.* 108 (1957) 1175.
- [10] J. Bardeen, in R. O. Davies (Ed.): *Proc. LT8*, Butterworth, London (1963), p. 3.
- [11] R. W. Morse, H. V. Bohm, *Phys. Rev.* 108 (1957) 1094.
- [12] M. R. Beasley, T. H. Geballe, *Phys. Today* 36 (1984) 60; J. Müller, *Rep. Progr. Phys.* 43 (1980) 663.
- [13] K. H. Höck, H. Nickisch, H. Thomas, *Helv. Phys. Acta* 56 (1983) 237.
- [14] R. Engelmann: *The Jahn-Teller Effect in Molecules and Crystals*, Wiley-Interscience, New York (1972).
- [15] C. Michel, B. Raveau, *Rev. Chim. Miner.* 21 (1984) 407.
- [16] J. G. Bednorz, M. Takashige, K. A. Müller, *Europhys. Lett.* 3 (1987) 379.
- [17] H.-R. Ott, in B. Vonnarburg: «Die Zürcher Oxide», *Tagesanzeiger Magazin* 41 (1987), p. 9.
- [18] S. Uchida, H. Takagi, K. Kitazawa, S. Tanaka, *Jpn. J. Appl. Phys.* 26 (1987) L1.
- [19] C. W. Chu, P. H. Hor, R. L. Meng, L. Gao, Z. J. Huang, Y. Q. Wang, *Phys. Rev. Lett.* 58 (1987) 405.
- [20] R. J. Cava, R. B. van Dover, B. Batlogg, E. A. Rietman, *Phys. Rev. Lett.* 58 (1987) 408.
- [21] J. D. Jorgenson, H.-B. Schüttler, D. G. Hinks, D. W. Capone II, K. Zhang, M. G. Brodsky, *Phys. Rev. Lett.* 58 (1987) 1024.
- [22] L. F. Mattheiss, *Phys. Rev. Lett.* 58 (1987) 1028.
- [23] *The New York Times*, March 20 (1987), p. 1.
- [24] A. P. Malozemoff, P. M. Grant, *Z. Phys. B*, in print.
- [25] R. J. Cava, B. Batlogg, R. B. van Dover, D. W. Murphy, S. Sunshine, T. Siegrist, J. P. Remeika, E. A. Rietman, S. Zahurak, G. P. Espinosa, *Phys. Rev. Lett.* 58 (1987) 1676.
- [26] J. J. Capponi, C. Chailout, A. W. Hewat, P. Lejay, M. Marezio, N. Nguyen, B. Raveau, J. L. Soubeyrroux, J. L. Tholence, R. Tournier, *Europhys. Lett.* 3 (1987) 1301.
- [27] E. Takayama-Muromachi, Y. Uchida, M. Ishii, T. Tanaka, K. Kato, *Jpn. J. Appl. Phys.* 26 (1987) L1156.
- [28] a) H. Sawada, T. Iwazumi, Y. Saito, Y. Abe, H. Ikeda, R. Yoshizaki, *Jpn. J. Appl. Phys.* 26 (1987) L1054; b) P. Monod, M. Ribault, F. D'Yvoire, J. Jegoudez, A. Revcolevschi, *J. Phys. (Paris)* 48 (1987) 1369.
- [29] H. Jenny, B. Walz, G. Leemann, V. Geiser, S. Jost, T. Frey, H.-J. Güntherodt, in «High Temperature Superconductors», *J. Mater. Res.* 2 (1987) 775.
- [30] P. Chaudhari, R. H. Koch, R. B. Laibowitz, T. R. McGuire, R. J. Gambino, *Phys. Rev. Lett.* 58 (1987) 2684.
- [31] D. Dijkamp, T. Venkatesan, X. D. Wu, S. A. Shaheen, N. Jisrawi, Y. H. Min-Lee, W. L. McLean, M. Croft, *Appl. Phys. Lett.* 51 (1987) 619.
- [32] M. Hong, S. H. Liou, J. Kwo, B. A. Davidson, *Appl. Phys. Lett.* 51 (1987) 694.
- [33] J. J. Cuomo, C. R. Guarnieri, S. A. Shivashankar, R. A. Roy, D. S. Yee, R. Rosenberg, *Appl. Phys. Lett.*, in press.
- [34] D. L. Kaiser, F. Holtzberg, B. A. Scott, T. R. McGuire, *Appl. Phys. Lett.* 51 (1987) 1040.
- [35] S. W. Tozer, A. W. Kleinsasser, T. Penney, D. L. Kaiser, F. Holtzberg, *Phys. Rev. Lett.* 59 (1987) 1768.
- [36] a) T. R. Dinger, T. K. Worthington, W. J. Gallagher, R. L. Sandstrom, *Phys. Rev. Lett.* 58 (1987) 2687; b) Y. Iye, T. Tamegai, H. Takei, *Jpn. J. Appl. Phys.* 26 (1987) 1057.
- [37] H. Schlüter, G. Leemann, H. Jenny, V. Geiser, B. Walz, T. Gabriel, P. Reimann, H.-J. Güntherodt, communicated at the Swiss Physical Society Fall Meeting, Luzern (1987).
- [38] S. Jin, T. H. Tiefel, R. C. Sherwood, G. W. Kammlott, S. M. Zahurak, *Appl. Phys. Lett.* 51 (1987) 943.
- [39] R. Haldar, Y. Z. Lu, B. C. Giessen, *Appl. Phys. Lett.* 51 (1987) 538.
- [40] T. M. Rice, *Z. Phys.* B67 (1987) 141.
- [41] H. Jenny, R. Jeker, G. Leemann, H. P. Kellerhals, H.-J. Güntherodt, unpublished.
- [42] A. D. Appleton, *Proc. Eur. Workshop on High T_c Superconductors and Potential Applications, Genova, Italy* (1987), p. 145.
- [43] The 23 K superconductors which are commonly used nowadays in liquid helium technology, and the new 95 K superconductors are both so-called type 2 superconductors (Note from the editor).
- [44] W. J. Yeh, L. Chen, F. Xu, B. Bi, P. Yang, *Phys. Rev. B* 36 (1987) 2414.
- [45] P. H. Hor, R. L. Meng, Y. Q. Wang, L. Gao, Z. J. Huang, J. Bechtold, K. Forster, C. W. Chu, *Phys. Rev. Lett.* 58 (1987) 1891.
- [46] A. C. Mota, A. Pollini, P. Visani, K. A. Müller, J. G. Bednorz, *Phys. Rev. B* 36 (1987) 4011.
- [47] A. P. Malozemoff, W. J. Gallagher, R. E. Schwall, preprint.
- [48] S. Jin, R. C. Sherwood, R. B. van Dover, T. H. Tiefel, D. W. Johnson Jr., *Appl. Phys. Lett.* 51 (1987) 203.
- [49] M. Tinkham: *Introduction to Superconductivity*, McGraw-Hill, New York (1975).
- [50] C. E. Gough, M. S. Colclough, E. M. Forgan, R. G. Jordan, M. Keene, C. M. Muirhead, A. I. M. Rae, N. Thomas, J. S. Abell, S. Sutton, *Nature (London)* 326 (1987) 855.
- [51] R. T. Collins, Z. Schlesinger, R. H. Koch, R. B. Laibowitz, T. S. Plaskett, P. Freitas, W. J. Gallagher, R. L. Sandstrom, T. R. Dinger, *Phys. Rev. Lett.* 59 (1987) 704.
- [52] B. Batlogg, R. J. Cava, A. Jayaraman, R. B. van Dover, G. A. Kourouklis, S. Sunshine, D. W. Murphy, L. W. Rupp, H. S. Chen, A. E. White, K. T. Short, A. M. Muijsse, E. A. Rietman, *Phys. Rev. Lett.* 58 (1987) 2333.
- [53] B. Batlogg, G. A. Kourouklis, W. Weber, R. J. Cava, A. Jayaraman, A. E. White, K. T. Short, L. W. Rupp, E. A. Rietman, preprint.
- [54] H. Bretscher, T. Frey, H. Jenny, V. Geiser, H.-J. Güntherodt, communicated at the Swiss Physical Society Fall Meeting, Luzern (1987).
- [55] B. Walz, communicated at a German Physical Society Workshop on High T_c Superconductors and Crystal Chemistry, Bad Honnef (1987).
- [56] For a detailed discussion of various applications see Ref. [42, 47].
- [57] P. A. Lee, N. Read, *Phys. Rev. Lett.* 58 (1987) 2691.
- [58] J. T. Chen, L. E. Wenger, C. J. McEwan, E. M. Logothetis, *Phys. Rev. Lett.* 58 (1987) 1972.
- [59] X. Cai, R. Joynt, D. C. Larbalestier, *Phys. Rev. Lett.* 58 (1987) 2798.
- [60] S. R. Ovshinsky, R. T. Young, D. D. Allred, G. DeMaggio, G. A. Van der Leeden, *Phys. Rev. Lett.* 58 (1987) 2579.
- [61] C. Y. Huang, L. J. Dries, P. H. Hor, R. L. Meng, C. W. Chu, R. B. Frankel, *Nature (London)* 328 (1987) 403.
- [62] H. Ihara, N. Terada, M. Jo, M. Hirabayashi, M. Tokumoto, Y. Kimura, T. Matsubara, R. Sugise, *Jpn. J. Appl. Phys.* 26 (1987) L1413.
- [63] *Der Spiegel*, Nr. 22 (1987), p. 230.
- [64] N. W. Ashcroft, opening remarks of the session on High T_c Superconductivity, American Physical Society Spring Meeting, New York (1987).
- [65] B. Batlogg, communicated at the American Physical Society Spring Meeting, New York (1987).

Synthesis and Photochemistry of Tetracyclo[6.2.2.2^{3,6}.0^{2,7}]tetradeca-4,9,11,13-tetraene Based Systems**

Johann P. Melder, Fabian Wahl, Hans Fritz, and Horst Prinzbach*

Abstract: C₁₄H₁₄ tetracyclic tetraene **1** and its benzoannellated derivatives **2**, **3** are sought as versatile intermediates. Preparatively useful syntheses have been worked out for the key intermediates (diketones **10–12**). From **10**, **11** the compounds **1**, **2** are obtained. These unsaturated hydrocarbons undergo regioselectively [2 + 2]- (quantitative) and [6 + 2]- (2:1 equilibrium) cycloaddition, respectively, upon excitation with monochromatic $\lambda = 254$ nm light.

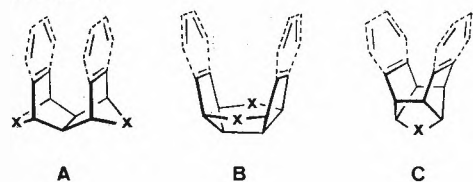
A prominent goal in our studies with bichromophoric substrates A–C (Scheme 1) is the elucidation of the structural/stereoelectronic prerequisites for the photochemical formation of benzo/benzo [6 + 6]-cycloadducts. The latter are sought inter alia as intermediates on the way to structurally modified pagodanes^[1] and isopagodanes^[2,3], unusual dications^[4], and novel polycycles (e.g. modified dodecahedranes^[5]). The intricacies of this relationship between structure and photoreactivity are underlined by the fact that [6 + 6]-cycloadducts can be produced in diverse benzo A- (X = CH₂, CHOR, C₆H₄), but not in dibenzo B/C-systems, in spite of seemingly rather similar structural situations^[6]. Especially perplexing is the recent

finding by Grimme et al.^[7] that no adduct formation takes place after homologation of dibenzo A with X = CH₂ to X = (CH₂)₂^[8]. A potential cause – greater flexibility of the molecular skeleton and, therefore, efficient vibrational deactivation of the excited states – should be eliminated in the more rigid dibenzodiene **3** derived from the C₁₄H₁₄ tetraene **1** (tetracyclo[6.2.2.2^{3,6}.0^{2,7}]tetradeca-4,9,11,13-tetraene) and its (2 α , 3 β , 6 β , 7 α)-4,5-benzo

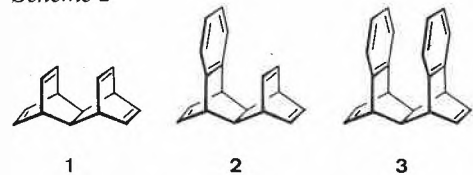
derivative **2** (Scheme 2). Preliminary preparative and photochemical results in the series **1–3** are presented in this communication.

In Schemes 3 and 4, the synthesis of the diketones **10–12** and of the target substrates **1**, **2** is delineated^[11]. The isodrin-analogue **4**, the common starting material for **10–12**, was prepared as described by Wege et al.^[12] from *tert*-butoxynorbornadiene and tetrachlorocyclopentadienone dimethyl acetal in 40% yield, after separation from isomeric adducts. Transformation of **4** via ketoalcohol **7** (*m.p.* 93°C) to the diketone **10** (tetracyclo[6.2.1.1^{3,6}.0^{2,7}]dodeca-4,9-diene-11,12-dione), using conventional methodology, was straightforward (overall 65–70%; colourless crystals, *m.p.* 121°C (dec.), $\nu_{C=O} = 1770$ cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 5.83$ (t, 4-, 5-, 9-, 10-H), 3.25 (t, 1-, 3-, 6-, 8-H), 3.00 (m, 2-, 7-H))^[13]. Again, the route to the 4,5-benzodiketone **11** via regioselective annellation of **4** on the sterically less hindered C4=C5 double bond with tetrachlorothiophenedioxide followed by rapid dyotropic hydrogen migration to give **5** (*m.p.* 277°C) and via ketoalcohol **8** (*m.p.* 109°C (dec.)) proceeded smoothly (overall 55–60%, colourless crystals, *m.p.* 133°C (dec.); $\nu_{C=O} = 1760, 1750$ cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 7.24$ (m, 2 H), 7.10 (m, 2 H), 5.17 (m, 9-, 10-H), 3.64 (m, 3-, 6-H), 3.08 (m, 1-, 2-, 7-, 8-H)). With respect to the 4,5:9,10-dibenzodiketone **12**, the dibenzodimethylether **9** had already been approached^[15]

Scheme 1



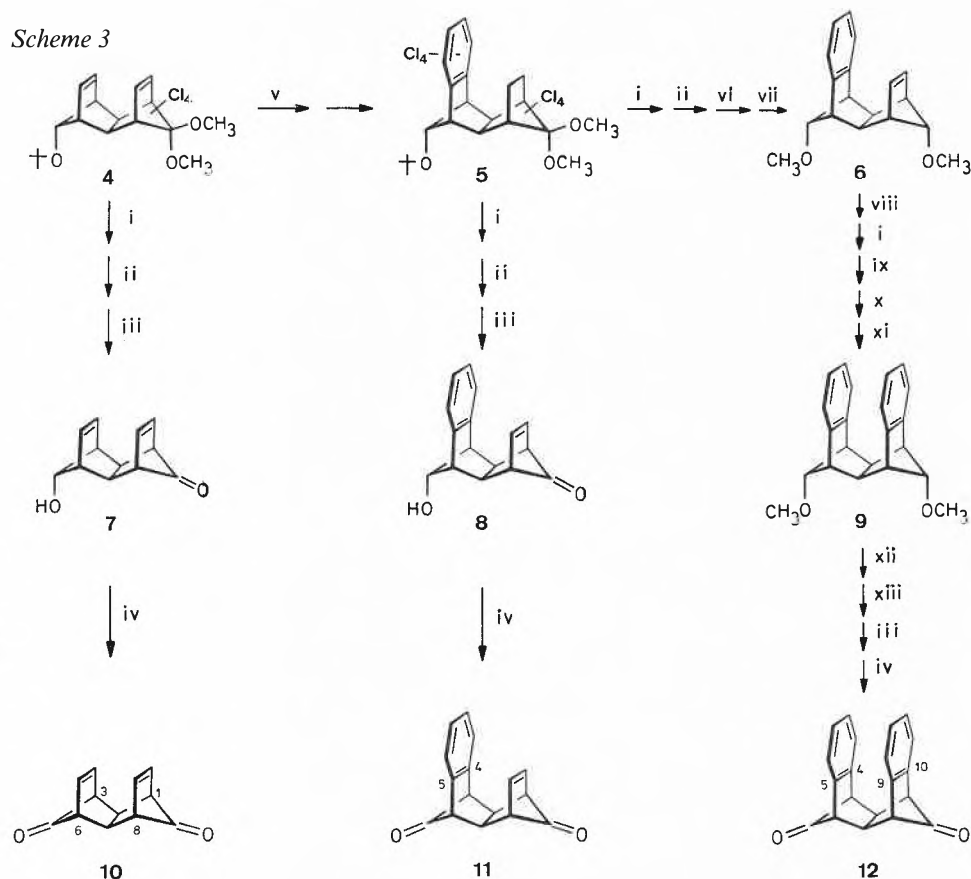
Scheme 2



* Correspondence: Prof. Dr. H. Prinzbach
Institut für Organische Chemie und Biochemie
Chemisches Laboratorium der Universität
Albertstrasse 21, D-7800 Freiburg i.Br.
(Bundesrepublik Deutschland)

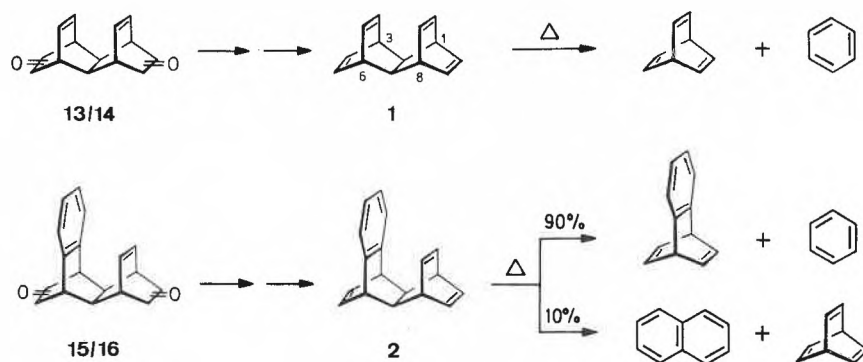
** Photochemical Transformations, Part 73. This work was supported by the Deutsche Forschungsgemeinschaft, the Fonds der Chemischen Industrie, and the BASF AG. – Part 72: W. Marterer, H. Fritz, H. Prinzbach, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 5497.

Scheme 3



i: Na/*t*BuOH/THF; ii: HOAc/Ac₂O/HClO₄; iii: K₂CO₃/CH₃OH; iv: CrO₃/pyridine; v: C₄Cl₄O₂S/refl. toluene; vi: Li[HAL(O*t*Bu)₃]/THF; vii: NaH/CH₃I; viii: C₂Cl₄(OCH₃)₂/refl. xylene; ix: H₂SO₄ (30%)/CH₂Cl₂; x: refl. CCl₄; xi: Pd/C, 190°C, 60 min; xii: (CH₃)₃SiI/CHCl₃, room temperature; xiii: AgOAc/refl. HOAc.

Scheme 4



as an intermediate en route to pagodanetetrone or functionalized dodecahedranes^[1,5]. The annelations of **4** to give **6** (*m.p.* 71 °C) and of **6** to give **9** (*m.p.* 161 °C) were achieved through four- and five-step reaction sequences with overall yields of 65–70 and 35–40%, respectively. In the second benzoannellation, the drastic conditions for the final dehydrogenation were once more^[1] responsible for the substantial material loss (ca. 50%). Cleavage of the C-11(12)–O bonds in **9** by (CH₃)₃SiI^[6] (with complete retention at C-11(12)) necessitated the rather lengthy procedure (overall 58–62%) for the transformation to **12** (colourless crystals, *m.p.* 246 °C (dec.)). For **12** the UV/NMR spectra reveal the expected consequences^[1] of two proximal face-to-face oriented benzene rings ($\nu_{C-O} = 1760 \text{ cm}^{-1}$; UV(CH₂CN): λ_{max} (ϵ) = 302 (860), 270 (2270), 262 (1930), 244 (3220), 225 nm (5010); ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 6.80$ (s, 8H), 3.72 (t, 1-, 3-, 6-, 8-H), 3.26 (m, 2-, 7-H); ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 194.2$ (C-11, -12), 133.9 (C-4, -5, -9, -10), 127.9 (C-15, -16, -19, -20), 124.4 (C-13, -14, -17, -18), 52.0 (C-1, -3, -6, -8), 32.7 (C-2, -7)).

Ring enlargement of **10** and **11** (not yet of **12**) was performed with diazoacetic ester/BF₃, as CH₂N₂/LiCl furnished mainly epoxides. After saponification and decarboxylation (under pressure) of the corresponding ketoesters (50–60%, not optimized), the resulting mixtures of diastereomeric diketones **13/14** and **15/16** were subjected to Bamford-Stevens olefination (35–40%)^[17].

The hydrocarbons **1** (C₁₄H₁₄) and **2** (C₁₈H₁₆), both isolated as colourless crystals (*m.p.* 67 °C and 74 °C, respectively), on heating to 160 °C (degassed perchlorobutadiene solutions) undergo [4 + 2]-cycloreversions (*t*_{1/2} ca. 60 min): **1** cleanly to benzene/barrelene, **2** to benzene/benzobarrelene (ca. 90%) and naphthalene/barrelene (ca. 10%) – in agreement with the MS-fragmentation patterns. The UV as well as ¹H- and ¹³C-NMR data (Scheme 5) are indicative of the proximity of the C4=C5/C9=C10 chromophors.

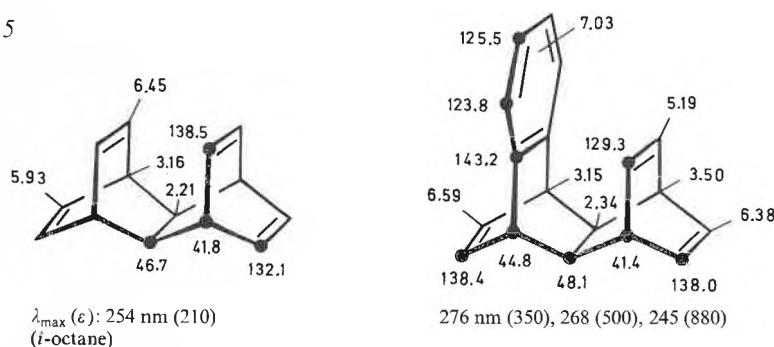
Tetraene **1** features a 1,6-(a) and two 1,4-homodiene (b) chromophors, with calculated (MM2^[20]) through-space distances *d* (probably somewhat too short^[1,3]) and interorbital angles ω (Scheme 6), which are

in good agreement with the data for the model 1,6- and 1,4-dienes **17** (*d* for X = (CH₂)_n: 2.87 Å (n = 1), 2.94 Å (n = 2), 3.01 Å (n = 3))^[21] and **18** (*d* (ω) for X = (CH₂)_n: 2.36 Å (112°) (n = 1), 2.42 Å (117°) (n = 2), 2.45 Å (130°) (n = 3))^[22]. In **17** and **18**, photo-[2 + 2]-addition reactions proceed slower for X = (CH₂)₂ than for X = CH₂ but still selectively^[23,24]. In comparison, the photochemical outcome, intercyctic vs. intracyclic [2 + 2]-addition, in 1,7-/1,4-homodiene substrates of type **20** depends critically on the relative *d*/ ω values (variation of X)^[25].

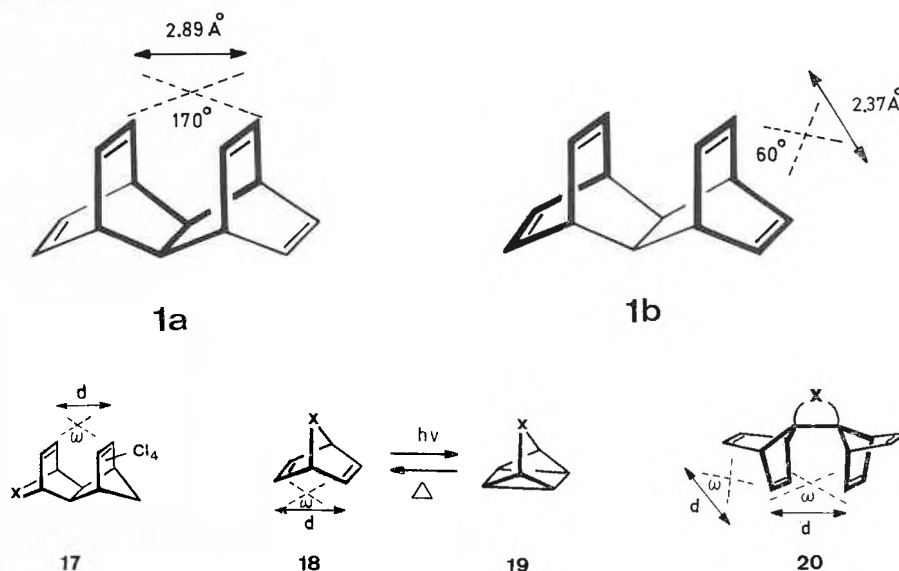
Direct excitation of **1** (ca. 10⁻²M, degassed *n*-pentane solutions, room temperature) with monochromatic $\lambda = 254 \text{ nm}$ light from a low-pressure Hg lamp causes

exclusive and quantitative formation of the known hexacyclic diene **21**^[2] (Scheme 7). The presumably rather labile^[26] isomers **22/23** have not been observed at –40 °C, what should tend to exclude their fleeting intermediacy. Clearly, the advantage of the shorter distance in **1b** is offset by the almost ideal interorbital angle in **1a**^[28]. For benzotriene **2**, under the same conditions at various irradiation times, a ca. 2:1 photoequilibrium with the [6 + 2]-adduct **24** (heptacyclo[8.7.1.0^{2,7}.0^{2,9}.0^{7,15}.0^{8,13}.0^{14,18}]-octadeca-3,5,11,16-tetraene) is established. Again no [2 + 2]-/[6 + 2]-addition in the bicyclo[2.2.2]octadiene units was detected. Only to a very minor extent (< 1%) did competition by [4 + 2]-reversion become evident in the formation of naphthalene. By chromatography, **24** was isolated as a crystalline material (¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 6.32$ (m, 16-, 17-H), 6.17 (m, 11-, 12-H), 5.57 (m, 3-, 6-H), 5.42 (m, 4-, 5-H), 2.74 (m, 10-, 13-H), 2.51 (m, 8-, 9-H), 2.43 (m, 1-, 15-H), 1.70 (m, 14-, 18-H); ¹³C-NMR (CDCl₃): $\delta = 132.5$ (C-16, -17), 130.5 (C-11, -12), 129.2 (C-4, -5), 122.1 (C-3, -6), 52.9 (C-8, -9), 50.4 (C-2, -7), 45.0 (C-14, -18), 44.5 (C-1, -15), 39.0 (C-10, -13)). The UV absorption curve with $\lambda_{\text{max}} = 285 \text{ nm}$ ($\epsilon = 1300$) and long tailing ($\epsilon_{310} = 450$) explains that **24** was not found after irradiation of **2** (low absorption beyond $\lambda = 285 \text{ nm}$, $\epsilon_{285} = 65$) in benzene solution with a high-pressure Hg lamp

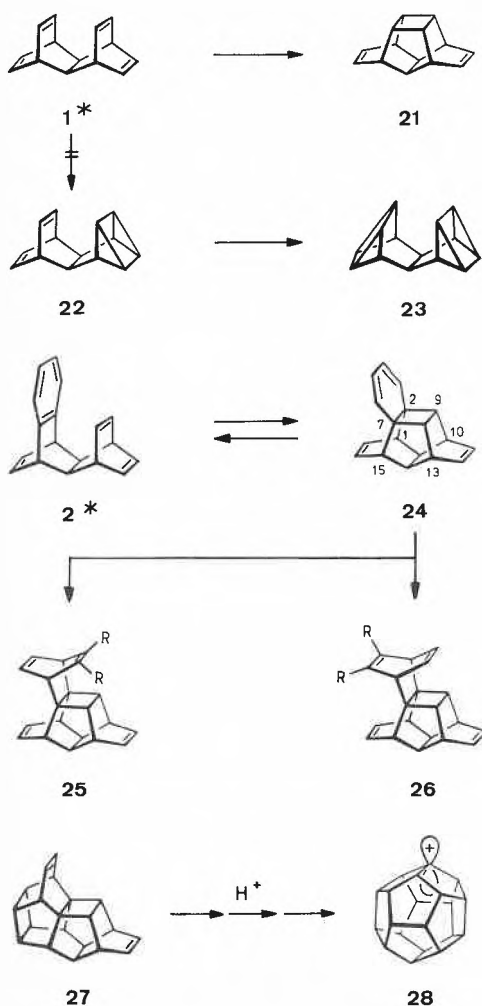
Scheme 5



Scheme 6



Scheme 7

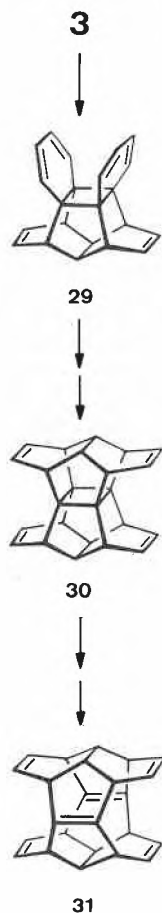


through Pyrex and that **24** is isomerized back to **2** under these conditions (and slowly on standing in daylight). In sensitized irradiation experiments (acetone) with **1** and **2**, as yet not elucidated processes compete with the formation of **21** and **24**, respectively. In solution (perchlorobutadiene), **24** remained unchanged up to at least 180 °C; dimethyl acetylenedicarboxylate was added (toluene, 110 °C) to give quantitatively a ca. 9:1 mixture of the *endo*-/*exo*-adducts **25/26**^[29]. The corresponding C₂₀H₁₈ hydrocarbon (R = H) and its even more strained valence isomer **27** are being investigated as potential precursors of the presumably rather stable C₂₀H₁₉ dodecahedryl cation **28**^[4,30].

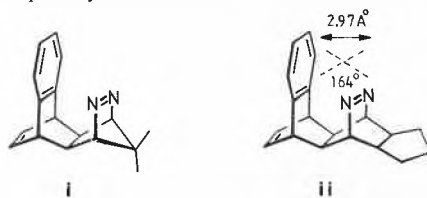
Good chances are seen now that the analogies between **1** and **2** and the respective A-structures with X = CH₂ extend to the dibenzo-analogues and that the [6 + 6]-addition **3**→**29** can be realized. A relatively efficient route would then be open towards chemically versatile target frameworks like [2.2.2.2]pagodatetraene **30** and tetracosahexaene **31** (Scheme 8). The obvious alternative, photo-[6 + 6]-addition at the stage of diketone **12** (or e.g. **9**) followed by ring enlargement/olefination, is complicated by the proclivity of such (thermally very stable^[1,31]) *syn*-*o,o'*-dibenzene structures towards acid-catalyzed cleavage into the dibenzo-isomers.

Received: September 25, 1987 [FC 119]

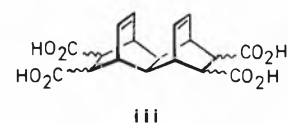
Scheme 8



[1] W.-D. Fessner, G. Sedelmeier, P.R. Spurr, G. Rihs, H. Prinzbach, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 4626.
 [2] G. Sedelmeier, W.-D. Fessner, R. Pinkos, C. Grund, Bulusu A. R. C. Murty, D. Hunkler, G. Rihs, H. Fritz, C. Krüger, H. Prinzbach, *Chem. Ber.* 119 (1986) 3442.
 [3] Bulusu A. R. C. Murty, P. R. Spurr, R. Pinkos, C. Grund, W.-D. Fessner, D. Hunkler, H. Fritz, W. R. Roth, H. Prinzbach, *Chimia* 41 (1987) 32.
 [4] G. K. S. Prakash, V. V. Krishnamurthy, R. Herges, R. Bau, H. Yuan, G. A. Olah, W.-D. Fessner, H. Prinzbach, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 836; H. Prinzbach, Bulusu A. R. C. Murty, W.-D. Fessner, J. Mortensen, J. Heinze, G. Gescheidt, F. Gerson, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 26 (1987) 457.
 [5] W.-D. Fessner, Bulusu A. R. C. Murty, H. Prinzbach, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 26 (1987) 451; W.-D. Fessner, Bulusu A. R. C. Murty, J. Wörth, D. Hunkler, H. Fritz, H. Prinzbach, W. D. Roth, P. v. R. Schleyer, A. B. McEwen, W. F. Maier, *ibid.* 26 (1987) 452; P. R. Spurr, Bulusu A. R. C. Murty, W.-D. Fessner, H. Fritz, H. Prinzbach, *ibid.* 26 (1987) 455; H. Prinzbach, W.-D. Fessner, *J. Appl. Chem.*, in press.
 [6] G. Sedelmeier, W.-D. Fessner, C. Grund, P. R. Spurr, H. Fritz, H. Prinzbach, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 1277; W.-D. Fessner, G. Sedelmeier, L. Knothe, H. Prinzbach, G. Rihs, Z.-Z. Yang, B. Kovac, E. Heilbronner, *Helv. Chim. Acta* 70 (1987) 1816.
 [7] W. Grimme, personal communication.
 [8] A similar discrepancy exists for benzo/azo compounds: **i**^[9], not, however, **ii**^[10], undergoes [6 + 2]-photocycloaddition.



[9] K. Beck, S. Hünig, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 187.
 [10] G. Fischer, E. Beckmann, H. Prinzbach, G. Rihs, J. Wirz, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 1273.
 [11] All new compounds are fully characterized by elemental analysis and spectral data (IR, UV, ¹H- and ¹³C-NMR).
 [12] L. T. Byrne, A. R. Rye, D. Wege, *Aust. J. Chem.* 27 (1974) 1961; cf. K. B. Astin, K. J. McKenzie, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* (1975) 1004; G. Mehta, M. S. Nair, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 7519.
 [13] A similar though more laborious route to **10** is described in the dissertation of B. Albert, Universität Düsseldorf (1981) (we thank Prof. H.-D. Martin for a copy); discrepancies with respect to the precursors (e.g. the intermediate taken there for **7** is actually the 11-epimer) are caused by the false assignment of starting material in the original reference^[14] (in ref.^[2] compound **2** has to be reassigned as **3, 3** as **4**, and **4** as **2**).
 [14] G. Sedelmeier, dissertation, Universität Freiburg i. Br. (1979).
 [15] Part of the forthcoming dissertation of J. P. Melder, Universität Freiburg i. Br.
 [16] M. E. Jung, M. A. Lyster, *J. Org. Chem.* 42 (1977) 3761.
 [17] Oxidative degradation (i.a. Pb(OAc)₄, Ni(CO)₂(PPh₃)₂^[18]) of the known tetraacid **iii**^[19] has given rise to only traces of tetraene **1**.



[18] B. M. Trost, F. Chen, *Tetrahedron Lett.* 12 (1971) 2603.
 [19] E. LeGoff, S. Oka, *J. Am. Chem. Soc.* 91 (1969) 5665.
 [20] N. L. Allinger, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 8127.
 [21] D. C. Dong, W. Wong-Ng, S. C. Nyburg, P. Y. Siew, J. T. Edward, *Can. J. Chem.* 62 (1984) 452.
 [22] E. Heilbronner, *Isr. J. Chem.* 10 (1972) 143; H. Prinzbach, H.-G. Schmidt, *Chem. Ber.* 107 (1974) 1988.
 [23] D. C. Dong, J. T. Edward, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 2395.
 [24] H. Prinzbach, *Pure Appl. Chem.* 16 (1968) 17; H. Prinzbach, W. Eberbach, G. Philippoussian, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 9 (1970) 887; H. Prinzbach, W. Eberbach, H. Hagemann, G. Philippoussian, *Chem. Ber.* 107 (1974) 1957; H. Prinzbach, H. Fritz, H. Hagemann, D. Hunkler, S. Kagabu, G. Philippoussian, *ibid.* 107 (1974) 1971; R. S. H. Liu, *Tetrahedron Lett.* 10 (1969) 1409; S. F. Nelsen, J. P. Gillespie, *ibid.* 10 (1969) 3259, 5059.
 [25] H. Prinzbach, K. Weidmann, S. Trah, L. Knothe, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 2541; S. Trah, K. Weidmann, H. Fritz, H. Prinzbach, *ibid.* 28 (1987) 4399.
 [26] The kinetic barrier for the 2σ→2π isomerization in the tetracycles **19** is much lower when X is a (saturated) two- rather than a one-carbon bridge (ΔE_a=10–12 kcal/mol; t_{1/2} (35 °C) for **19** with X = CH₂CO amounts to 106 min)^[23,27].
 [27] H. Prinzbach, H.-P. Schal, D. Hunkler, *Tetrahedron Lett.* 19 (1978) 2195; S. Kagabu, dissertation, Universität Freiburg i. Br. (1975); H.-P. Schal, dissertation, Universität Freiburg i. Br. (1980).
 [28] Such a regioselectivity of photocycloaddition (sun light, sun lamp) was recently reported for an additionally bridged tetraene of type **1** (d = 2.98 Å, X-ray) which had resulted (11% yield) from high-pressure addition of dicyanoacetylene to 11-methylene-1,6-methano[10]annulene: F.-G. Klärner, B. M. J. Dogan, R. Weider, D. Ginsburg, E. Vogel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 346.
 [29] We are grateful to Dipl.-Chem. R. Pinkos for his assistance.
 [30] P. E. Eaton, *Tetrahedron* 35 (1979) 2189, and cit. lit.
 [31] W. v. E. Doering, W. R. Roth, R. Breuckmann, J.-J. Figge, L. Figge, H.-W. Lennartz, W.-D. Fessner, H. Prinzbach, *Chem. Ber.*, in press.

Synthesis and Tandem Diels-Alder Reactivity of 1,3-Dimethoxy-5,6,7,8-tetramethylidenebicyclo[2.2.2]oct-2-ene

Gerald Burnier and Pierre Vogel*

Abstract: The synthesis of 1,3-dimethoxy-5,6,7,8-tetramethylidenebicyclo[2.2.2]oct-2-ene (**13**) is presented. **13** added one equivalent of ethylenetetracarbonitrile (TCNE) to give the corresponding monoadduct **18** ($k_1^{II} = 204 \times 10^{-3} \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ at 25°C , $\Delta H_1^\ddagger = 10.7 \pm 0.5 \text{ kcal mol}^{-1}$, $\Delta S_1^\ddagger = -26 \pm 2 \text{ cal K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$). **18** added another equivalent of TCNE and afforded the bisadduct **19** ($k_2^{II} = 0.6 \times 10^{-3} \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ at 25°C , $\Delta H_2^\ddagger = 14 \pm 1 \text{ kcal mol}^{-1}$, $\Delta S_2^\ddagger = -26 \pm 4 \text{ cal K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$). The tandem Diels-Alder reactivity of **13** given by the rate constant ratio $k_1^{II}/k_2^{II} = 340$ (at 25°C) is compared with that reported for 2,3,5,6-tetramethylidenebicyclo[2.2.2]octane (**3**), 5,6,7,8-tetramethylidenebicyclo[2.2.2]oct-2-ene (**4**), and [2.2.2]hericene (**5**).

Kinetic data^[1] obtained for the Diels-Alder additions of ethylenetetracarbonitrile (TCNE: tetracyanoethylene) to 2,3-dimethylidenebicyclo[2.2.2]octane (**1**), 5,6-dimethylidenebicyclo[2.2.2]oct-2-ene (**2**), 2,3,5,6-tetramethylidenebicyclo[2.2.2]octane (**3**), 5,6,7,8-tetramethylidenebicyclo[2.2.2]oct-2-ene (**4**), and [2.2.2]hericene (**5**) reveal relatively small reactivity difference between these exocyclic polyenes. This observation is in agreement with the hypothesis that Diels-Alder reactivity of strong dienophiles such as TCNE depends mostly upon the ionization energies (*IE*) of the dienes^[2] if the latter have comparable geometries and flexibilities^[3], as in the case of **1–5**^[1], since very similar ionization energies were measured for these polyenes (Scheme 1).

Although the UV absorption^[7,8] and Photoelectron (PE) spectra^[5,6] confirmed the existence of significant transannular interaction between the homoconjugated *s-cis*-butadiene moieties in **3**, **4**, and **5**, their Diels-Alder reactivity is not affected by it as **3**, **4**, and **5**, added to TCNE with about the same rates as the parent diene **1** or triene **2**. Moreover, a hypothetical bishomoaromaticity due to through-space or/and through-bond^[9] interactions between an endocyclic double bond and an exocyclic *s-sis*-butadiene moiety, as in **2** and **4**, appears to be insignificant by comparing kinetic and PE data of the polyene pairs **1/2** and **3/4**.

In light of these results, the three successive cycloadditions of TCNE to the triple diene **5** giving the corresponding monoadduct **6** (k_1^{II}), bisadduct **7** (k_2^{II}), and trisadduct **8** (k_3^{II}) were expected to have rate constants of same order of magnitude. This is indeed the case for the first two reactions (Scheme 2) as one finds $k_1^{II}/k_2^{II} = 8.7$ at 25°C (statistically corrected: $k_1^c/k_2^c = 5.8$). Unexpectedly, however, the cycloaddition of the third equivalent of TCNE occurs much more slowly as given by $k_2^{II}/k_3^{II} = 312$ at 25°C (statistically corrected: $k_2^c/k_3^c = 156$). Noteworthy is the fact that cycloadditions **5** + TCNE \rightarrow **6** and **6** + TCNE \rightarrow **7** have, within experimental error limits, the same activation enthalpy ($\Delta H^\ddagger \approx 11 \text{ kcal mol}^{-1}$) whereas the addition **7** + TCNE \rightarrow **8** has a significantly higher activation enthalpy ($\Delta H^\ddagger \approx 15 \text{ kcal mol}^{-1}$)^[11].

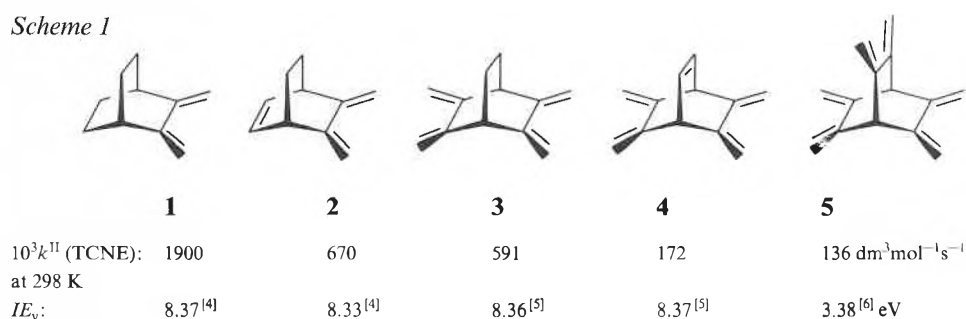
In the case of tetraene **3**, the two successive reactions **3** + TCNE \rightarrow **9** and **9** + TCNE \rightarrow **10** have similar rate constants ($k_1^c/k_2^c = 8.7$ at 25°C) and the same activation enthalpy ($\Delta H^\ddagger \approx 10.6 \pm 0.6 \text{ kcal mol}^{-1}$). In contrast, for pentaene **4**, a relatively

large difference in Diels-Alder reactivity was observed between the two successive reactions **4** + TCNE \rightarrow **11** and **11** + TCNE \rightarrow **12** (Scheme 2). A rate ratio $k_1^{II}/k_2^{II} = 282$ at 25°C (statistically corrected: $k_1^c/k_2^c = 141$) was measured and the activation enthalpy ($\Delta H^\ddagger = 13 \pm 0.3 \text{ kcal mol}^{-1}$) for **11** + TCNE \rightarrow **12** was significantly greater than that ($\Delta H^\ddagger = 11.3 \pm 0.8 \text{ kcal mol}^{-1}$) for **4** + TCNE \rightarrow **11**. Thus, tetraene **3** can be considered to model the tandem Diels-Alder properties of [2.2.2]hericene (**5**) while pentaene **4** models those of the monoadduct **6**.

In the case of the tandem Diels-Alder reactivity of **3**, **4**, and **5** to dimethyl acetylenedicarboxylate, the same reactivity trend was observed although the rate constant differences were strongly attenuated^[11,10]. These results were interpreted in terms of variations in the exothermicity (ΔH_f) of the successive cycloadditions. In the cases of TCNE additions to **1–5**, and of TCNE + **6** \rightarrow **7**, TCNE + **9** \rightarrow **10**, the exothermicities were all about the same, whereas, in the case of reactions TCNE + **7** \rightarrow **8** and TCNE + **11** \rightarrow **12**, a smaller exothermicity was expected because the latter cycloadditions generate barrelene derivatives that are known to be destabilized by π -electron repulsion^[11] arising from the specific arrangement of three-endocyclic double bonds^[12]. Thus, because of the Dimroth^[13] and Bell-Evans-Polanyi principle^[14], the less exothermic reactions TCNE + **7** \rightarrow **8** and TCNE + **11** \rightarrow **12** are expected to be less favoured than the other, more exothermic reactions. An exothermicity difference of 6–10 kcal mol⁻¹^[11] may cause a change of 2–3 kcal mol⁻¹ in the ΔH^\ddagger term, as observed. This interpretation assumes that all the cycloadditions under investigation have similar transition state geometries. In order to test this hypothesis, pentaenes less symmetrical than **4** or **6** should be made and their tandem Diels-Alder reactivity evaluated. We report the synthesis of such a system, i.e. 1,3-dimethoxy-5,6,7,8-tetramethylidenebicyclo[2.2.2]oct-2-ene (**13**).

Our starting material was the bisanhydride **14**^[15] which was esterified into **15** (57%) with EtOH in the presence of dicyclohexylcarbodiimide. Reduction with LiAlH₄ gave the corresponding tetrol **16** (51%) which, in turn, afforded the tetramethanesulfonate **17** (85%) on treatment with pyridine and CH₃SO₂Cl (Scheme 3). In

Scheme 1



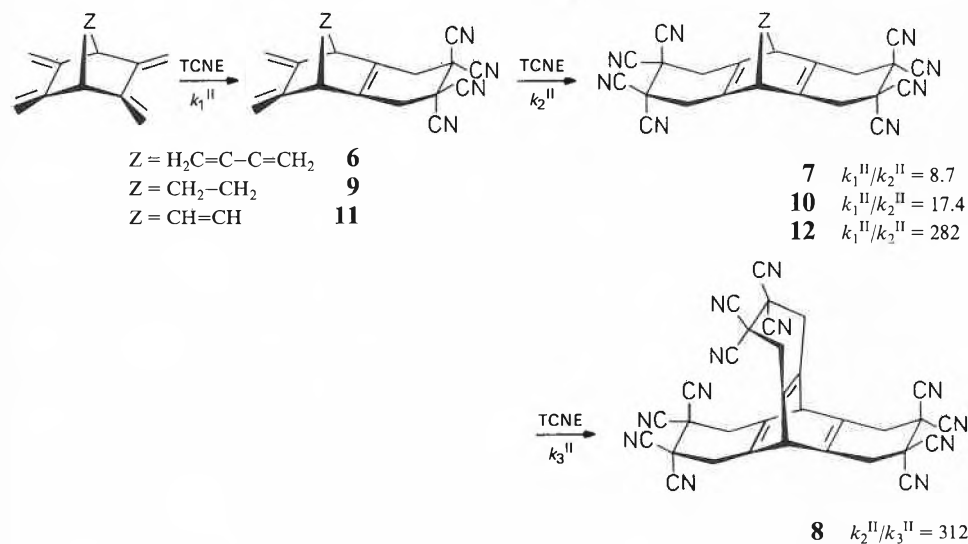
* Correspondence: Prof. Dr. P. Vogel
Institut de Chimie Organique
Université de Lausanne
Rue de la Barre 2
CH-1005 Lausanne

the presence of excess *t*-BuOK in dimethyl sulfoxide (DMSO), **17** eliminated four equivalents of CH₃SO₃H giving pentaene **13** in 94% yield. The structures of new compounds **13**, **15**–**17** were confirmed by their mode of formation, their elemental analysis, and their spectral data (see Expe-

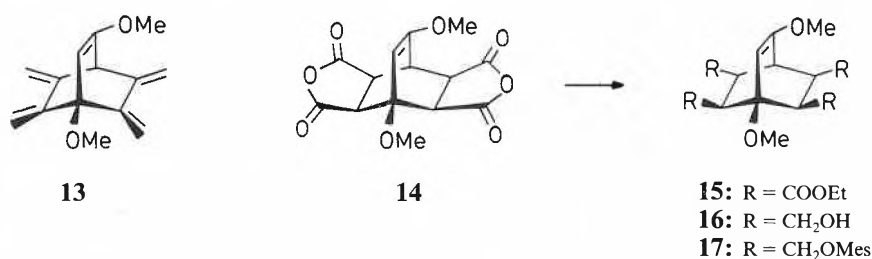
riental Part). The UV spectrum of **13** is very similar to that of **4**.

In the presence of one equivalent of TCNE (benzene, 20°C, 2 h), **13** gave adduct **18** in 86% yield. With an excess of TCNE, the bisadduct **19** was obtained in 90% yield (Scheme 4).

Scheme 2



Scheme 3



Scheme 4

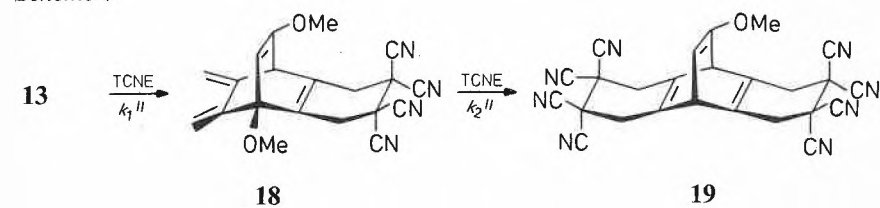


Table 1. Kinetic data of the cycloadditions of TCNE to **13** (k_1^{II} , ΔH_1^\ddagger , ΔS_1^\ddagger) and **18** (k_2^{II} , ΔH_2^\ddagger , ΔS_2^\ddagger) in toluene^{a)}.

k_1^{II} :	8.59×10^{-2}	0.15	0.267	0.462	$1.29 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$
at	284.7	293.1	302.4	311.7	$323.8 \pm 0.05 \text{ K}$
	$k_1^{\text{II}} = 204 \times 10^{-3} \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ at 298 K ^{b)}				
	$\Delta H_1^\ddagger = 10.7 \pm 0.5 \text{ kcal mol}^{-1}$; $\Delta S_1^\ddagger = -26 \pm 2 \text{ cal K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$				
$10^3 \times k_2^{\text{II}}$:	1.87	3.85	8.18	20.4	$\text{dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$
at	312.5	322.4	333.4	347.8	$\pm 0.05 \text{ K}$
	$k_2^{\text{II}} = 0.6 \times 10^{-3} \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$ at 298 K ^{b)}				
	$\Delta H_2^\ddagger = 14 \pm 1 \text{ kcal mol}^{-1}$; $\Delta S_2^\ddagger = -26 \pm 4 \text{ cal K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$				

^{a)} Statistical standard deviations for 4–6 independent measurements with different solutions of polyenes and TCNE were found to be within 2–3%; for instrumentations and technical details, see reference¹⁶⁾.

^{b)} Inter- or extrapolated to 298 K.

The second-order rate constants of the TCNE Diels-Alder additions to **13** (k_1^{II}) and **18** (k_2^{II}) measured in toluene at various temperatures provided a means to evaluate the activation parameters reported in Table 1.

The disubstituted pentaene **13** has the same tandem Diels-Alder reactivity towards TCNE than the parent pentaene **4**. It presents the «record» value for the rate constant ratio $k_1^{\text{II}}/k_2^{\text{II}} = 340$ at 25°C (282 for **4**, 312 for **6**). As in the case of the TCNE additions to **4** and **6**, the reactivity difference between the two successive cycloadditions **13** + TCNE → **18** and **18** + TCNE → **19** is due to a change in the ΔH^\ddagger term. The methoxy groups in **13** and **18** do not affect their Diels-Alder reactivity compared with that of **4** and **11**, respectively. The activation entropies ΔS_1^\ddagger and ΔS_2^\ddagger (Table 1) are practically identical with those measured for the TCNE tandem Diels-Alder additions to **3**–**5**¹¹⁾, suggesting similar transition-state geometries and solvation effects for all the cycloadditions under study.

Our results are in agreement with the interpretation that the higher reactivity of pentaenes **4**, **6**, and **13** towards strong dienophiles compared with that of adducts **11**, **7**, and **18**, respectively, is associated with a change in the exothermicity of the two successive Diels-Alder additions. Because the cycloadditions of the monoadducts **11**, **7**, and **18** are generating the barrelene derivatives **12**, **8**, and **19**, respectively, they are slower than the cycloadditions of pentaene **4**, **6**, and **13**, respectively. The destabilizing «barrelene effect» is not present in the tandem Diels-Alder additions of tetraene **3** and in the case of the additions of the first two equivalents of dienophiles to [2.2.2]hericene¹¹⁾.

Experimental

General remarks, see Ref.¹⁷⁾

(5*R*,6*R*,7*S*,8*S*)-Tetraethyl 1,3-dimethoxybicyclo-[2.2.2]oct-2-ene-5,6,7,8-tetracarboxylate (**15**): A mixture of bisanhydride **14**¹⁵⁾ (2.5 g, 8.1 mmol) and dicyclohexylcarbodiimide (3.7 g, 18 mmol) in abs. EtOH (40 mL) was stirred at 50°C for 4 d. After filtration, the precipitate was washed with EtOH until discoloration. The filtrate was evaporated and the residue dissolved in CHCl₃ (100 mL) and washed with H₂O (100 mL, 5 times). After drying (MgSO₄), the solvent was evaporated and the residue recrystallized from EtOH. Yield: 2.11 g (57%), colourless crystals, *m.p.* 214–215°C. – UV (CH₂CN): $\epsilon_{200} = 5400$, final absorption. IR (KBr): 3000, 2950, 2920, 2840, 1800, 1650, 1270, 1230, 1140, 1070, 1040, 970, 910. ¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): 4.75 (d, ⁴J = 2.1, H–C(2)); 3.75, 3.55 (2m, ³J = 7, 4 COOCH₂); 3.64, 3.48 (2s, 2 OMe); 3.30 (m, ³J = 9.6, H–C(6), H–C(7)); 3.16 (dtd, ³J = 2.6, ⁴J = 2.1, H–C(4)); 2.68 (m, ³J = 9.6, 2.6, H–C(5), H–C(8)); 1.23, 1.21 (2t, ³J = 7, 4 CH₃–CH₂). ¹³C-NMR (90.55 MHz, CDCl₃): 169.7, 157.8 (2s, 4 CO); 119.0 (s, C(3)); 94.9 (d, ¹J(C,H) = 172, C(2)); 78.9 (s, C(1)); 60.0, 58.6 (2t, ¹J(C,H) = 145, 4 COOCH₂); 54.7 (q, ¹J(C,H) = 143, CH₃O–C(3)); 51.1 (q, ¹J(C,H) = 143, CH₃O–C(1)); 46.5, 45.8 (2d, ¹J(C,H) = 137, C(5), C(6), C(7), C(8)); 34.8 (d, ¹J(C,H) = 146, C(4)); 14.9, 14.8 (2q, ¹J(C,H) = 128, 4 CH₃CH₂O). MS (70 eV): 457 (0.3), 456 (1.9, M⁺), 411

(6), 383 (12), 368 (2), 355 (2), 339 (4), 309 (4), 295 (5), 247 (8), 237 (5), 211 (17), 139 (22), 138 (100).

(5R,6R,7S,8S)-1,3-Dimethoxybicyclo[2.2.2]oct-2-ene-5,6,7,8-tetramethanol (**16**): A suspension of **15** (4 g, 8.8 mmol) in anhydrous THF (40 mL) was added dropwise to a stirred suspension of LiAlH_4 (1.45 g, 38 mmol) in anhydrous THF (25 mL). The mixture was heated to reflux for 70 h. After cooling to 20°C H_2O (2.9 mL) was added dropwise. The mixture was heated to reflux and filtered through silica gel (20 g). The salts were taken with EtOH (60 mL, 3 times) and heated under reflux for 45 min. The filtrates were united and evaporated. The residue was recrystallized from acetone. Yield: 1.29 g (51%), *m.p.* 155–156°C. – IR (KBr): 3390, 3290, 3010, 2960, 2940, 2920, 2870, 2840, 1650, 1210, 1080, 1050, 1030. $^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, D_2O): 4.6 (s, 4 OH), 4.45 (d, $^4J = 2.5$, H-C(2)); 3.65 (dd, $^3J = 11.5$, $^2J = 6.5$), 3.54 (dd, $^2J = 11.5$, $^3J = 2.5$, $\text{CH}_2\text{-C}(6)$, $\text{CH}_2\text{-C}(7)$); 3.37, 3.18 (2s, 2 OMe); 3.22 (m, $\text{CH}_2\text{C}(5)$, $\text{CH}_2\text{-C}(8)$); 2.42 (m, $^3J = 2.5$, $^4J = 2.5$, H-C(4)); 2.42, 2.10 (2m, H-C(5), H-C(6), H-C(7), H-C(8)). $^{13}\text{C-NMR}$ (90.55 MHz, D_2O): 158.9 (s, C(3)); 96.9 (d, $^1J(\text{C,H}) = 166$, C(2)); 82.5 (s, C(1)); 63.4, 60.3, (2t, $^1J(\text{C,H}) = 142$, 4 CH_2OH); 56.3 (q, $^1J(\text{C,H}) = 146$, $\text{CH}_3\text{O-C}(3)$); 50.4 (q, $^1J(\text{C,H}) = 144$, $\text{CH}_3\text{O-C}(1)$); 45.4, 44.1 (2d, $^1J(\text{C,H}) = 131$, C(5), C(6), C(7), C(8)); 40.6 (d, $^1J(\text{C,H}) = 137$, C(4)). MS (70 eV): 288 (2, M^+), 270 (1), 257 (13), 240 (14), 225 (14), 207 (30), 179 (16), 177 (17), 149 (21), 135 (22), 129 (31), 119 (34), 99 (100).

(5R,6R,7S,8S)-1,3-Dimethoxybicyclo[2.2.2]oct-2-ene-5,6,7,8-tetramethyl methanesulfonate (**17**): Methanesulfonyl chloride (1.35 mL, 17.3 mmol) was added dropwise to a solution of **16** (0.5 g, 1.73 mmol) in anhydrous pyridine cooled to 0°C. After 16 h at 3°C, the mixture was poured into ice (10 g) under vigorous stirring. The mixture was extracted with CH_2Cl_2 (20 mL, 5 times). The extract was washed with H_2O (100 mL, 3 times) and dried (MgSO_4). After solvent evaporation, the residue was washed with a little acetone. Yield: 1.04 g (85%), colourless powder, *m.p.* 155–156°C (dec.). – IR (KBr): 3030, 3000, 2950, 2930, 2840, 1650, 1360, 1335, 1170, 1095, 985, 960, 940, 870, 850, 820. $^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CD_3CN): 4.66 (d, $^4J = 2.5$, H-C(2)); 4.38, 3.94 (2m, 4 CH_2OMe s); 3.55, 3.33 (2s, 2 OMe); 3.03 (s, 4 CH_3SO_3); 2.83 (td, $^3J = 9.5$, 2.5), 2.48 (td, $^3J = 9.5$, 4.5, 2.5, H-C(5), H-C(6), H-C(7), H-C(8)); 2.72 (td, $^3J = 2.5$, $^4J = 2.5$, H-C(4)). $^{13}\text{C-NMR}$ (90.55 MHz, CD_3CN): 158.0 (s, C(3)); 97.0 (d, $^1J(\text{C,H}) = 167$, C(2)); 80.5 (s, C(1)); 70.6, 68.8 (2t, $^1J(\text{C,H}) = 155$, 4 CH_2OMe s); 55.8, 50.4 (2q, $^1J(\text{C,H}) = 145$, 2 OCH_3); 42.3, 40.3 (2d, $^1J(\text{C,H}) = 134$, C(5), C(6), C(7), C(8)); 39.7 (d, $^1J(\text{C,H}) = 140$, C(4)); 37.7, 37.4 (2q, $^1J(\text{C,H}) = 140$, 4 SO_2CH_3). MS (70 eV): 409 (0.3), 359 (0.9), 314 (1), 298 (9), 285 (13), 270 (1), 257 (1), 252 (3), 235 (2), 219 (7), 203 (5), 191 (3), 189 (3), 173 (2), 171 (2), 151 (3), 121 (13), 101 (10), 95 (14), 91 (8), 79 (100).

1,3-Dimethoxy-5,6,7,8-tetramethylidenebicyclo[2.2.2]oct-2-ene (**13**): Potassium *tert*-butanolate (1.5 g, 13.9 mmol) freshly sublimed was added portionwise to

a stirred solution of **17** (744 mg, 1.27 mmol) in anhydrous DMSO (20 mL). After stirring at 20°C for 3.5 h, ice (40 g) was added and the mixture extracted with CH_2Cl_2 (60 mL, 5 times). The organic phases were united and washed with H_2O (300 mL, 5 times). After the solvent evaporation, the residue was purified by column chromatography on silica gel (10 g, AcOEt/petroleum ether 1:9) yielding 253 mg (94%), colourless crystals, *m.p.* 99.5–100°C. – UV (95% EtOH): 254 (S, 8330), 245 (S, 9520), 235 (11750), 228 (12180), 220 (S, 11380), 206 (12400). UV (isooctane): 254 (S, 8400), 246 (S, 9450), 235 (11900), 228 (12400), 220 (S, 11500), 205 (12400). IR (KBr): 3090, 3030, 2970, 2950, 2840, 1640, 1340, 1200, 1160, 1100, 1020, 1000, 900, 890. $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): 5.38, 5.33, 5.19, 5.02 (4s, 8H); 5.06 (d, $^4J = 2.5$, H-C(2)); 3.71 (d, $^4J = 2.5$, H-C(4)); 3.69, 3.64 (2s, 2 MeO). $^{13}\text{C-NMR}$ (90.55 MHz, CDCl_3): 160.3 (s, C(3)); 145.6, 142.4 (2s, C(5), C(6), C(7), C(8)); 104.5, 101.2 (2t, $^1J(\text{C,H}) = 158$, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}(5)$, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}(6)$, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}(7)$, $\text{H}_2\text{C}=\text{C}(8)$); 92.8 (d, $^1J(\text{C,H}) = 169$, C(2)); 83.2 (s, C(1)); 55.5 (q, $^1J(\text{C,H}) = 144$), 53.4 (q, $^1J(\text{C,H}) = 142$, 2 OMe); 55.3 (d, $^1J(\text{C,H}) = 144$, C(4)). MS (70 eV): 216 (7, M^+), 215 (5), 201 (27), 188 (36), 185 (38), 173 (19), 164 (58), 163 (34), 141 (32), 135 (30), 128 (35), 121 (40), 115 (52), 91 (72), 78 (47), 77 (68), 69 (37), 65 (64), 63 (48), 52 (73), 51 (100).

1,12-Dimethoxy-9,10-dimethylidenetricyclo[6.2.2.0^{2,7}]dodeca-2(7),11-diene-4,4,5,5-tetracarboxitrile (**18**): A mixture of **13** (111 mg, 0.51 mmol) and TCNE (66 mg, 0.51 mmol) in benzene (7 mL) was stirred at 20°C for 2 h. After solvent evaporation, the residue was purified by column chromatography on silica gel (5 g, AcOEt/petroleum ether 1:9). Yield: 140 mg (86%), colourless powder, *m.p.* 172–173°C. – IR (KBr): 3100, 3000, 2960, 2930, 2840, 1640, 1325, 1290, 1205, 1100, 1005, 900. $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): 5.40, 5.34, 5.17, 5.06, (4s, 2 $\text{H}_2\text{C}=\text{C}$); 5.25 (d, $^4J = 2.3$, H-C(11)); 3.67 (d, $^4J = 2.3$, H-C(8)); 3.65, 3.62 (2s, 2 OMe); 3.29 (m, $\text{H}_2\text{C}(3)$, $\text{H}_2\text{C}(6)$). MS (70 eV): 344 (4, M^+), 313 (4), 292 (14), 238 (14), 201 (5), 185 (5), 165 (20), 164 (100).

1,16-Dimethoxytetracyclo[6.6.2.0^{2,7}.0^{9,14}]hexadeca-2(7),9(14),15-triene-4,4,5,5,11,11,12,12-octacarboxitrile (**19**): A mixture of **13** (10 mg, 0.046 mmol) and TCNE (12 mg, 0.092 mmol) in benzene (1 mL) was stirred at 20°C for 8 d. After solvent evaporation, the residue was recrystallized from CHCl_3 . Yield: 22 mg (90%), colourless crystals, *m.p.* 252–253°C (dec.). – IR (KBr): 3130, 3030, 3000, 2980, 2940, 2840, 1635, 1430, 1300, 1270, 1100, 990, 750. $^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): 5.65 (d, $^4J = 2$, H-C(15)); 3.92 (d, $^4J = 2$, H-C(8)); 3.72, 3.55 (2s, 2 MeO); 3.35 (br.s., $\text{H}_2\text{C}(3)$, $\text{H}_2\text{C}(6)$, $\text{H}_2\text{C}(10)$, $\text{H}_2\text{C}(13)$). MS (70 eV): 473 (17), 472 (48, M^+), 457 (14), 441 (51), 430 (68), 368 (98), 344 (28), 329 (42), 315 (59), 292 (100), 277 (33), 240 (51), 164 (79).

- [1] O. Pilet, J.-L. Birbaum, P. Vogel, *Helv. Chim. Acta* 66 (1983) 19.
- [2] K. Fukui, *Acc. Chem. Res.* 4 (1971) 57; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 39 (1966) 498; N. D. Epiotis: *Theory of Organic Reactions*, Springer-Verlag, Berlin (1978); N. D. Epiotis, *Pure Appl. Chem.* 51 (1979) 203; R. Sustmann, *Tetrahedron Lett.* 12 (1971) 2721; R. Sustmann, R. Schubert, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 11 (1972) 840; J. Sauer, R. Sustmann, *ibid.* 19 (1980) 779; C. Rücker, D. Lang, J. Sauer, H. Friege, R. Sustmann, *Chem. Ber.* 113 (1980) 1663; G. Klopman, *J. Am. Chem. Soc.* 90 (1968) 223; L. Salem, *ibid.* 90 (1968) 543, 553; K. N. Houk, in A. P. Marchand, R. E. Lehr (Ed.): *Pericyclic Reactions*, Vol. 2, Academic Press, New York (1977), p. 181–271 and ref. cit. therein.
- [3] H. D. Scharf, H. Plum, J. Fleischhauer, W. Schlerker, *Chem. Ber.* 112 (1979) 862; R. Sustmann, M. Böhm, J. Sauer, *ibid.* 112 (1979) 883.
- [4] P. Asmus, M. Klessinger, *Tetrahedron* 30 (1974) 2477.
- [5] M. Mohraz, C. Batich, E. Heilbronner, P. Vogel, P.-A. Carrupt, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 98 (1979) 361.
- [6] M. Mohraz, W. Jian-qi, E. Heilbronner, P. Vogel, O. Pilet, *Helv. Chim. Acta* 63 (1980) 568.
- [7] O. Pilet, P. Vogel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 1003; A. Chollet, M. Wismer, P. Vogel, *Tetrahedron Lett.* 17 (1976) 4271.
- [8] P. Mercier, C. Sandorfy, O. Pilet, P. Vogel, *Can. J. Spectrosc.* 28 (1983) 184.
- [9] R. Hoffmann, *Acc. Chem. Res.* 4 (1971) 1; R. Hoffmann, A. Imamura, W. J. Hehre, *J. Am. Chem. Soc.* 90 (1968) 1499; R. Gleiter, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 13 (1974) 696; E. Heilbronner, A. Schmelzer, *Helv. Chim. Acta* 58 (1975) 936.
- [10] In the case of tandem Diels-Alder additions of 2,3,5,6-tetramethylidenebicyclo[2.2.1]heptane derivatives, large values for rate constant ratio k_1^1/k_2^1 were also found: L. de Piccioto, P.-A. Carrupt, P. Vogel, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 3796; O. Pilet, P. Vogel, *Helv. Chim. Acta* 64 (1981) 2563.
- [11] R. B. Turner, *J. Am. Chem. Soc.* 86 (1964) 3586; R. B. Turner, W. R. Meador, R. E. Winkler, *ibid.* 79 (1957) 4116; J. L. Jensen, *Prog. Phys. Org. Chem.* 12 (1976) 189.
- [12] E. Haselbach, E. Heilbronner, G. Schröder, *Helv. Chim. Acta* 54 (1971) 153.
- [13] O. Dimroth, *Angew. Chem.* 46 (1933) 571.
- [14] M. G. Evans, M. Polanyi, *Trans. Faraday Soc.* 32 (1936) 1340; 34 (1938) 11; R. P. Bell, *Proc. R. Soc. London A* 154 (1936) 414; M. J. S. Dewar, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 209.
- [15] A. P. Kozikowski, R. Schmiesing, *Tetrahedron Lett.* 19 (1978) 4241.
- [16] O. Pilet, A. Chollet, P. Vogel, *Helv. Chim. Acta* 62 (1979) 2341.
- [17] K. A. Black, P. Vogel, *J. Org. Chem.* 51 (1986) 5341.

Received: September 21, 1987 [FC 120]

COLUMNA ANALYTICA



H. M. W.

In dieser Kolumne schreibt Prof. Dr. H. M. Widmer Analytische Forschung und Koordination Ciba-Geigy AG, FO 5.2 CH-4002 Basel

regelmässig eigene Meinungsartikel oder lädt Gäste ein, allgemein interessierende Angelegenheiten der modernen Analytik zu kommentieren. Einwendungen aus dem Leserpublikum sind nicht unerwünscht (Adresse: siehe oben) und werden in angemessener Weise berücksichtigt.

Die Dynamik der Instrumentalanalytik und ihre Auswirkungen

einer solchen Untersuchung haben sich innerhalb weniger Jahre von einer retrospektiven zur diagnostischen Beschreibung eines chemischen Systems verschoben. Fig. 2 zeigt Resultate der kontinuierlichen Überwachung einer Methylierungsreaktion, wie sie ohne weiteres im Reaktionskessel, also nach Art einer «in process»-Kontrolle, durchgeführt werden kann. Dies führt uns zum nächsten Gesichtspunkt.

An die Stelle der repräsentativen Einzeluntersuchungen ist jetzt die Überwachungsanalytik mit redundanten Messungen getreten, so dass man eine Trendana-

lyse machen kann und somit prognostische Aussagekraft gewinnt. Zur Illustration gibt Fig. 3 den Verlauf einer Fermentationsreaktion wieder, wobei mit einem FIA-Monitor der Verbrauch der zum Wachstum von Biomasse vorgelegten Glucose überwacht wurde und der Zeitpunkt des vollständigen Verbrauchs mindestens eine halbe Stunde vorher bestimmt werden konnte.

Daher wird aber nicht nur eine «in process»-Kontrolle durch «on line»-Analytik möglich, sondern auch eine chemische Prozess- und Qualitätssteuerung. Sie wird in

Die Ära der Instrumentalanalytik hat vor ungefähr 30 Jahren begonnen und hebt sich durch eine ausserordentliche Dynamik von früheren Entwicklungsphasen der Analytik ab. Ihre Auswirkungen prägen nicht nur die jüngste Geschichte der analytischen Chemie, sondern auch die anderer Wissenschaften, bei denen die Instrumentalmethoden benutzt werden. So kann man sich kaum eine gründliche Umweltwissenschaft vorstellen ohne eine darauf abgestimmte Analytik. Fortschritte der analytischen Technologie führen zu Verbesserungen der medizinischen Diagnostik. Was wäre die Lebensmittelchemie ohne moderne Spurenanalytik? Im grossen und ganzen entwickelt sich die chemische Industrie heute in Grenzen, die analytisch definiert und kontrolliert werden. Wir sind Zeugen der bisher wichtigsten Phase in der industriellen analytischen Chemie.

Schon in früheren Beiträgen zur «Columna Analytica» wurde auf Tatsachen hingewiesen, an die hier nochmals erinnert sei: Mit den modernen Instrumentalmethoden wurden die Analysenzeiten in den letzten drei Jahrzehnten systematisch verkürzt, und in der zweiten Hälfte der 1980er Jahre konnte nun der wichtige Zeitbereich zwischen Minuten und Sekunden erschlossen werden. Fig. 1 zeigt dies schematisch anhand der Entwicklungen in Chromatographie und Flow Injection Analysis (FIA).

Durch die moderne Instrumentalanalytik ist eine fast augenblickliche Analyse möglich geworden, und die Zielsetzungen

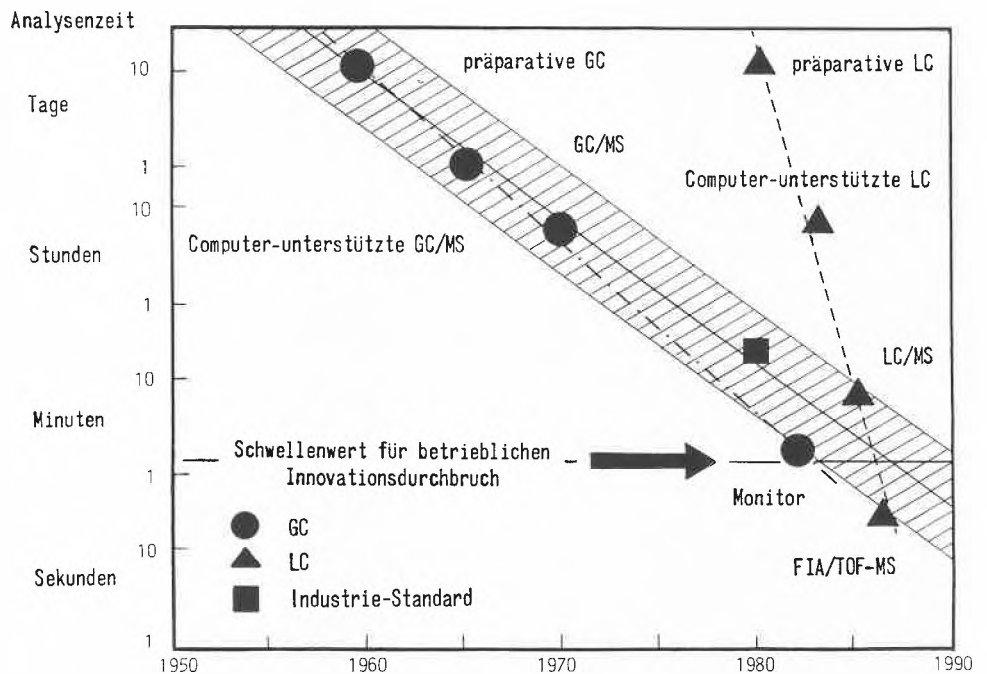


Fig. 1. Verkürzung der Analysenzeit, demonstriert am Beispiel der Chromatographie (GC, LC) und «Flow Injection Analysis» (FIA).

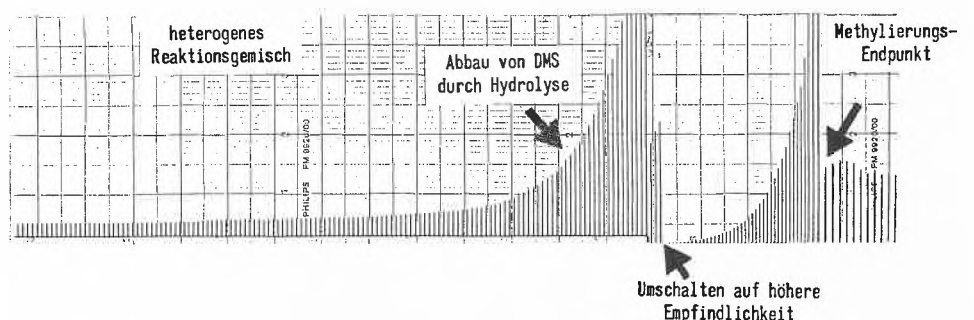


Fig. 2. «In Process Control», demonstriert an der Endpunktsbestimmung einer Methylierung mit Dimethylsulfat (DMS).

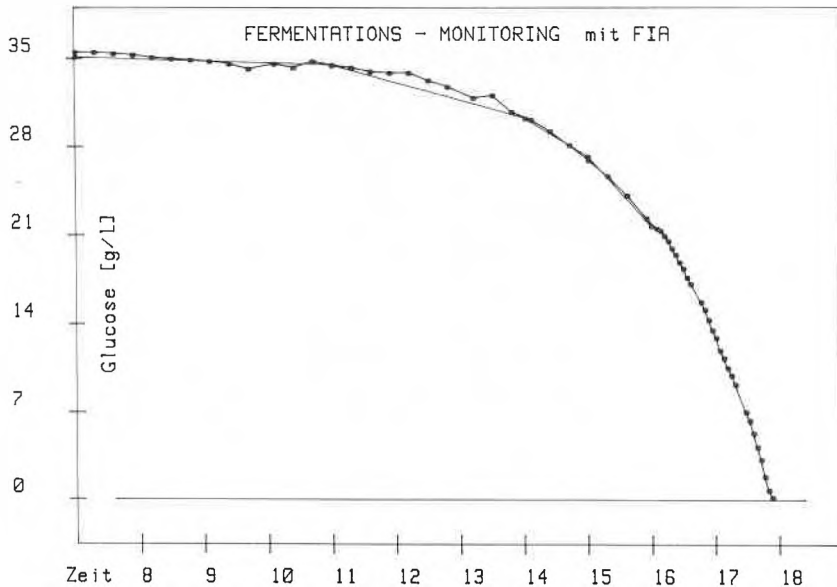


Fig. 3. Fermentationsüberwachung mit einem FIA-Monitor.

Zukunft immer mehr die auf einem tieferen technischen Niveau liegende und umständlichere Qualitätskontrolle am Endprodukt ablösen.

Bisher war für die Mess- und Regeltechnik bei der Signalübertragung einzig und allein die elektrische Leitung von Bedeutung. Heute spielen die *Lichtleiter* und *andere Energieträger*, aber auch die *fließenden Stoffsysteme* in der Analytik zunehmend wichtigere Rollen. Sie helfen – wie am Beispiel der zuvor erwähnten Methylierung (Fig. 2) dargelegt – mit, die analytische Untersuchung aus dem Speziallaboratorium in den Betrieb, an den Ort des Geschehens zu verlagern. Dadurch gewinnt die moderne Analytik an Aktualität, und sie besticht mit ihrer Einfachheit.

Heute kann man Instrumentalmethoden kombinieren; die daraus hervorgehenden *Kopplungstechniken* sind zwar wesentlich leistungsfähiger, billiger und schneller als die traditionellen analytischen Methoden, jedoch keineswegs die Endlösung, sondern bloss die Vorstufe zur Sensortechnologie. Nachdem die mit Gaschromatographie (GC) gekoppelte Massenspektrometrie (MS) die Szene der fortgeschrittenen analytischen Instrumentalmethoden während rund 20 Jahren beherrschte, folgen ihr nun die mit Massenspektrometrie gekoppelte Flüssigchromatographie (LC/MS) und verschiedene andere zu Detektoren vereinfachte Instrumentalmethoden, zum Beispiel die für die GC geeigneten Fourier-Transform-Infrarot- (FT-IR) und massenspezifischen Detektoren. Sie alle haben erst kürzlich Anwendungsreife erlangt und das Arsenal des Analytikers bereichert.

Es gibt heute keine industrielle Aktivität, die nicht in entscheidender Weise mit der analytischen Prüfung verknüpft wäre. Ohne die auf analytische Überwachung gestützte betriebliche *Sicherheit*, die auf «Man Monitoring» beruhende *Arbeitshygiene*, die *Emissionskontrolle* und die durch Prozessmesstechnik ermöglichte *Prozess-*

Steuerung wäre eine industrielle chemische Tätigkeit kaum mehr möglich. Deshalb sind die Ansprüche an die heutige industrielle Analytik hoch, und es sind Bedürfnisse entstanden, die für die weitere Entwicklung der Analytik eine wahre Herausforderung darstellen.

Veränderungen, wie sie die Analytik in den letzten drei Jahrzehnten erfahren hat, bringen wissenschaftliche, technische und wirtschaftliche Konsequenzen mit sich. Diese komplexen Vorgänge werden nicht überall und sofort als Anreiz zur Innovation empfunden.

Einerseits zieht man es oft vor, sich nach der Decke zu strecken, und läuft so Gefahr, den Anschluss an die Dynamik zu verlieren. Der Aufwand für immer neue und auch teure instrumentelle Investitionen wird als vielleicht notwendiges, gewiss aber lästiges Übel angesehen.

Andererseits kann man jedoch die moderne Analytik in der Industrie unter echt wirtschaftlichen Prinzipien laufen lassen und ihr *unternehmerische Ziele* zuweisen, wobei natürlich die Voraussetzungen dafür geschaffen werden müssen. Es ist heute doch so, dass Produkteinnovation alleine nicht mehr eine erfolgreiche chemische Industrie ausmacht. Andere Faktoren wie die Qualitätssteuerung, die Sicherheitsgarantie, die Umweltbelastung und vieles mehr müssen berücksichtigt werden. Zum Verständnis von chemischen Verfahren und deren aktiver Lenkung bedarf es bereits bei deren Entwicklung der systematischen analytischen Untersuchung. Die Instrumentalanalytik braucht um so weniger in die Produktionsüberwachung integriert zu werden, je mehr sie bereits bei der Verfahrensentwicklung dazu benutzt wird, die Zahl der für die Prozesskontrolle relevanten chemischen Parameter zu reduzieren.

Eine optimierte Analytik lässt sich in beträchtliche Wertschöpfung ummünzen und kann öffentlichen Goodwill sowie bei Mitarbeitern eines Unternehmens Motiva-

tion erzeugen. Wenn heute des öftern von einer «sanften Chemie» gesprochen, ja eine solche sogar ultimativ verlangt wird, so kann damit erstlich nicht eine von den Sternen hergeholt Technologie gemeint sein, sondern wohl etwas Handfestes: verbesserte Verfahren, die aufgrund genauerer Kenntnis besser beherrscht werden können, so dass es mit ihnen gelingt, auf rationellere Weise qualitativ höherwertige Produkte herzustellen bei gleichzeitiger Steigerung der Betriebssicherheit und Verminderung der Umweltbelastung.

In der chemischen Industrie sind seit jeher technische Fortschritte, aber auch der wirtschaftliche Erfolg mit sicherheitstechnischen Errungenschaften verbunden. In den Anfängen standen die feuergefährlichen und explosiven Substanzen im Vordergrund der Sicherheitsüberlegungen. Will man diese Gefahren unter Kontrolle halten, so braucht man dazu eine Analytentechnik, die im Prozentbereich operiert. Solche Anforderungen bereiten schon seit Jahrzehnten keine analytischen Probleme mehr. Für den sicheren Umgang mit giftigen Substanzen muss die Nachweisgrenze schon im ppm-Bereich (10^{-6} g/g) liegen. Diesen Stand der Technik erreichte die industrielle Analytik vor rund 20 Jahren. Die Einhaltung von MAK-Werten (maximale Arbeitsplatzkonzentration) wird in vielen Fällen automatisch überwacht. Heute kommt es auch darauf an, eine Gefährdung durch mutagene Substanzen auszuschliessen. In der Sprache des Analytikers bedeutet dies die routinemässige Erschliessung des ppb- (10^{-9} g/g) und ppt-Bereichs (10^{-12} g/g), was in der Tat nun eine der Aufgaben der Entwicklungsanalytik geworden ist. Es geht aber nicht nur darum, dieses Ziel an sich zu erreichen, vielmehr sollte auch eine darauf ausgerichtete Überwachungstechnik geschaffen werden.

Das mit der sicheren Handhabung gefährlicher Substanzen verbundene Problem ist vielschichtig: Zum einen gilt es, mit analytischer Unterstützung eine sichere Produktionstechnologie zu entwickeln; zum anderen ist es notwendig, eine eventuelle Störung in der Produktionsanlage frühzeitig zu erkennen, wofür ein *automatisches Überwachungssystem* mit einer wesentlich tieferen Nachweisgrenze aufgebaut wird.

Die Dynamik der Instrumentalanalytik wirkt sich in vielen Synergieeffekten vorteilhaft aus. Sie kann auch zur *Mitarbeitermotivation* beitragen, indem sie die analytisch Tätigen ständig herausfordert, für ihre Alltagsprobleme durch Weiterbildung und Kreativität bessere Lösungen zu finden. Der Analytik wächst so eine Bedeutung zu, die sie über ihre ursprüngliche Aufgabe hinaus zu einer zentralen, unternehmerischen Tätigkeit macht. Ceterum censeo, dass dies von den schweizerischen Hochschulen bei der Heranbildung unserer zukünftigen Chemiker und Chemieingenieure noch nicht genügend beachtet wird.

H. Michael Widmer

Digitale Erfassung und Auswertung elektrochemischer Transienten mittels A/D-Wandlung und Z80-Mikrocomputer**

Lorenz Walder*, Stefan Abrecht und Kurt von Escher

Abstract: A Z80-microcomputer (Amstrad CPC 6128) and a multiplexed, 50 kHz, 8-bit A/D-converter interfaced with a potentiostat (PAR 173) and a programmer (PAR 175) are used for cyclic voltammetry in the range of 0.02 to 200 V/s. Software has been developed for filtering, averaging and interpolating, printing and storing cyclic voltammograms on disc. Software assists further the determination of peak potential, faradaic peak current, and charge. The program offers linear regression analysis of these parameters as a function of the experimental conditions (e.g. scan rate, concentration, temperature) from up to 10 stored cyclic voltammograms. Fast mechanistic classification of the electrode reaction is possible.

Neue elektronische Techniken, die auf der dynamischen Strommessung beruhen, ermöglichen nicht nur thermodynamische Untersuchungen, sondern auch das Studium schneller heterogener und homogener Prozesse. Neben der Geschwindigkeit des Elektronendurchtritts kann auch die Kinetik vor- oder nachgelagerter, in einer Reaktionsschicht ablaufender Prozesse im «Zeitfenster» von 50 bis 10^{-5} s untersucht werden. Im Prinzip sind alle Reaktionen messtechnisch zugänglich, die sich eng an einen heterogenen Elektronentransfer an koppeln lassen. Dazu gehören unter anderem irreversible Umwandlungen von reaktiven, an der Elektrode erzeugten Zwischenprodukten, Dissoziationen, Konformationsänderungen oder katalytische Reaktionen. Die kinetische und thermodynamische Information wird aus den entsprechenden Transienten (Strom-Spannung (Cyclovoltammetrie), Strom-Zeit (Chronoamperometrie), Ladung-Zeit (Chronocoulometrie)) gelesen (Fig. 1).

Die Cyclovoltammetrie erweist sich immer mehr als Allroundmethode, die qualitativ und quantitativ auswertbare Informationen liefert (kinetisches Fenster $1-10^{-5}$ s). Ihre Popularität wurzelt in theoretischen Arbeiten, in denen diagnostische Kriterien für die verschiedensten Fälle von chemischen Reaktionen beschrieben werden, die einem reversiblen oder irreversiblen Elektronendurchtritt angekoppelt sind^[1]. Sie wird deshalb immer häufiger für

mechanistische Untersuchungen auf dem Gebiet der organischen und metallorganischen Chemie benutzt. Allerdings bietet je nach Problemstellung (Elektronentransferkinetik, homogene Kinetik, Zeitfenster) die eine oder andere Technik Vorteile. Es entscheidet sich aber während der Messung – wenn nicht erst Stunden später bei der Auswertung – ob die beobachteten Transienten interpretierbar sind und ob sie kinetische Information enthalten, d.h. eventuell auch, ob die Wahl des Zeitfensters und der Technik richtig war. Um effizient arbeiten zu können, sind deshalb nach unseren Erfahrungen folgende experimentelle Voraussetzungen wichtig:

- Die verschiedenen Techniken sollten ohne langwierige Umbauten jederzeit verfügbar sein. Das innerhalb einer Messtechnik theoretisch zugängliche kinetische Fenster muss dem Experimentator offenstehen, und er muss darin rasch den Ausschnitt wechseln können.
- Transienten in Rohdatenform sollten zusammen mit den experimentellen Bedingungen und der Auswertung abgespeichert und ausgedruckt werden können.
- Mathematische Umformung der Transienten (Filterung, Addition, Subtraktion, Integration, Akkumulation und Mittelung) sollte möglich sein. Einzelne Transienten müssen rasch ausgewertet werden können. Der Einfluss von experimentellen Variablen auf eine Serie von Transienten muss rasch erfasst werden können.

Solche Flexibilität kann nur von computer-unterstützten elektrochemischen Geräten erwartet werden.

Seit Mitte der sechziger Jahre sind mannigfaltige Anwendungen des Computers in

der Elektrochemie bekannt geworden^[2]. Geordnet nach den obigen Kriterien umfassen sie:

- Kontrolle der elektrochemischen Apparaturen und des Anregungssignals.
- Messwerteerfassung und -speicherung.
- Messwerttransformation und -analyse.
- Interpretation.

Während A und B Hard- und Software-Probleme betreffen, sind die Aufgaben C und D alleine mittels entsprechender Programmier-techniken lösbar. Die meisten Veröffentlichungen beschreiben Kombinationen von A, B und C. Moderne elektrochemische Apparaturen der mittleren Preisklasse lassen sich zum Teil mit einem Computer koppeln und erfüllen dann A und B, vielleicht auch C^[3]. Allerdings enttäuscht meist die maximale Datenerfassungsrate.

Im Zeitalter der KI-Programmier-techniken erscheinen nun auch isolierte Programme zu D, der mechanistischen Interpretation von Strom-Spannungstransienten^[4]. Es ist anzunehmen, dass demnächst «on line»-Kombinationen $A \rightarrow B \rightarrow C \rightarrow D$ zur Verfügung stehen sowie Expertensysteme oder Forschungsroboter mit Rückkopplung von D nach A: $A \rightarrow B \rightarrow C \rightarrow D$ erhältlich sein werden.

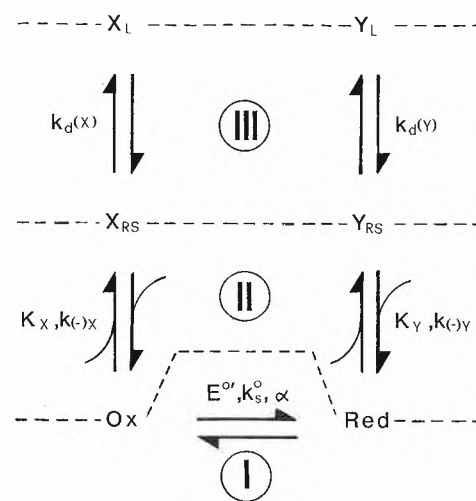


Fig. 1. Elektronendurchtritt, homogene Prozesse und Diffusion – ein konsekutives Reaktionssystem: (I) Elektrodenprozess, (II) Reaktionsschicht, (III) Diffusionsschicht. Eine Potentialfunktion verändert das Konzentrationsverhältnis $[Ox]/[Red]$ an der Elektrode. Information über homogene Kinetik oder den Elektrodenprozess wird aus dem Strom- oder Ladungstransienten gelesen. Dessen Abweichung vom diffusionskontrollierten Verhalten wird als kinetische Störung interpretiert. Sie beruht auf der Konkurrenz zwischen dem Flux einer Spezies durch die wachsende Diffusionsschicht (III) und der (elektro)chemischen Kinetik in (I) oder (II). Das «Zeitfenster» ist über die Potentialfunktion (CV) oder die Strom-[Ladungs]messzeiten (CV[CQ]) einstellbar. Ist der Transient diffusionskontrolliert, so sind thermodynamische Aussagen möglich.

* Korrespondenz: Dr. L. Walder
Institut für Organische Chemie
Universität Bern
Freiestrasse 3, CH-3012 Bern

** Diese Arbeit wurde teilweise vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung unterstützt.

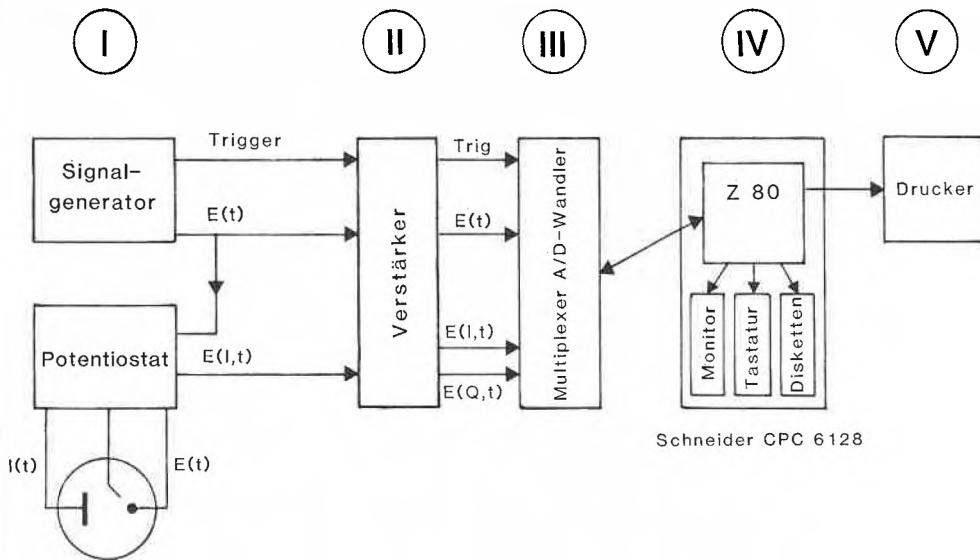


Fig. 2. Hardware-Konfiguration: (I) Elektrochemische Apparatur, bestehend aus Potentiostat (PAR 173/179) und Signalgenerator (PAR 175); (II) zweikanaliger Verstärker (ein Kanal mit Integrator-Option) und Triggeranpassung (vgl. Fig. 3); (III) achtkanaliger A/D-Wandler^[7], drei Kanäle belegt mit Triggersignal, Spannungssignal und Stromsignal (integriertem Stromsignal); (IV) Homecomputer Schneider CPC 6128; (V) Drucker.

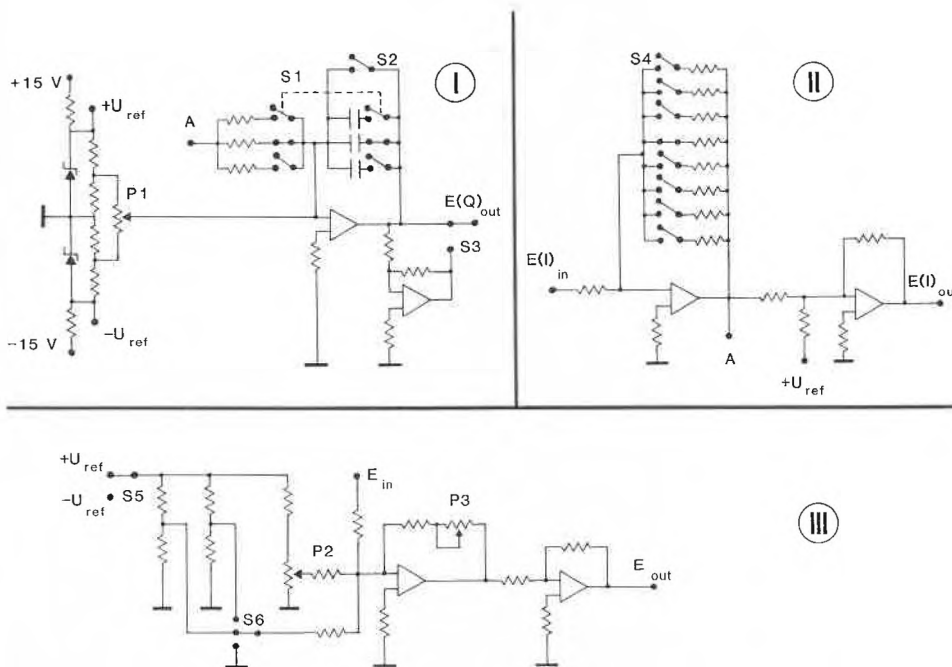


Fig. 3. Schaltschema des Verstärkers: Um die 8-Bit-Auflösung des A/D-Wandlers möglichst gut zu nutzen, werden die Spannungen (E_{in} , $E(I)_{in}$) an den unipolaren Spannungseingang des A/D-Wandlers ($0 V = 0$, $5 V = 255$) angepasst. – (I) Referenzspannung und Integrator: mit einer Integratorstufe, drei Zeitkonstanten (S1), Entladen der Kapazitäten (S2), Nullstromkorrektur (P1) und Inverter für kathodische und anodische Integration (S3). – (II) Anpassung der stromanalogen, bipolaren Spannung ($E(I) = \pm 0.6 V$ bis $\pm 5 V$). 1. Stufe: Verstärker mit acht Stellungen (S4). 2. Stufe: Summierer ($0 V$ am Eingang $\rightarrow 2.5 V$ am Ausgang). S4-Stellung wird vom Computer berechnet. – (III) Anpassung der bipolaren Dreiecksspannung (E) = ± 0.2 bis $\pm 5 V$. 1. Stufe (Summierer-Verstärker): die negative Maximalspannung kommt am Ausgang auf $0 V$; 0 , ± 1 , $\pm 2 V$ werden an S5 und S6, der mV-Bereich wird an P2 zugeschaltet; der Verstärkungsfaktor wird kontinuierlich mit P3 festgelegt. Die Stellungen von S5, S6, P2 und P3 werden vom Programm berechnet. Die 2. Stufe (Inverter) liefert die richtige Polarität des Signals. Das Triggersignal wird ebenfalls im Verstärker verarbeitet und liefert mit seiner Flanke einen Potentialsprung von 0 auf $5 V$ (nicht dargestellt im Schema). Alle Operationsverstärker sind vom Typ 3140, die Zenerdioden vom Typ IN823. Trimpotentiometer wurden im Schema weggelassen.

Als kostengünstige Zwischenlösung bietet sich die Möglichkeit an, qualitativ gute, analoge Potentiostaten und Spannungsdreiecksgeneratoren durch Digitalisierung der Datenerfassung und -auswertung auszubauen. Die hier vorgestellte und in unserem Laboratorium seit einem Jahr mit Erfolg eingesetzte Konstellation in Kurzform^[5]:

- Hardware ausgelegt für Chronoamperometrie, Chronocoulometrie und Cyclovoltammetrie, bestehend aus Verstärker/Integrator, A/D-Wandler und Homecomputer Schneider CPC 6128 (finanzieller Aufwand für Bauteile und Computer ca. sFr. 1500.–), kombiniert mit einem analogen Messplatz (PAR 173/175);
- Software für Cyclovoltammetrie im Bereich von 0.02 bis $200 V/s$;
- Software zur Interpretation von Cyclovoltammogrammen.

Die Datenerfassung, Hard- und Software

In der Theorie zur Cyclovoltammetrie wird eine möglichst lineare Potentialrampe für Potentialvorschubgeschwindigkeiten von 0.02 bis $1000 V/s$ vorausgesetzt^[6]. Der analoge Signalgenerator PAR 175 erfüllt diese Anforderung durchaus. Ähnlich dem Betrieb mit X/Y-Schreiber oder Oszilloskop, wird gemäss Fig. 2 sowohl das Strom- als auch das Spannungssignal A/D-gewandelt, wobei ein vom Signalgenerator stammendes Triggersignal die Wandlung startet.

Cyclovoltammogramme werden üblicherweise auf X/Y-Schreibern in einer Grösse von $10 \times 10 cm$ bei einer Strichdicke von $0.5 mm$ aufgenommen. Strom und Spannung werden so mit ca. 0.5% Auflösung erfasst. Die digitale 8-Bit-Auflösung des Strom- und Spannungsbereichs ergibt bei voller Ausnutzung der Dynamik je eine Auflösung von $100/255 = 0.39\%$. Um diese möglichst gut zu nutzen, werden die bipolaren Eingangssignale in einem Verstärker an die unipolaren Eingänge des A/D-Wandlers angepasst (Fig. 3).

Der Graphikmodus des Schneider CPC arbeitet mit einer Auflösung von 640×200 Punkten. Für die Darstellung eines Cyclovoltammogramms auf dem Bildschirm und als Hardcopy werden davon 510×120 Punkte verwendet, entsprechend einer graphischen Auflösung von 0.2% für die Potential- und 0.8% für die Stromachse. Die A/D-Wandlung und die graphische Darstellung haben also ungefähr die gleiche Auflösung und sind von ähnlicher Qualität wie die Darstellung auf einem analogen X/Y-Schreiber.

Das im Schneider CPC verwendete «Locomotive-BASIC» erfasst vom A/D-Wandler in minimal $7 ms$ ein Strom-Spannungspaar, welches sich mit geringem zeitlichem Mehraufwand auch noch graphisch darstellen lässt. Besser ist die Situation für ein in Z80-Maschinensprache geschriebenes Datenerfassungsprogramm, das die Daten in Form von 8-Bit-Worten vom A/

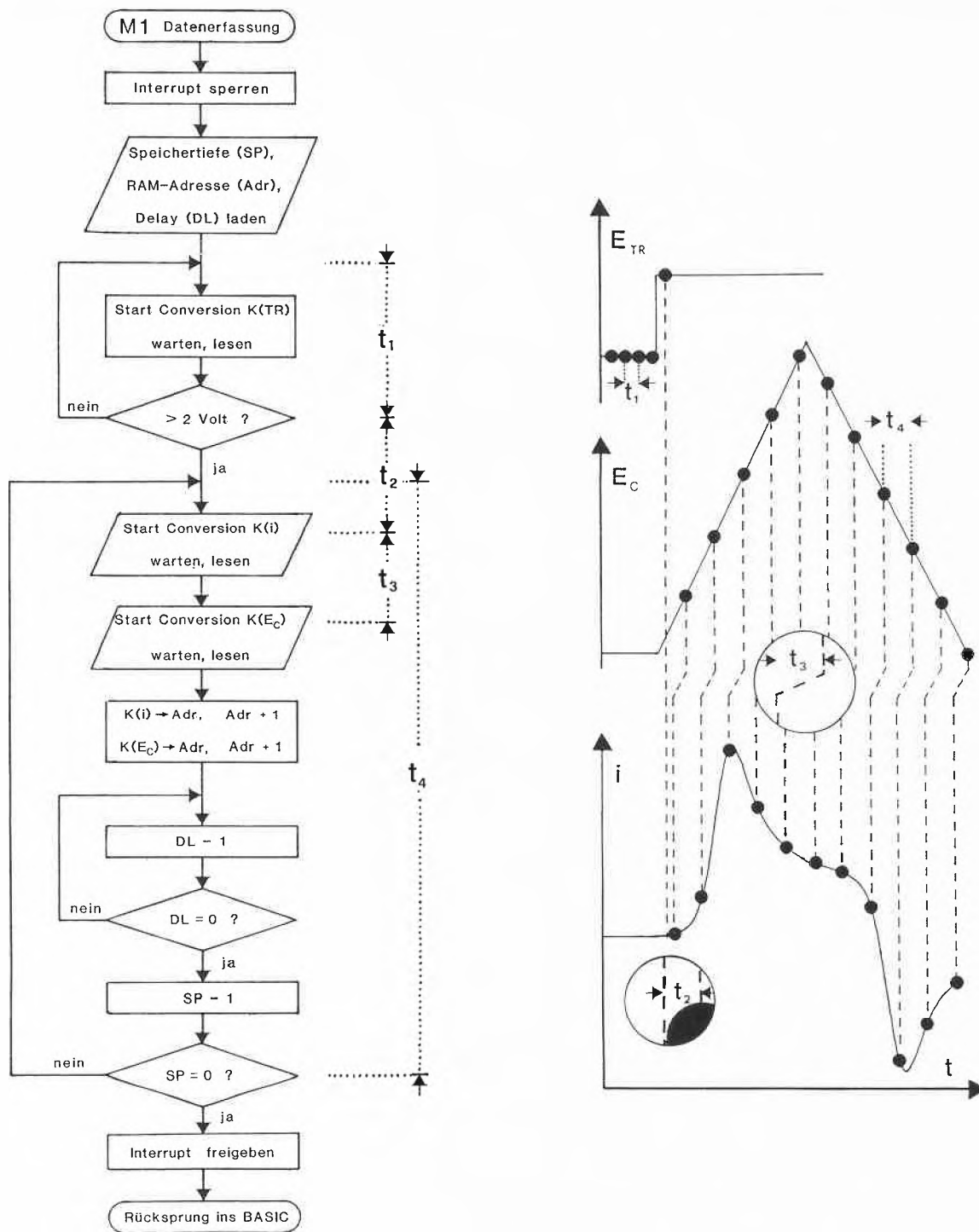


Fig. 4. Ablauf der Datenerfassung: Trigger- und Datenerfassungsprogramm wurden mit DEV PAC von HiSoft entwickelt und assembliert. – Triggererfassung: Das Triggersignal wird alle 30 μ s (t_1) eingelesen und mit dem Schwellenwert 2.0 V verglichen. Wird er überschritten, so springt das Programm zur Datenerfassung. Der erste Stromwert wird 19 μ s nach Erkennen der Triggerbedingung gelesen (t_2). – Datenerfassung: Das Stromsignal und 35 μ s später (= t_3) das Spannungssignal werden kontinuierlich erfasst und im RAM abgelegt. Eine der Vorschubgeschwindigkeit angepasste Warteschleife bewirkt zwischen den Wertepaaren eine Verzögerung von 113 μ s bis 250 ms (= t_4). Nach Erfassung von 1000 Wertepaaren wird ins BASIC-Programm zurückgesprungen.

D-Wandler übernimmt und sie im RAM des CPC ablegt. Mit dem von Schüssler^[7] beschriebenen A/D-Wandler benötigt das Programm M1 113 μ s für ein Wertepaar (Fig. 4). Für ein mit 200 V/s aufgenommenes Cyclovoltammogramm resultieren bei einem Potentialhub von 1 V noch 88 Wertepaare. Durch den Multiplexerbetrieb entsteht zwischen der Wandlung von Strom und Spannung eine Zeitdifferenz von 35 μ s, die bei 500 V/s eine Verschie-

bung der Potentialwerte gegenüber den Stromwerten von 17 mV, bei 100 V/s noch 3.4 mV bewirkt. In Fig. 4 werden das Assembler-Programm und seine physikalischen Auswirkungen im Detail erklärt.

Die Wandlung beider Signale gewährleistet beste Koinzidenz der Strom-Spannungswertepaare und erfordert nur eine approximative Eichung der gesamten Messdauer durch die Software. Komplizierte Potentialrampen (Anfangspotential

und/oder Endpotential nicht identisch mit maximalem und/oder minimalem Potential) können softwaremässig einfach behandelt werden. Das zweikanalige Datenerfassungsprinzip lässt sich zudem auch für Chronoamperometrie oder Chronocoulometrie verwenden, wobei die Potentialsprünge zur Zeiteichung dienen können. Nachteilig wirkt es sich allerdings auf die maximale Datenerfassungsgeschwindigkeit aus.

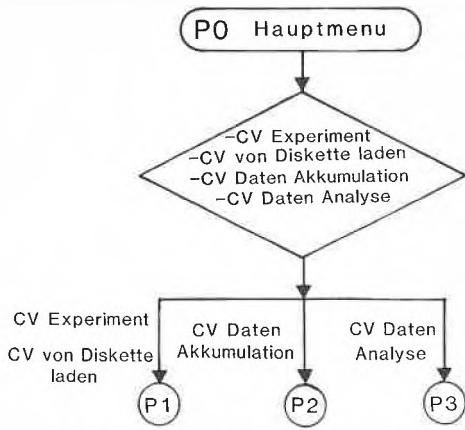


Fig. 5. Hauptmenu P0: Hier entscheidet sich der Operator für 1. ein neues Cyclovoltammetrie-Experiment, 2. ein auf Diskette gespeichertes CV zu laden, 3. auf Diskette gespeicherte CV zu mitteln oder 4. für eine Datenanalyse von gespeicherten CV. Die entsprechenden Programme (P1, P2 oder P3) werden automatisch geladen.

Computer-unterstütztes Messen und Auswerten eines Cyclovoltammogramms

Das Maschinenprogramm zur Datenerfassung haben wir in eine anwenderfreundliche Umgebung eingebunden. Zu Beginn

der Arbeit muss sich der Experimentator im Hauptmenu entscheiden, ob er ein neues Cyclovoltammogramm (CV) messen (P1), ein gespeichertes auswerten (P2), mehrere gespeicherte mitteln (P2) oder mehrere gespeicherte analysieren will (P3) (vgl. Fig. 5).

Falls er sich für ein neues CV entscheidet, so kann er – muss aber nicht – die in Tabelle 1 mit V(c) bezeichneten «chemischen Variablen» festlegen. Sie bilden einerseits einen Teil der Dokumentation eines CV, andererseits kann das Programm «CV Daten Analyse» später auf diese Variablen zurückgreifen (vide infra).

Die Definition des Spannungsbereichs und der Potentialvorschubgeschwindigkeit geschieht im nächsten Programmschritt. Selbstverständlich müssen diese Angaben mit den manuell auszuführenden Einstellungen des Potentiostats und des Dreiecksgenerators übereinstimmen. Das Programm übernimmt die Berechnung der optimalen Verstärkereinstellungen. Es hat sich gezeigt, dass mit etwas Übung dieses Procedere nicht mehr Zeit in Anspruch nimmt als das traditionelle Arbeiten mit dem X/Y-Schreiber (zum detaillierten Ablauf des Programms P1 siehe Fig. 6).

Nach Auslösen der Triggerfunktion und vollständigem Ablauf der Potentialfunktion erscheint auf dem Bildschirm die gra-

phische Darstellung des CV (vgl. Fig. 7). Ist der Experimentator mit der gewählten Stromachse nicht zufrieden, so hat er die Möglichkeit, das Experiment mit einer vom Programm berechneten neuen Verstärkung zu wiederholen. (Die eingebaute softwaremäßige Verstärkung sollte nicht überfordert werden, ist sie doch mit einem Verlust an Auflösung verbunden.) Ist der Transient auswertungswürdig, d. h. sollen die Faradayschen Peakströme bestimmt werden oder wünscht der Operator eine Integration des Stroms, so kann über Cursorsteuerung eine Tangente an den kapazitiven Grundstrom gelegt und das Peakmaximum(-minimum) bestimmt werden. Das Programm übernimmt die Berechnung von Peakstrom, Peakpotential und eventuell integrierter Fläche (vgl. Fig. 7). Die computer-unterstützte Auswertung kann auch verschoben werden, indem das CV gespeichert und zu einem späteren Zeitpunkt direkt von der Diskette geladen wird. Die Auswertungsroutine ist bedeutend rascher als die übliche, manuelle Bestimmung von i_p oder Q mit Lineal oder Planimeter. Werden ausgewertete CV gespeichert oder gedruckt, so werden die Variablen V(c), V(e) und V(a) ebenfalls gespeichert bzw. gedruckt (Tabelle 1). Weitere Optionen sind dem Flussdiagramm zu entnehmen (Fig. 6).

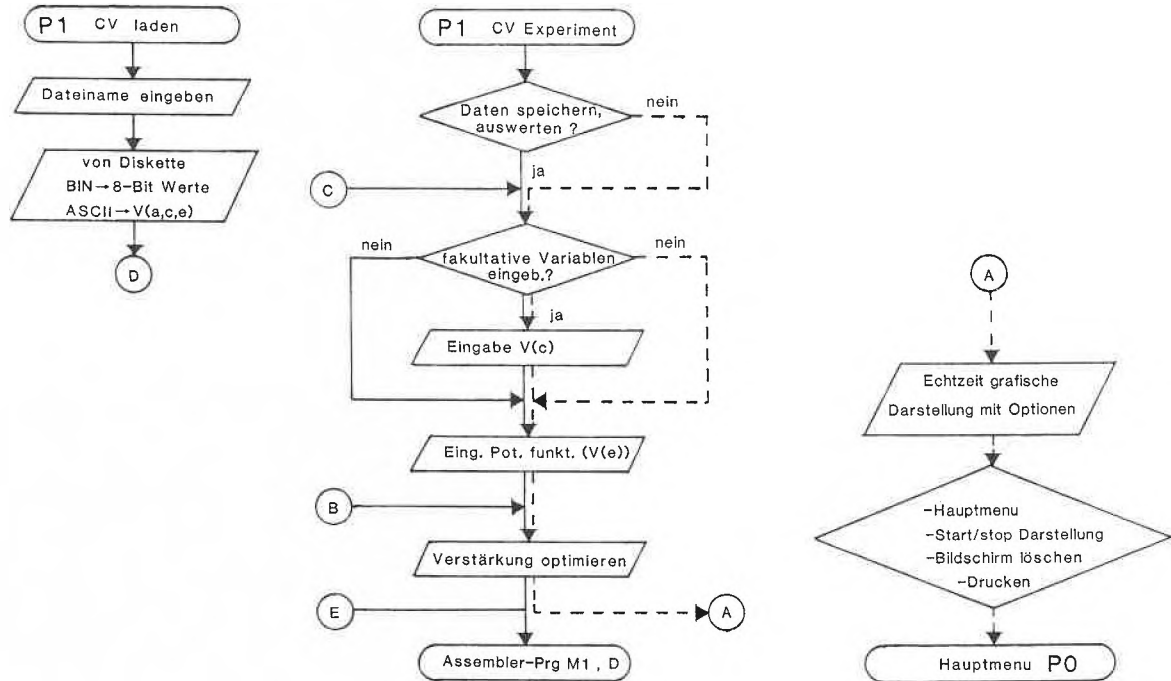
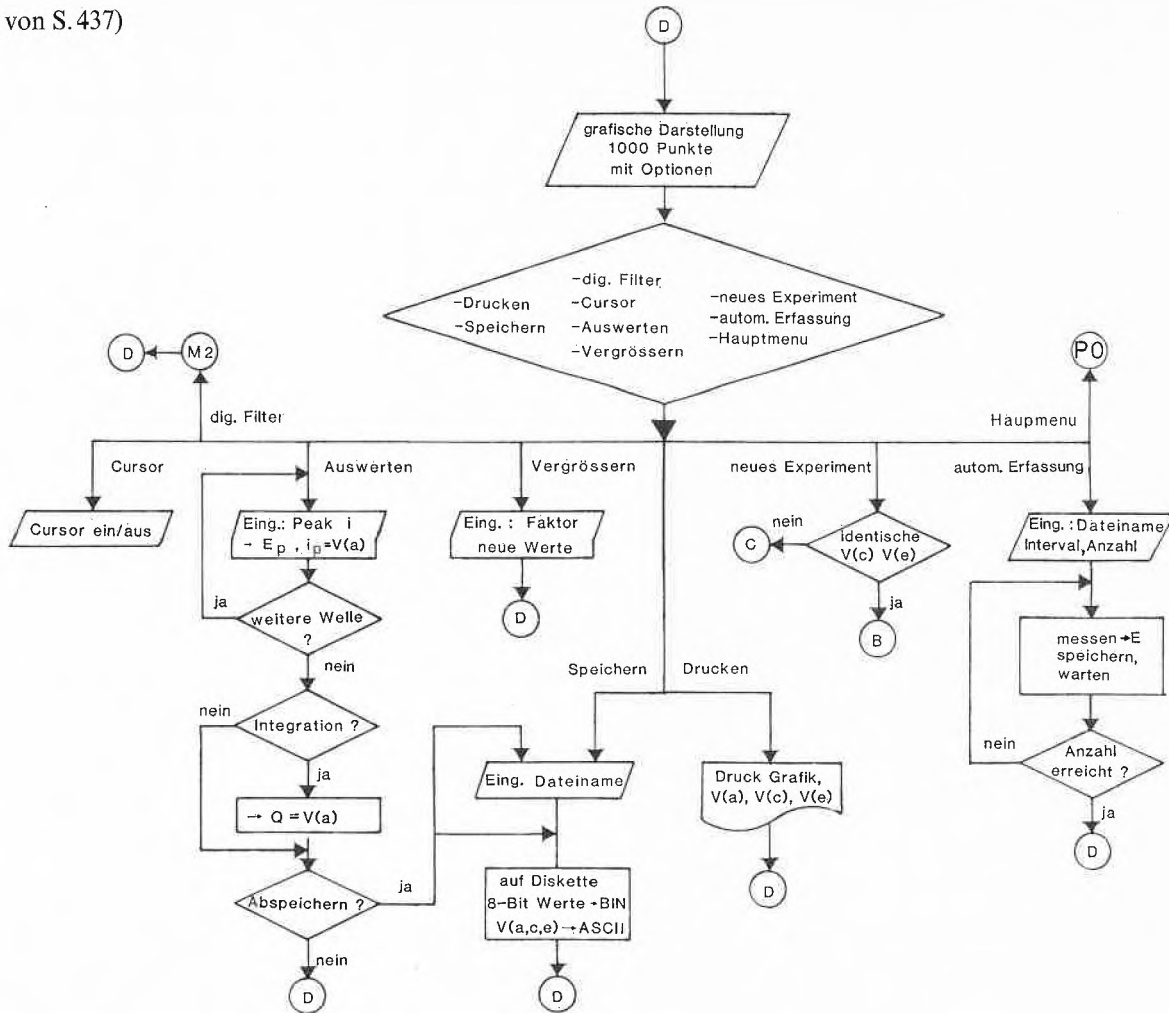


Fig. 6. Flussdiagramm P1: Die Option «CV Experiment» wird vom Hauptmenu aus gewählt. In «Daten speichern/auswerten» wird zwischen einer einfachen, in BASIC geschriebenen Erfassung (gestrichelte Linie) und der schnelleren Version in Z80-Maschinensprache (Programm M1; ausgezogene Linie) entschieden. Es folgen die fakultative Eingabe der Variablen V(c) sowie die obligatorische Angabe der Potentialfunktion V(e). Verstärkereinstellungen werden für den Spannungskanal aufgrund der Potentialfunktion berechnet, für den Stromkanal wird bei einer Erstmessung mit «default»-Werten gearbeitet, bei jeder weiteren Messung wird die Verstärkereinstellung aus den vorhandenen Messdaten und der Potentialvorschubgeschwindigkeit berechnet (optimiert). In der einfachen Version werden darauf die Wertepaare digitalisiert und sofort graphisch dargestellt (Verzweigung nach A). Die Darstellung der Messung kann gestoppt und wieder gestartet werden. Die Daten werden nur graphisch gespeichert. Der Bildschirminhalt kann gelöscht oder ausgedruckt werden. Rücksprung ins Hauptmenu ist jederzeit möglich. In der Version mit schneller Messwerterefassung erfolgt nach Aktivierung durch das Triggersignal das fortlaufende Einlesen von 1000 Messwerten ins RAM und anschließend deren graphische Darstellung. Der digitale Filter arbeitet nach dem Prinzip des gleitenden Durchschnitts und liefert ein geglättetes CV. Die Darstellung kann in Richtung der Stromachse vergrößert werden.

(Fortsetzung S. 438)

(Fortsetzung von S. 437)



Ein «Cursor» kann zugeschaltet werden, er liefert zu jedem Kurvenpunkt den Spannungs- und Stromwert. Eine Auswertungsroutine ermöglicht die rasche Bestimmung des Peakpotentials (E_p), des Faradayschen Peakstroms (i_p) und – falls erwünscht – der Faradayschen Ladung (Q). Die Messung lässt sich auf Diskette speichern. Dabei werden die Messwerte in einem Binärfile und die Variablen $V(a, c, e)$ in einer dazugehörigen ASCII-Datei abgelegt. Der Ausdruck des Experiments liefert die graphische Darstellung, sämtliche experimentelle Bedingungen sowie eventuelle Auswertungsergebnisse. Ein neues Experiment wird prinzipiell unter identischen (Rücksprung B) oder anderen experimentellen Bedingungen (Rücksprung C) durchgeführt. Die interne Uhr des Schneider CPC erlaubt die automatisierte Erfassung von CV mit einem bestimmten Zeitintervall. Die CV werden auf Diskette gespeichert, und Rücksprung erfolgt jeweils bei E. Die Routine hat sich zur Prüfung des Langzeitverhaltens von polymermodifizierten Elektroden bewährt. Rücksprung ins Hauptmenu ist jederzeit möglich.

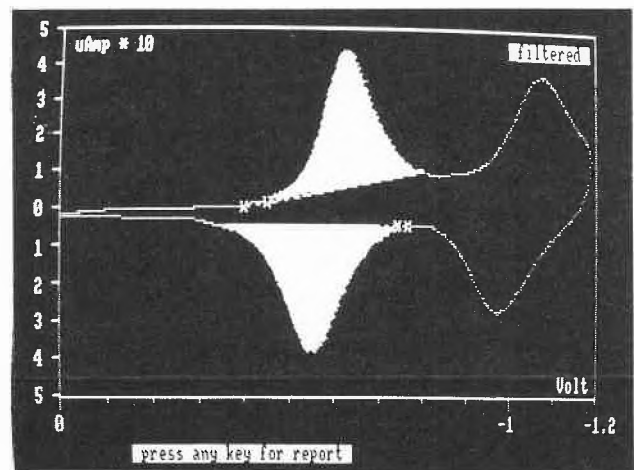
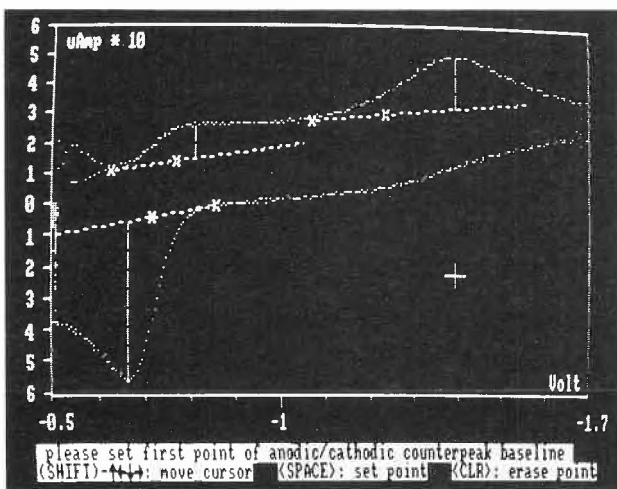


Fig. 7. Bildschirmgraphik – Bestimmung von i_p , E_p und Q : Mit cursorgesteuertem Fadenkreuz wird eine Tangente an den kapazitiven Grundstrom gelegt und das Peakmaximum (-minimum) bestimmt. In der Option «Integration» erscheint die integrierte Fläche hell auf dem Bildschirm. Korrekturmöglichkeiten sind eingebaut. Die resultierenden Werte $V(a)$ können angezeigt und gespeichert werden. – Links: Vitamin B_{12} (3×10^{-3} M) in DMSO/(TBA)BF₄ (0.1 M) an hängendem Hg-Tropfen, $v = 50$ V/s^[8]. Auswertung sämtlicher Wellen. Beim Start des CV leichtes Oszillieren wegen zu grosser IR-Kompensation. – Rechts: Polyvinylidendiäquidibromid-modifizierte glasartige Kohlenstoffelektrode^[9]. Integration der ersten anodischen und kathodischen Welle nach digitaler Filterung.

Messwerte komprimieren, interpolieren und mitteln

Die gemessenen Cyclovoltammogramme können unter Umständen ziemlich verwascht auf dem Bildschirm erscheinen.

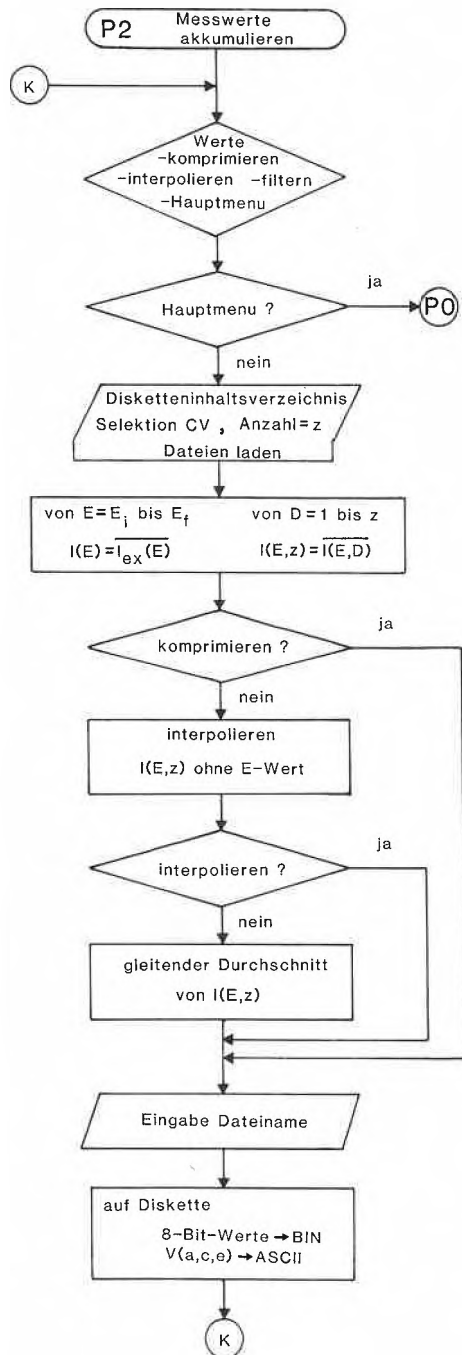


Fig. 8. Flussdiagramm P2: Das Programm arbeitet mit auf Diskette gespeicherten CV, die unter identischen Bedingungen erfasst wurden. Für die experimentellen Spannungs- (E_{ex}) und Stromwerte (I_{ex}) in 8-Bit-Form werden Matrizen mit je 510 Werten bereitgestellt. Benachbarte I_{ex} mit identischen E_{ex} werden gemittelt. Für nicht erfasste E_{ex} wird 0 in die Strommatrize addiert. Bei jedem weiteren CV werden die gemittelten Stromwerte in die Matrize addiert. Schliesslich wird jeder Stromwert durch die Anzahl Beiträge dividiert. Fehlende Stromwerte können durch Interpolieren ergänzt werden. Eventuelles Rauschen kann durch gleitende Durchschnittsbildung in der Strommatrize eliminiert werden.

Dies ist zum Teil auf eine fehlende Filterstufe (low-pass) vor der A/D-Wandlung zurückzuführen. Es wurde deshalb als Option ein digitales Filter im Programm P1 eingebaut, das in weniger als einer Sekunde ein CV glättet. Bei sehr hohen Potentialvorschubgeschwindigkeiten werden die CV dadurch aber etwas verzerrt. Das vom Hauptmenu auswählbare Programm «CV Daten Akkumulation» ermöglicht das Einlesen von einem oder mehreren gespeicherten, unter identischen Bedingungen aufgenommenen CV (Fig. 8). Diese werden dann «entwascht», indem jedem Potentialwert nur noch ein gemittelter Stromwert zugeordnet wird. Interpolation fehlender Strom- oder Spannungswerte ist ebenfalls möglich und insbesondere bei hohen Potentialvorschubgeschwindigkeiten ($v \geq 50$ V/s) wirksam. Die Auswirkungen des Programms «CV Daten Akkumulation» sind in Fig. 9 als Printerausdruck dargestellt.

Erkennen und Auswerten kinetischer und thermodynamischer Information in Cyclovoltammogrammen mit dem Programm «Datenanalyse»:

Im allgemeinen beschränkt sich die Auswertung von Cyclovoltammogrammen auf die in Tabelle 1 mit V(a) bezeichneten charakteristischen Daten. Sie werden im Programm als abhängige Variablen (V(a)) bezeichnet und sind die Antwort des elektrochemischen Systems auf eine bestimmte An-

Tabelle 1. Die Variablen.

V(e)
Anfangspotential
Endpotential
positives Maximalpotential
negatives Maximalpotential
Potentialvorschubgeschwindigkeit
V(a)
kathodischer Peakstrom
anodischer Peakstrom
kathodisches Peakpotential
anodisches Peakpotential
kathodische Peakladung
anodische Peakladung
V(c)
Redoxsystem
Konzentration Redoxsystem
homogenes Redoxsystem
Redox-derivierte Elektrode
Lösungsmittel
Elektrolyt
Konzentration Elektrolyt
Referenzelektrode
Additiv
Konzentration Additiv
Elektrodenoberfläche
Elektrodenmaterial
Temperatur
CV-Nr.
Datum/Zeit

regung. Diese Anregung wird einerseits durch rein elektrische (unabhängige) Variablen (V(e)), andererseits durch «chemische» Variablen (V(c)) beeinflusst. Die Variablen V(c) sind zum Teil frei wählbar, zum Teil handelt es sich um die interessie-

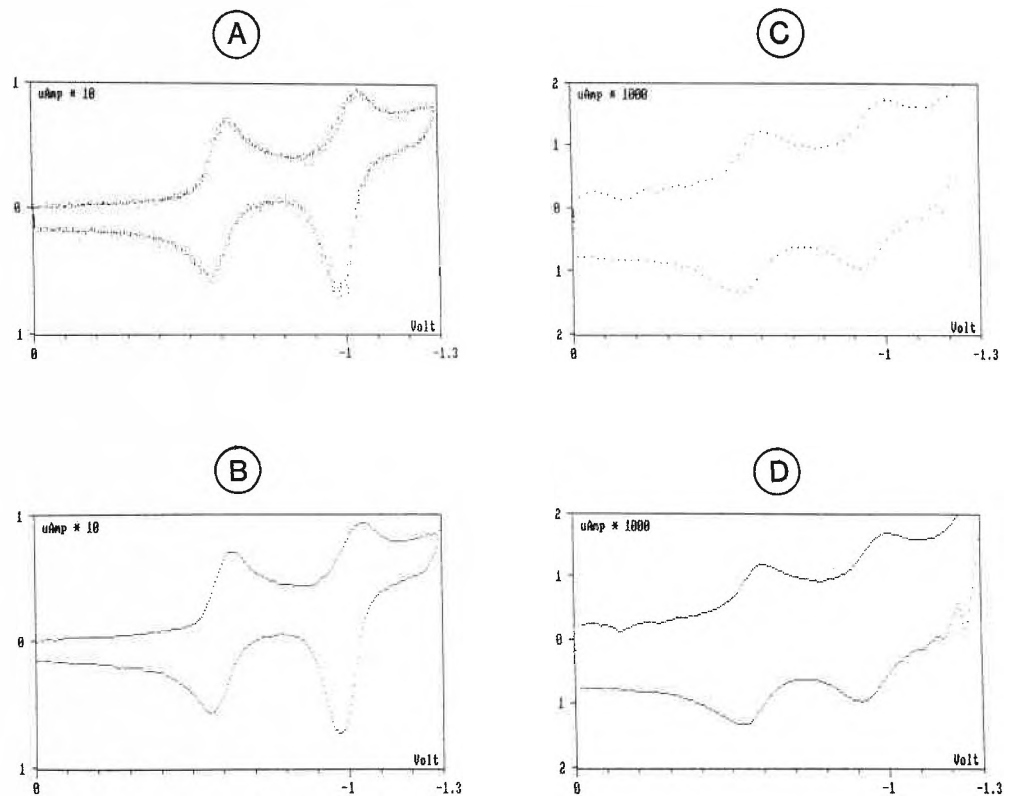


Fig. 9. Printerausdruck von Cyclovoltammogrammen. Diquatdibromid (5.8×10^{-4} M) in $H_2O/LiClO_4$ (0.1 M) an glasartiger Kohlenstoffelektrode versus KCl-gesättigte Kalomel-Referenzelektrode. Bei $v = 0.05$ V/s (A, B) und 200 V/s (C, D) als Rohdaten (A, C) und nach Filtern von gemittelten und interpolierten CV mit «CV-Datenakkumulation». Der Ausdruck der Variablen V(a, c, e) wurde weggelassen.

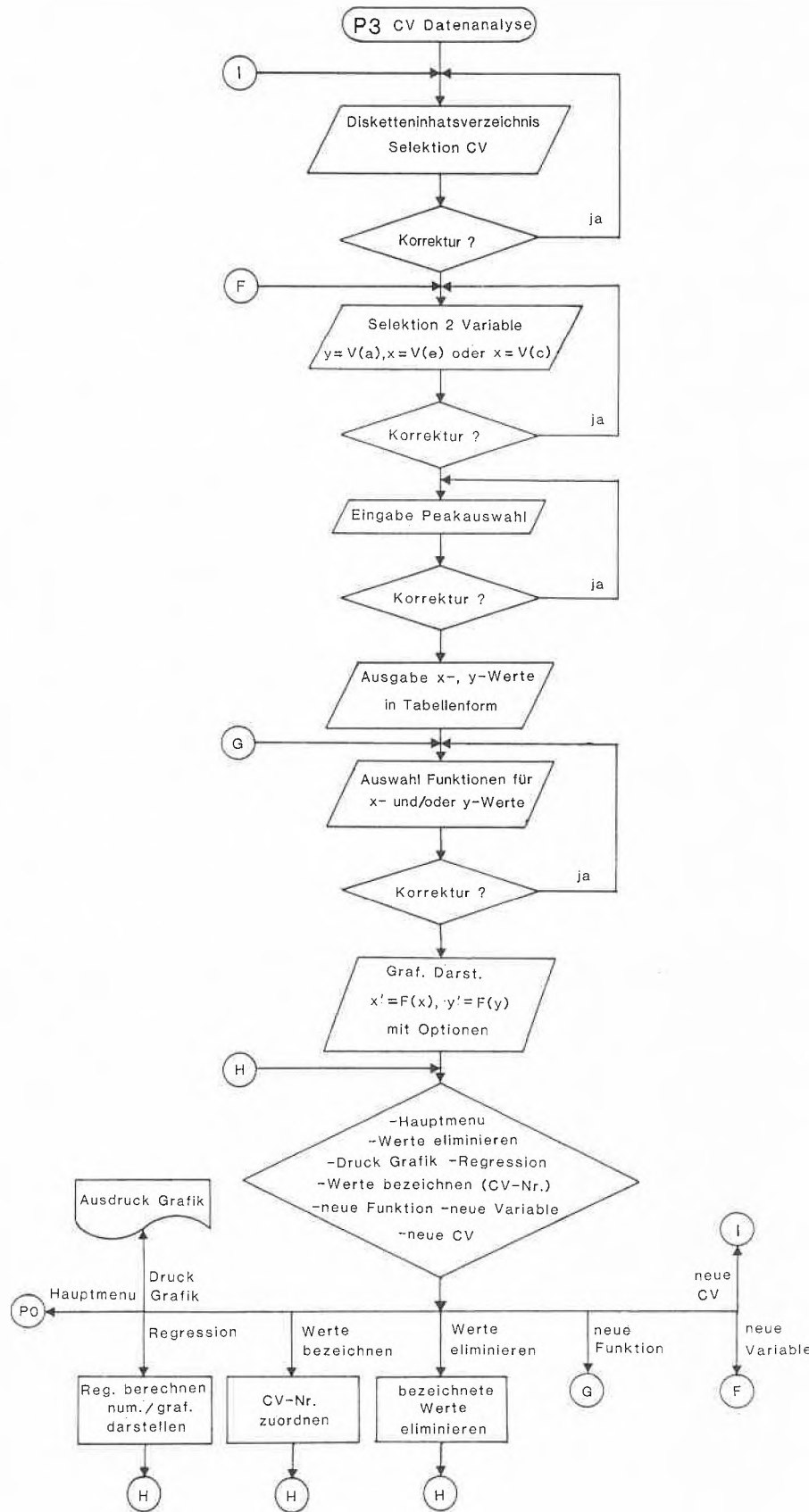


Fig. 10. Flussdiagramm P3: Das Programm wird direkt vom Hauptmenu aus geladen und ermöglicht das rasche Auffinden von experimentellen Abhängigkeiten der Parameter $V(a)$ von den Variablen $V(e)$ oder $V(c)$. Es arbeitet ausschliesslich mit ausgewerteten, auf Diskette gespeicherten CV. Nach Selektion der interessierenden CV (2 bis 10) erfolgt das Einlesen der Variablen $V(a)$, $V(b)$ und $V(c)$. Der Operator definiert die zwei auf Abhängigkeit zu untersuchenden Variablen und wählt dann innerhalb des CV eine kathodische oder anodische Welle aus. Danach werden die auf die x- oder y-Werte anzuwendenden Funktionen (linear, invers, Quadratwurzel, Quadrat, Logarithmus) ausgewählt. Es folgt die graphische Darstellung der transformierten Variablen x' gegen y' mit den Optionen: Graphikausdruck, Berechnung der linearen Regression (graphisch und numerisch: Steigung, Ordinatenabschnitt, Korrelationskoeffizient); Beschriftung der Graphikpunkte mit der CV-Nummer. Punkte können entfernt und wieder eingefügt werden. Es kann eine neue Funktion für die Variablen angewendet werden, es können andere Variablen auf gegenseitige Abhängigkeit überprüft werden oder neue CV eingelesen werden. Rücksprung ins Hauptmenu ist möglich.

renden unbekanntem Grössen. Modellvorstellungen beschreiben die theoretische Abhängigkeit der Variablen $V(a)$ von $V(e)$ und/oder $V(c)$. Die Modelle gehen von den drei gesonderten oder kombinierten Situationen aus (vgl. Fig. 1): Diffusionskontrolle, Elektronentransferkontrolle, Kontrolle durch chemische Reaktionen.

Beim analytisch-mechanistischen Vorgehen muss man zunächst klären, welche Modellvorstellung die experimentellen Befunde am besten beschreibt. Im allgemeinen ist dazu eine Serie von CV nötig, in der ein bestimmter Parameter verändert wird. Soll zum Beispiel untersucht werden, ob und in welchem Bereich der Potentialvorschubgeschwindigkeit Diffusionskontrolle und ein reversibler Elektronentransfer vorliegt, so wird die Abhängigkeit der Peakströme von der Quadratwurzel der Potentialvorschubgeschwindigkeit auf Linearität geprüft und die Verschiebung der Peakpotentiale mit dem Logarithmus der Potentialvorschubgeschwindigkeit bestimmt, denn es gelten die Gleichungen (1)–(4)^[10]:

Reversibler Elektronentransfer:

$$i_p = (2.69 \times 10^{-5}) n^{3/2} A D_o^{1/2} v^{1/2} C_o \quad (1)$$

$$i_p\text{-Verschiebung für 10faches } v: 0 \text{ (mV)} \quad (2)$$

Irreversibler Elektronentransfer:

$$i_p = (2.99 \times 10^5) n(\alpha n_a)^{1/2} A D_o^{1/2} v^{1/2} C_o \quad (3)$$

$$i_p\text{-Verschiebung für 10faches } v: 30/\alpha n_a \text{ (mV)} \quad (4)$$

(n: Anzahl Elektronen, A: Elektrodenoberfläche, D_o : Diffusionskoeffizient der oxidierten Spezies, v: Potentialvorschubgeschwindigkeit, C_o : Konzentration der oxidierten Spezies, α : Durchtrittsfaktor).

Das Programm «CV Daten Analyse» ermöglicht, aus maximal 10 CV je zwei Variablen $y_{(1-10)} = V(a)$ und $x_{(1-10)} = V(c)$ oder $V(e)$ auszuwählen (vgl. Fig. 10).

Eine Funktion $F(a' = \log a, a^2, a^{1/2}, = 1/a)$ kann mit den Werten $x_{(1-10)}$ und/oder $y_{(1-10)}$ ausgeführt werden. Mittels linearer Regression wird dann geprüft, ob die Wertepaare $x' - y'$ in linearer Abhängigkeit zueinander stehen^[11]. Ist das zutreffende Modell gefunden, so lassen sich aus Steigung und Ordinatenabschnitt der Regressionsgeraden elektrochemische Variablen bestimmen. Die gleichzeitige graphi-

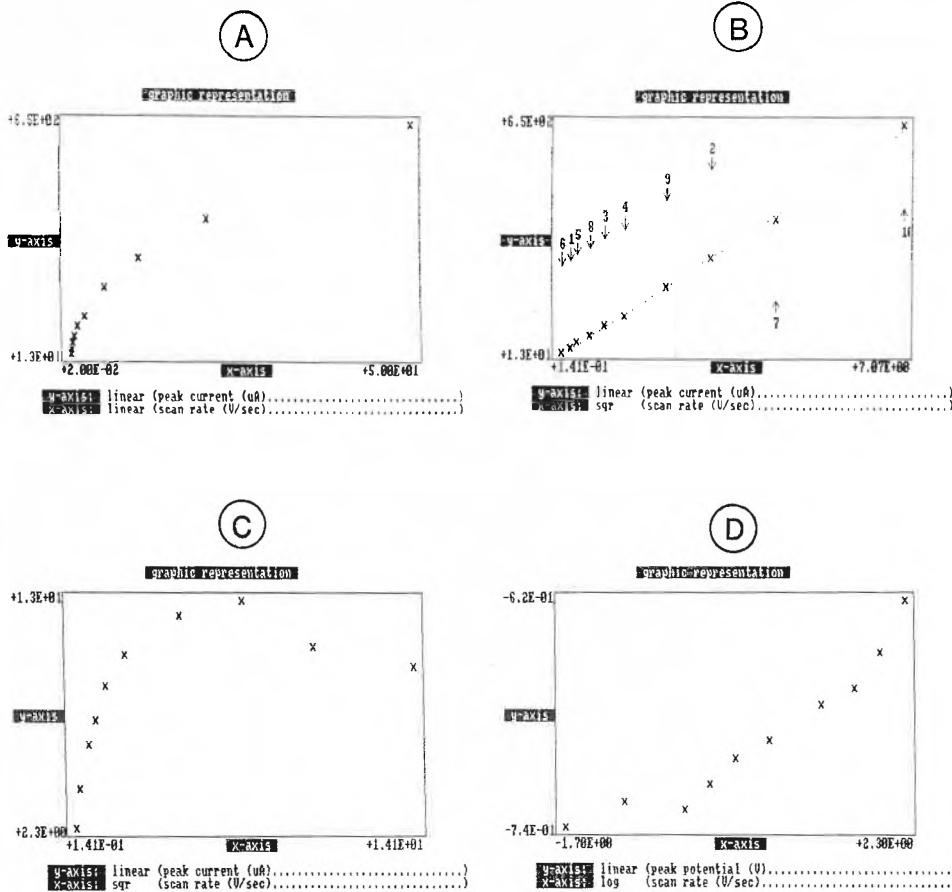


Fig. 11. Printerausdruck: CV-Datenanalyse (P3). – A und B: Diquatdibromid (5.8×10^{-4} M) in $H_2O/LiClO_4$ (0.1 M) an glasartiger Kohlenstoffelektrode. Abhängigkeit des Peakstroms von der Potentialvorschubgeschwindigkeit $v = 0.02$ bis 50 V/s (A) und von v^2 (B). Adsorption kann ausgeschlossen werden; Hinweis auf diffusionskontrollierten Prozess. – C und D: Vitamin B_{12} (3×10^{-3} M) in $DMSO/(TBA)BF_4$ (0.1 M) an hängendem Hg-Tropfen. C: Abhängigkeit des i_{pc} der «base-off»-Form vom Quadrat von v (0.02 bis 200 V/s); Hinweis auf CE-Mechanismus (Dekoordination des Benzimidazols). D: Abhängigkeit des E_{pa} der «base-off»-Form vom Logarithmus von v (versus KCl-gesättigte Kalomel-Referenzelektrode); Hinweis auf Elektroden- und/oder chemische Kinetik ab 1 V/s.

sche Darstellung ermöglicht es dem Operator, bei nicht linearisierbaren Abhängigkeiten die richtige Funktion und damit unter Umständen auch das richtige Modell zu «erahnen» (vgl. Fig. 11).

Prinzipiell ist das Vorgehen mit dem Programm «CV Daten Analyse» ähnlich dem üblichen mechanistisch-analytischen Vorgehen des Experimentators. Da der Zugriff zu den ca. 200 RAM-residenten Variablen aus 10 Voltammogrammen aber äusserst rasch erfolgt, kann jede denkbare Abhängigkeit in kürzester Zeit überprüft werden. Die Modelle selbst wurden bisher nicht ins Programm inkorporiert. Der Experimentator muss den funktionellen Zusammenhang der Variablen kennen und bereits bei der Aufnahme der CV daran denken, die modell-diskriminierenden Parameter zu variieren.

Zusammenfassung und Ausblick

Cyclovoltammetrie, die «elektrochemische Spektroskopie»^[1b], ist eine äusserst vielseitige Methode zur Aufklärung von

Reaktionsmechanismen, vorausgesetzt, der Anwender ist auch für die Erfassung sehr schneller Transienten ausgerüstet. Kathodenstrahlzilloskop und Photoapparat sind dabei zu schwerfällig. Digitale Datenerfassung und -speicherung sind die Voraussetzung für effizientes Messen und Auswerten der Resultate. Die hier vorgestellte Kombination von Hardware und Software eignet sich zum Ausbau analoger elektrochemischer Geräte mit fehlender Datenerfassungseinheit für die Cyclovoltammetrie von 0.02 bis 200 V/s. Prinzipiell eignen sich alle Kombinationen von Potentiostaten und Dreieckspannungsgeneratoren, die genügend schnell sind und zu Beginn des Experiments ein präzises Triggersignal abgeben. Unter Ausnutzung ihrer vollen Dynamik ist die verwendete 8-Bit-A/D-Wandlung völlig ausreichend. Sie führt zu einer ähnlichen Auflösung wie sie mit X/Y-Schreibern bei Potentialvorschubgeschwindigkeiten von 0.02 bis 0.5 V/s erreicht wird. Die programmierten Hilfen für die Bestimmung von Peakströmen, Peakpotentialen und der Ladung ermöglichen ein rascheres Auswerten, als dies mit

herkömmlichen Mitteln gelingt. Das Programm Datenakkumulation zeigt, dass durch Mittelung mehrerer, unter identischen Bedingungen aufgenommener Voltammogramme der Informationsgehalt erhöht und insbesondere hochfrequentes Rauschen unterdrückt werden kann. Das Programm Datenanalyse ermöglicht es dem Experten, innerhalb kürzester Frist, quer durch eine CV-Serie den Einfluss bestimmter Variablen zu prüfen und kinetische oder thermodynamische Probleme zu lösen.

Die Software auf 3-Zoll-Diskette (Schneider-Format) sowie ein detaillierter Schaltplan für den Verstärker können auf Anfrage beim Korrespondenzautor bezogen werden.

Studien zur Adaption des Programms auf die PC's des IBM-Standards sind geplant. Eventuell wird schnelle, bipolare 12-Bit-Wandlung die unipolare 8-Bit-Wandlung mit Verstärkeranpassung ersetzen. Ein an die Datenerfassung angekoppeltes Expertensystem für die mechanistische, elektrochemische Problemlösung wird angestrebt.

Eingegangen am 4. September 1987 [TC 13]

[1] a) R. S. Nicholson, I. Shain, *Anal. Chem.* 36 (1964) 706; b) J. Heinze, *Angew. Chem.* 96 (1984) 823; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 831.
 [2] Vgl.: P. He, J.P. Avery, L.R. Faulkner, *Anal. Chem.* 54 (1982) 1313A; J.F. Price, S.L. Cooke Jr., R.P. Baldwin, *ibid.* 54 (1982) 1011; R.M.A. von Wadruszka, M. Maraschin, *Anal. Lett.* 14(a7) (1981) 463; R. Dorin, *Comput. Chem.* 8 (1984) 133.
 [3] AMEL Modelle 553, 553LA-C, A568; PAR Model 173/276.
 [4] J.F. Rusling, *Trends Anal. Chem.* 4 (1984) 91; *Anal. Chem.* 55 (1983) 1713; M.K. Hanafey, R.L. Scott, T.H. Ridgway, C.N. Reilly, *ibid.* 50 (1978) 116.
 [5] Kurzzusammenfassung (Poster): S. Abrecht, L. Walder, K. von Escher, Herbstversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft in Bern, 10. Oktober (1986).
 [6] Die sogenannte Staircase Cyclic Voltammetry mit stufenweisem Potentialvorschub und darauf abgestimmter Strommessung hat sich bis heute nicht auf breiter Front durchgesetzt: R. Bilewicz, R.A. Osteryoung, J. Osteryoung, *Anal. Chem.* 58 (1986) 2761.
 [7] L. Schüssler: *CPC Hardware-Erweiterungen*, Data Becker GmbH, Düsseldorf (1985). In Abänderung der dort beschriebenen Schaltung wurde der Spannungseingang (bipolar ± 5 V) auf unipolar 0 bis $+5$ V umgerüstet.
 [8] Peakpotentiale der Co^{II}/Co^{III} -Oxidation stimmen mit in der Literatur angegebenen Werten überein, ihre Abhängigkeit von der Potentialvorschubgeschwindigkeit ist etwas weniger ausgeprägt: vgl. D. Faure, D. Lexa, J.-M. Savéant, *J. Electroanal. Chem.* 140 (1982) 269.
 [9] Früher gemessene Peakpotentiale für polyvinylidiquat-modifizierte Elektroden sind ca. 80 mV positiver: vgl. K.W. Willman, R.W. Murray, *J. Electroanal. Chem.* 133 (1982) 211.
 [10] A.J. Bard, L.R. Faulkner: *Electrochemical Methods*, Wiley, New York (1980).
 [11] N.R. Draper, H. Smith: *Applied Regression Analysis*, Wiley, New York (1966).

Reports from Conferences:

Polymer Blends

Interlaken Macromolecular Symposium

The 9th International Macromolecular Symposium organized by the Swiss Association of Chemists (SchV) on the 10th and 11th of September 1987 was devoted to a single theme, namely Polymer Blends. Over the past two decades no other field of polymer science has been the focus of industrial and academic activity than the field of polymer blends. The literature on polymer blends is quite extensive and numerous blends have been commercialized. Novel mixtures with unique morphologies and mechanical and rheological properties are being developed and the thermodynamics of polymer blends has become a fertile area of research.

The Interlaken two-day symposium was organized in three parts. After the opening address by the president of the 1987 conference *F. L'Eplattenier* (Ciba-Geigy AG, Basel), the meeting began with two introductory lectures by *F. E. Karasz* (University of Massachusetts, Amherst) and *H. Cherdrón* (Hoechst AG, Frankfurt am Main). The first day was devoted to contributions on the physical-chemical aspects of polymer blends. The second day dealt with the applications and technological aspects of polymer blends.

In his opening address *L'Eplattenier* recalled the words of *Hermann Staudinger* who was the honorary chairman of the first Macromolecular Symposium in 1955. Professor *Staudinger* with a remarkable prophetic vision of the oncoming Plastic Age remarked «Ich möchte nochmals die Bedeutung der Makromolekularen Chemie als Spezial-Gebiet, welches an den Hochschulen eine besondere Berücksichtigung und mehr Förderung verlange, als dies zur Zeit der Fall ist, betonen». One of the objectives the present organizers of the Symposium had, was to take *Staudinger's* words to heart, namely to promote polymer science and technology in the Swiss academic and industrial world. Why the choice of Polymer Blends as the theme for this conference? As mentioned above, it is a subject of great actuality. Today it has become widely appreciated that new polymers are not always needed to meet new demands, and the cost of developing them may be prohibitive. This realization has led to the intense interest in polymer blends. The possibility exists of a synergistic effect on one or more properties, for instance impact strength, heat resistance, processability relative to that of the constituents. Another, more sophisticated reason, is to provide the possibility of controlled phase separation during the processing of such blends to obtain novel products with unusual thermal, mechanical, and optical properties.

Prof. *Karasz* gave an excellent review of the fundamental problems of importance in this field. Although a large empirical base of knowledge on this subject is being supplanted by a more rational prediction, the ability to predict the occurrence of miscibility and its temperature dependence on an *a priori* basis from the structure of the polymer is as yet lacking. After a brief excursion into the thermodynamics of polymer miscibility, *Karasz* proceeded to discuss the miscibility of copolymer blends. Miscibility can be greatly affected by the substitution of random copolymers of one or both constituents in a mixture. The miscibility/immiscibility boundary is usually sharp in terms of copolymer composition. Furthermore, the temperature dependence is such that a small change in composition will lead to a relatively large change in the consolute temperature of the system. This was illustrated in the case of blends of poly(phenylene oxide) (PPO) with copolymers of *ortho*- and *para*-chlorostyrene. Pure poly-*ortho*-chlorostyrene and poly-*para*-chlorostyrene are immiscible with PPO. Using copolymers of *o*-chloro- and *p*-chlorostyrene it was shown that miscibility with PPO occurs over a small range of copolymer composition and over a narrow temperature range. The extreme sensitivity to structure was further illustrated in the case of blends of chlorinated polyethylene with isotactic, syndiotactic, and atactic poly(methyl methacrylate) as well as blends of chlorinated polyethylene with chlorinated poly(vinyl chloride).

Prof. *Cherdrón*, in the second introductory lecture, gave a fascinating account of special polymer blends which have recently found practical applications. His lecture placed emphasis on the chemistry of the constituent polymers and the morphology of the resulting blends. He dealt with three main topics, namely thermoplastic interpenetrating networks (IPN), the blends of highly polar polymers, and polymer blends for optical data storage. Chemically cross-linked IPN's are not thermoplastic. When, however, the covalent chemical links are replaced by physical bonds (H-bonds), unusual thermoplastic properties are obtained for the resulting blends. By blending polyoxymethylene (POM) with thermoplastic polyurethanes (TPU) it was shown that at 50% TPU as the disperse phase, massive improvements in impact strengths are achieved. On examining the morphology of the 50% blend in the electron microscope, one cannot distinguish between inner and outer phases. Polyoxymethylene is a crystalline polymer, and polyurethane a polymer where H-bonds act as physical cross-links. At high temperature the cross-links are broken. On cooling, the physical cross-links are reformed leading to a continuous phase morphology.

The unusual behaviour of blends between two amorphous high temperature polymers, polybenzimidazole (PBI, Celanese/Hoechst) with a T_g of 425°C and

polyetherimid (PEI, GEC) with a T_g of 217°C, was also mentioned. Films of blends of PBI and PEI cast from a solvent are transparent and show a single T_g which lies between 217°C and 425°C, depending on the proportions of PEI and PBI. On heating above the T_g and quenching, phase separation occurs, leading to a film with two T_g 's. The explanation according to *Cherdrón* lies in the intermolecular H-bond and π -orbital interactions between the imidazole and imide rings.

The possibility of using heterophase polymer blends for optical data storage using a laser writing and erasing beam was also touched on by *Cherdrón*. By careful selection of the polymers, it is possible to design a blend which between the T_g and a critical temperature, T_{crit} , gives rise to a transparent phase. Above T_{crit} phase separation occurs, giving rise to turbidity. On quenching the system below T_g , the turbid phase is retained and can be detected by the laser.

The physical aspects of polymer blends was the subject matter of the second part of the symposium. *R. Koningsfeld* (University of Antwerpen) reiterated the practical relevance of thermodynamic studies of polymer miscibility. Besides discussing the limitations of the Flory-Huggins equation as applied to polymer miscibility he also discussed the influence of pressure and flow fields. The latter effects markedly affect the thermodynamic stability conditions of polymer blends.

E. W. Fischer (Max-Planck-Institut für Polymerforschung, Mainz) reviewed the use of neutron scattering and photon correlation spectroscopy (PCS) techniques for evaluating the properties of polymer blends. The former technique gives information on static properties of polymer blends provided one of the blend components is labeled with deuterium. Studies of the mutual diffusion coefficient by photon correlation spectroscopy revealed that, in blends of low molecular weight mixtures of polyphenylmethylsiloxane and polystyrene, the diffusion coefficient is independent of the molecular weight.

The importance of the interface between the polymer constituents in heterogeneous polymer blends was highlighted in the lectures given by *W. Heckmann* (BASF AG, Ludwigshafen) and *P. Teyssié* (Université de Liège). Dr. *Heckmann* discussed the importance of the use of «polymeric emulsifiers» or «compatibility promoters» in polymer blends. The emulsifying effect of such additives is due to the ability of compatible polymer segments to diffuse into the one or the other of the incompatible polymer phases. For instance, 2% of a styrene-acrylonitrile polymer with comb-like grafted poly(phenylene ether) chains can be used as an additive to aid dispersion of styrene/acrylonitrile in poly(phenylene ether) by lowering the interfacial tension. In the case of 1:1 blends of polyamide-6,6 with poly(phenylene ether), the former is the continuous phase and the latter the

disperse phase, and no adhesion occurs at the interface between the two polymers. The use of a 5% styrene-maleic anhydride copolymer as a reactive additive leads to better phase dispersion and improved properties. During processing in the extruder amide or imide groups are formed at the polyamide/poly(phenylene ether) interface by reaction of the anhydride group with the terminal amino groups of the polyamide. Thus, the styrene-maleic anhydride copolymer additive bridges the polyamide with the poly(phenylene oxide) – which is styrene compatible – and improves the coupling between the phases.

Continuing in the same vein *Teyssié* emphasized the importance of interface anchoring to obtain control of the size and shape of domains in heterophase blends. His approach is based on block copolymers prepared by living anionic copolymerization. He discussed the use of block copolymers of polystyrene/poly(methyl methacrylate) or polystyrene/caprolactone to obtain very fine sub-micron phase dispersions with poly(vinyl chloride)/polystyrene blends. With poly(vinyl chloride)/Kraton-type rubbers block copolymers of polybutadiene/poly(methyl methacrylate) gave exceptionally good impact properties. Using block copolymers in which the ester group of the polymethacrylate has been hydrolyzed to the acid, *Teyssié* was able to demonstrate excellent adhesion to fillers in filler loaded polymers.

L. M. Aerts (Dow Chemical, Terneuzen) in his study on blends of polycarbonate with ABS (acrylonitrile/butadiene/styrene terpolymer) and polycarbonate with styrene-acrylonitrile copolymer also discussed the importance of increasing the interfacial contact area. In such blends the morphological features (phase separation, domain size etc.) are more important than the acrylonitrile content. He showed that tempering of polycarbonate/ABS blends results in a coarser morphology (with less interface) which in turn leads to a drop in impact strength.

The second day of the Interlaken symposium was devoted wholly to the technological and application aspects of polymer blends. *K. Weirauch* (Bayer AG, Leverkusen) gave a well illustrated talk on the optimization of polycarbonate blends with ABS, poly(butylene terephthalate) (PBT), polyurethane (PUR) for applications in such diverse areas as the electrical/electronic industries (computer housing for example) and the automotive industry. In the latter industry key requirements such as adequate heat resistance, low temperature toughness to prevent brittle failure at -40°C , fuel resistance, good surface finish, weathering resistance, low water absorption are increasingly being met by suitable thermoplastic blends based on the versatile polycarbonate. Such property requirements are needed for applications as radiator grills, bumpers, wings, bonnets etc. Quantitywise the most important blends are those of polycarbonate with

ABS. Such blends can be processed at temperatures up to 290°C , have good impact properties, and are dimensionally stable up to 110°C . They are also ideally suited for computer housings. Polycarbonate/PBT blends show improved fuel resistance, thus making it suitable for exterior car components. The pure binary blends are, however, too brittle. They require an impact modifier (butadiene or acrylate graft copolymers) and such blends can then be used from temperature of about 130°C to -30°C . In the case of video discs an important property is the low birefringence of the polymer. Polycarbonate/polystyrene blends appear to meet the birefringence requirements, but due to their incompatibility (two-phase morphology at the preferred ratio 60/40) optical inhomogeneities result. Through the use of suitable modifiers the industry is trying to reduce the domain size of the inhomogeneities to less than $1\ \mu\text{m}$.

Blends of semi-crystalline and amorphous polyamides were studied by *E. Schmid* (Ems-Chemie AG, Domat/Ems). The basic idea was to combine the good mechanical, chemical, and stress-crack resistance of the crystalline polyamides with the excellent transparency, high stiffness, low shrinkage, and good dimensional stability of the amorphous polyamides. With polyamide-12 under certain conditions a well defined two-phase system can be formed consisting of a true alloy of amorphous polyamide with polyamide-12 (a single glass transition temperature) and polyamide-12. With polyamide-6 and the same amorphous polyamide a two-phase morphology was observed.

J. Heuschen (General Electric Plastics, Netherlands/USA) in his lecture re-emphasized the importance between structure-property relationship and morphology control. He touched on the importance of ester interchange reaction and the tendency to crystallize in polycarbonate/poly(butylene terephthalate) blends. In the case of the poly(phenylene oxide)/polyamide-6,6 blends, control of the morphology by the use of copolymer-impact modifiers, gave good damping behaviour on high frequency impact at room temperature and ductility at -30°C . This has led to its use in C-fibre composites for tennis rackets.

G. Menges (Institut für Kunststoffverarbeitung, Aachen) in the closing lecture of the Symposium discussed the importance of the processing parameters on the mechanical properties of blends. Although the use of polymer blends can lead to materials with outstanding properties which fulfill a range of requirements, the lecturer ended with a note of warning – the formulation and optimization of blends with all the exacting requirements of morphology control, structure-property relationship, compatibility, the use of polymeric modifiers, processing requirements is not a trivial task. This implies that the manufacturer of polymer blends must work very

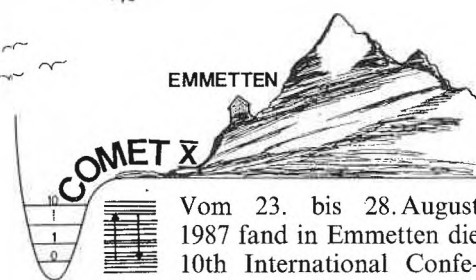
closely with the manufacturer of the finished articles.

In summary, one must give special thanks to the organizers for choosing this theme and the lecturers for their excellent presentations. The City of Interlaken provided by its beauty and size the right atmosphere for open communication in this truly interdisciplinary field.

Jürgen Vogt, Sheik Zahir

Reports from Conferences:

Molecular Energy Transfer



Vom 23. bis 28. August 1987 fand in Emmetten die 10th International Conference on Molecular Energy Transfer (COMET X) statt. Die Tagung hat eine längere Tradition und wird jedes zweite Jahr veranstaltet, abwechselnd als «Gordon Conference on Molecular Energy Transfer» in den USA und dann wieder in einem europäischen Land, in diesem Jahr erstmals in der Schweiz. Die Teilnehmerzahl wird bewusst auf etwa 100 bis 150 beschränkt. Nach Emmetten kamen rund 140 Wissenschaftler aus 14 Ländern (davon zusammen über 100 aus USA, Deutschland, Schweiz, Frankreich und Grossbritannien in der Reihenfolge der Häufigkeit der Teilnehmer). Ziel dieser Tagungen ist der intensive Gedankenaustausch der internationalen Spitzengruppe der Forscher auf dem Gebiet der molekularen Energieübertragung. Hierbei sollen alle Bereiche erfasst werden, von Stossenergieübertragungsprozessen in kleinen Molekülen in der Gasphase bis hin zu Prozessen auf Oberflächen und in kondensierten Phasen und schliesslich intramolekularen Prozessen.

Besonders hervorzuheben sind in diesem Jahr wohl der Überblick über Stossenergieübertragungsprozesse in unimolekularen Reaktionen (*J. Troe*, Universität Göttingen) in der Einleitungssitzung, in der alte Kontroversen bereinigt werden konnten (*J. R. Barker*, University of Michigan, Ann Arbor; *R. G. Gilbert*, Sidney University). Spektroskopische Methoden, insbesondere Laser- und Doppelresonanztechniken erschliessen neue Möglichkeiten zur detaillierten Untersuchung und Beschreibung der molekularen Energieübertragung (*D. A. Ramsey*, National Research Council of Canada, Ottawa; *F. Temps*, MIT, Cambridge MA, und MPI für Strömungsforschung, Göttingen; *J. I. Steinfeld*, MIT,

Cambridge MA). Der Einfluss der räumlichen Orientierung von Molekülen in Stossprozessen und chemischen Reaktionen wurde von *S. Stolte* (Catholic University Nijmegen), *S. R. Leone* (National Bureau of Standards and University of Colorado, Boulder) und *A. J. McCaffery* (University of Sussex) besprochen. Sehr langsame (*G. Ewing*, Indiana University, Bloomington; *M. Chatelet*, Ecole Polytechnique Palaiseau) und sehr schnelle (*A. Seilmeier*, *W. Kaiser*, Technische Universität München) Relaxationsprozesse in Flüssigkeiten regten eine Diskussion darüber an, in welchem Masse Gasphasenrelaxation und Prozesse in kondensierten Phasen durch ähnliche Modelle beschrieben werden können. Beiden Phasen gemeinsam sind auch ultraschnelle Prozesse in isolierten Molekülen im Femtosekundenbereich, welche indirekt aus spektroskopischen Daten erschlossen werden (*K. K. Lehmann*, Princeton University), ein Gebiet, auf welchem gerade auch im Gastgeberland Pionierarbeit geleistet wird.

Neue theoretische Methoden machen umfangreichen Gebrauch von quantenchemischen Rechnungen (*H. J. Werner*, Universität Frankfurt am Main; *G. C. Schatz*, Northwestern University, Evanston), welche als Grundlage für quasiklassische Trajektorienrechnungen ebenso verwendet werden wie für neue Entwicklungen auf dem Gebiet der Vielteilchenquantendynamik (*W. H. Miller*, University of California, Berkeley). Auf der experimentellen Seite hat sich die IR-Laseranregung zum Studium von Gasphasen- (*G. Hancock*, Oxford University) und von Oberflächenprozessen (*D. S. King*, National Bureau of Standards, Gaithersburg) fest etabliert. Höhepunkte der Tagung waren in einer sehr ausgeprägten Gipfellandschaft zweifellos auch die Berichte über Untersuchungen an Oberflächen (*J. P. Toennies*, MPI für Strömungsforschung, Göttingen; *R. N. Zare*, Stanford University) und an Molekülclustern (*R. O. Watts*, University of Washington, Seattle; *J. Reuss*, Catholic University Nijmegen; *A. W. Castleman*, Pennsylvania State University).

Die besondere Intensität dieser Konferenz mit einem vollen Tagesprogramm und Vorträgen und Diskussionen bis tief in die Nacht ist nur zum Teil auf das im wahren Sinne des Wortes katastrophal schlechte Wetter zurückzuführen, welches entgegen der Tradition nur einen Nachmittag für den Wander- und Erholungsausflug in die Berg- und Seewelt und zu den historischen Stätten der Schweiz zur Verfügung stellte. Vielmehr hat sich gezeigt, dass experimentelle Methoden, Ideen und theoretische Beschreibungen, welche ursprünglich auf das eng umgrenzte Gebiet der Gasphasenprozesse mit «isolierten» Molekülen beschränkt waren, heute in ungeahnt fruchtbarer Weise auf kondensierte Phasen, Oberflächen und «makroskopische» Systeme angewendet werden können. Es gibt heute kaum ein Gebiet der Dynamik der Energieübertragung, in dem nicht eine Be-

schreibung im molekularen Detail möglich wäre. Diese gemeinsame Grundlage erlaubt eine rationelle Beschreibung sehr unterschiedlicher Phänomene in scheinbar kaum verwandten Disziplinen, wie etwa der Molekülstrahluntersuchung bimolekularer Stossprozesse, der Vorgänge an der Oberfläche von Katalysatoren oder der Kondensationsprozesse mit Tröpfchenbildung in Überschallstrahlen. Die neu gefundene, gemeinsame theoretische Sprache und die gemeinsamen experimentellen Techniken ermöglichen eine ausserordentlich fruchtbare Wechselwirkung über enge Disziplingrenzen hinweg.

Martin Quack

HP Analytical Forum 88:

Quality in the Analytical Laboratory

Egerkingen, 3-4 February 1988

Programme

Wednesday

Morning Session: Quality as a Major Challenge
Chairman Prof. Dr. *H. M. Widmer*, Ciba-Geigy AG, Basel

- «Qualität: Warum eigentlich?»
Dr. H. Scheidegger, Ciba-Geigy AG, Basel
- «Produzentenhaftung und Qualitätssicherung»
Dr. J. Thies, Bayer AG, Leverkusen
- «Quality at Hewlett-Packard»
D. Gann, Hewlett-Packard, Böblingen
- Posters: Introduction and Explanation

Afternoon Session: Quality in Applications

Chairman Prof. Dr. *J. T. Clerc*, Universität Bern
«Application des Techniques d'analyses modernes à la Toxicologie Médico-légale»
Dr. C. Staub, Centre Médical Universitaire, Genève
«Use of Combination of GC/MS and GC/FTIR for Determination of the Composition of Flavours»
Dr. B. Toulemonde, Nestec Ltd., Vevey
«LC/MS in Combination with UV-Diode-Array-Detector, Fluorimeter, and Radioactivity-Detector: Aspects of Multidimensional Detection»
Dr. K. Schellenberg, Sandoz AG, Basel
«Automated Pre-column Derivatization: A New Concept for the Sensitive and Selective Detection of a Variety of Functional Groups»
Dr. R. Schuster, Hewlett-Packard, Waldbronn
Discussion and Posters

Thursday

Morning Session: Good Laboratory Practice (GPL)
Chairman *Dr. F. Erni*, Sandoz AG, Basel
«Die Rolle der GLP im Rahmen der Qualitätssicherung bei Pharmazeutika»
Dr. H. Hauth and *Dr. N. Gassmann*, Sandoz AG, Basel
«GLP: Whither Peace of Mind? (How the QA Manager's Serenity Evaporates)»
Dr. P. Meier, Cilag AG, Schaffhausen
«Anwendung der GLP in der Schweiz»
M. Morgenthaler, Ciba-Geigy AG, Basel
«Meeting GLP Requirements in an Automated Information Management Environment»
A. Burgasser, Boehringer Ingelheim, USA
«Quality Improvement in Analytical Chemistry: Data Reporting»
R. Cabi-Akman and *R. Badoud*, Nestec SA, Lausanne

Afternoon Session: Quality in Applications

Chairman Prof. Dr. *W. Haerdi*, Université de Genève
«Validation of Analytical Procedures for Medicinal Plants (especially for Willow- and Poplar-Species)»
Dr. B. Meier, ETH Zürich, Pharmaceutical Institute; Zeller Söhne AG, Romanshorn (1988)
«Ionenpaarchromatographie: Reagentien und Anwendungen»
H. J. Aregger, Fluka AG, Buchs
«Deans Multidimensional Chromatography»
Dr. J. Curvers, Analytical Controls B.V., Netherlands
Discussion and Posters

Information and/or Registration (before January 15, 1988):

- *Claire Thalman*
Hewlett-Packard (Schweiz) AG
Allmend 2, CH-8967 Widen
Tel.: (057) 312 364

Personalia

Geburtstage

- Charles Glauser*, Chemiker HTL, Seuzach, Mitglied des SchV, feiert am 16.01.88 den 60. Geburtstag.
- Alwin Gossweiler*, Dr. Ing. Chem., Visp, Mitglied des SchV, feiert am 05.01.88 den 60. Geburtstag.
- Désimir Janjic*, Dr., Prof. für Physikalische Chemie an der Université de Genève, feiert am 03.01.88 den 70. Geburtstag.
- Max Renold*, Dr. phil II., Thun, Mitglied des SchV, feiert am 07.01.88 den 60. Geburtstag.
- Heinz Peter Schaub*, Chemiker HTL, Basel, Mitglied des SchV, feiert am 22.01.88 den 60. Geburtstag.
- Walter Schneider*, Dr., Prof. für Anorganische Chemie an der ETH Zürich, feiert am 22.01.88 den 60. Geburtstag.
- Hans Peter Sieber*, Dipl. Ing. Chem., Hofstetten, Mitglied des SchV, feiert am 10.01.88 den 65. Geburtstag.
- Urs M. Sollberger*, Dr. sc.tech., Füllinsdorf, Mitglied des SchV, feiert am 15.01.88 den 60. Geburtstag.
- Max Viscontini*, Dr., Prof. em. für Sondergebiete der Organischen Chemie an der Universität Zürich, feiert am 01.02.88 den 75. Geburtstag.

Mitteilungen der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft (SCG)

Bericht über die Herbstversammlung in Bern am 16. 10. 1987

Im geschäftlichen Teil der Mitgliederversammlung wurden personelle Veränderungen in der SCG bekanntgegeben, die Wahlen erforderten. Für die Amtsperiode 1988-1990 wurde Prof. Dr. *A. Eschenmoser*, ETH Zürich, als Präsident gewählt und Prof. Dr. *W. von Philipsborn*, Universität Zürich, als Vizepräsident. Zur Erweiterung des Vorstands wurden zwei neue Beisitzer gewählt, nämlich Prof. Dr. *D. Seebach*, ETH Zürich, und Prof. Dr. *D. Bellus*, Direktor für Forschung und Entwicklung auf dem Gebiet des Pflanzenschutzes der Ciba-Geigy AG, Basel. Als neuer Sekretär wurde Dr. *E. Zass*, ETH Zürich, bestellt. Der Präsident dankte dem scheidenden Sekretär (am 15. 5. 1988) Dr. *E. Sundt*, Genève, in herzlichen Worten für die geleistete Arbeit.

Die Versammlung nahm einen Passus zur Erweiterung der Statuten an, wonach die Bildung von Fachgruppen möglich geworden ist. Als erste Fachgruppe etablierte sich die «Medizinische Chemie».

Für das Jahr 1988 wurden folgende wissenschaftliche Aktivitäten angekündigt: Das Frühjahrssymposium am 18. März wird entsprechend der Tradition am Aufenthaltsort des scheidenden Präsidenten abgehalten, also in Genève unter dem Titel «Stereoselectivity in Organic Synthesis». Hierfür konnte die Gesellschaft fünf namhafte Wissenschaftler als Vortragende gewinnen, nämlich *S. Masamune*, Massachusetts Institute of Technology; *R. Noyori*, Nagoya University; *W. Oppolzer*, Université de Genève; *G. Quinkert*, Universität Frankfurt am Main; und den Paracelsus-Preisträger 1988. Eine gemeinsame Tagung der Perkin Division der Royal Society of Chemistry und der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft wird vom 11. bis 14. September an der University of Sussex das Thema «Molecular Recognition Phenomena» behandeln. Schliesslich wird die nächste Herbstversammlung am 21. Oktober nach der bekannten Formel und wiederum in Bern stattfinden.

Das wissenschaftliche Programm der diesjährigen Herbstversammlung begann mit den Plenarvorträgen der beiden Werner-Preisträger *Dr. M. Allan*, Université de Fribourg, über «Elektronenstoss-Spektroskopie und Chemie» und *Dr. B. Kräutler*, ETH Zürich, über «B₁₂-Coenzyme: Organometallische Katalysatoren der Natur». Es folgten 60 Kurzmitteilungen in 10 Gruppen, unter ihnen zum ersten Mal die Sektion Radiochemie mit 15 Beiträgen. Im Rahmen eines Minisymposiums «Synthetic Coordination Chemistry» wurden vier Hauptvorträge präsentiert: *Prof. Dr. G. van Koten*, Universität Utrecht, über «Bis-ortho-Chelated Aryl-Transition Metal Compounds: Stable Models for otherwise Transient Stages in Homogeneous Catalysis»; *Prof. Dr. C. P. Casey*, University of Wisconsin at Madison, über «New Reactions of Heterobimetallic Compounds»; *Prof. Dr. L. M. Venanzi*, ETH Zürich, über «Structure-Reactivity Relationships in Bimetallic Hydrido-Complexes»; *Prof. Dr. C. Floriani*, Université de Lausanne, über «Half-Sandwich Complexes: Model Compounds for Elementary Organometallic Reactions». Dieser Veranstaltung schloss sich am Nachmittag eine Posterpräsentation der Sektion für Anorganische Chemie und Koordinationschemie mit 46 Beiträgen an. Unter den Sektionen fehlte diesmal die für Medizinische Chemie. Diese Fachgruppe hatte kurz vor der Herbstversammlung (6.–9.10.1987) in Fribourg i.Br. eine gemeinsame Tagung mit der Fachgruppe Medizinische Chemie der Gesellschaft Deutscher Chemiker über «Neuere Entwicklungen in der Medizinischen Chemie: Agonisten und Antagonisten an Ionenkanälen, Rezeptordifferenzierung – Ficts and Facts» durchgeführt.

Das Treffen in Bern erfreute sich auch in diesem Herbst einer regen Beteiligung, bei der Wissenschaftler von Hochschule und Industrie die Möglichkeit zu einem befruchtenden Gedankenaustausch nutzten.

Günther Ohloff

Mitteilungen des Schweizerischen Chemiker-Verbandes (SchV)

Neue Mitglieder

Gamma Richard, Dipl. Chem./lic. iur. (Universität Basel), Eisenbahnweg 87, 4125 Riehen.

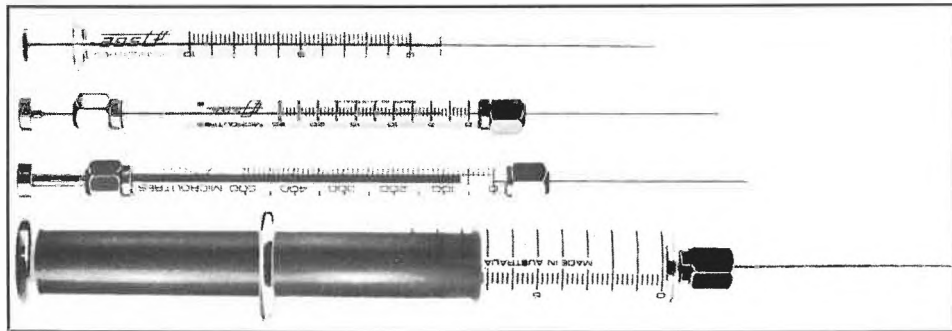
Hofmänner Jürg, Chemiker HTL/dipl. oek. (Technikum Winterthur), Luegete 28, 8053 Zürich.

Müller Stephan, Chemiker HTL (Technikum Winterthur), Dipl. Chem. (Université de Fribourg), Bachtelstrasse 27, 8400 Winterthur.

Senti H. Luzins, Dr. phil. nat. (Universität Basel), Châtel Dessous, 1261 Givrins.

Begründete Einsprachen sind laut Artikel 10 der Statuten innert zwei Wochen an den Präsidenten des SchV zu richten.

Markt: Apparate, Chemikalien und Dienstleistungen



Gas- und flüssigkeitsdichte Spritzen

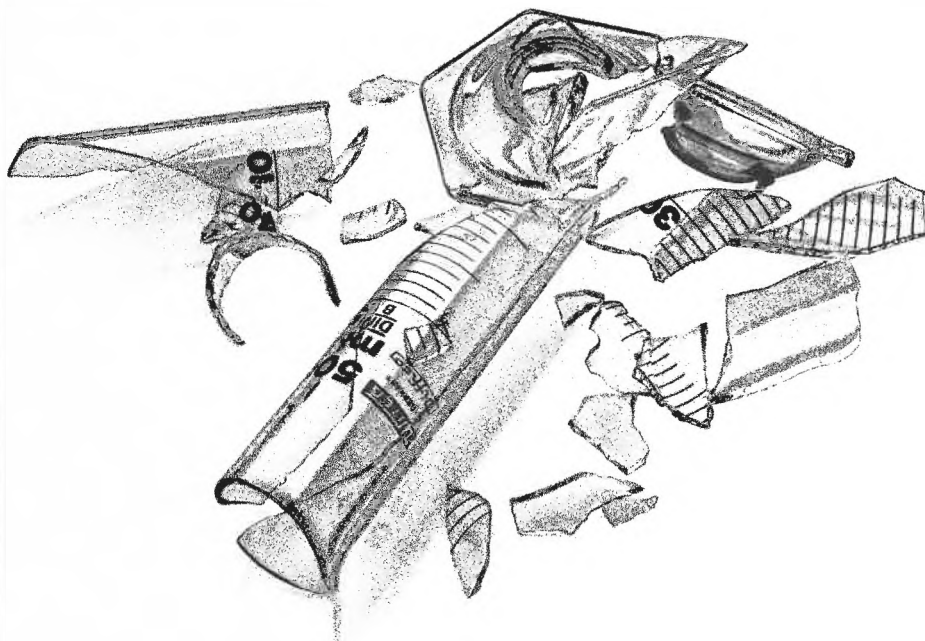
Die neuen Modelle haben PTFE-Kolbenspitzen, wodurch sie gas- und flüssigkeitsdicht werden. Die Kolben lassen sich leicht austauschen und fressen nicht fest. Der Flansch am Ende der Spritze verhindert ein Abrollen. Die Spritzen sind mit fester oder austauschbarer Nadel erhältlich. Diejenigen mit 10 µL Inhalt

haben einen verstärkten Kolben, sie stehen mit Rheodyne-Valco- und Waters-Nadeln zur Verfügung und werden auch als Six-Pack angeboten.

► Infochroma AG, Baarerstrasse 57, CH-6300 Zug, Tel.: (042) 21 22 88.

Leserdienst 51

SCHERBEN BRINGEN UNS IN FAHRT.



Manchmal sind es gerade die alltäglichen, unscheinbaren Hilfsmittel, die dringend benötigt werden. Darum führen wir ein grosses Lager an allgemeinen Laborbedarfs-Artikeln. Und sorgen mit dem schnellen ABS-Lieferservice dafür, dass Sie nicht lange auf Ersatz warten müssen. Denn Scherben bringen uns in Fahrt.

Das ABS-Verkaufsprogramm orientiert sich an den Grundsätzen von Qualität und Wirtschaftlichkeit. Es wird ergänzt durch grosszügige Serviceleistungen, prompte Lieferbereitschaft und anwendungsbezogene Kundenberatung.

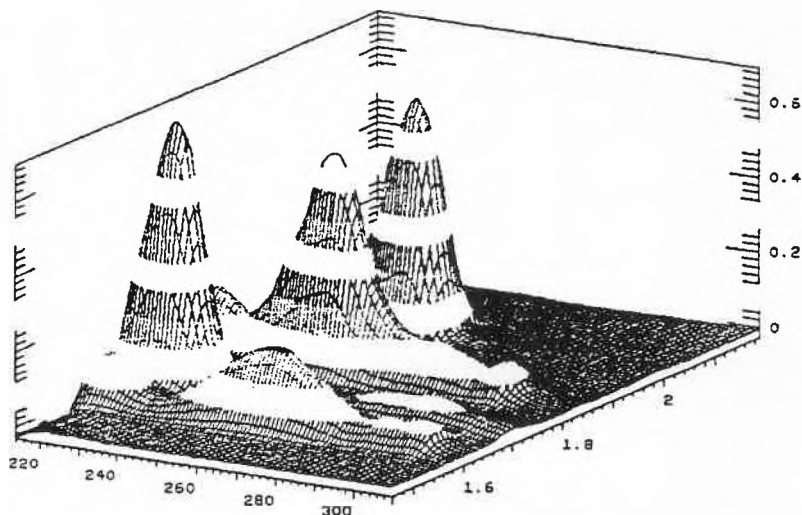
4002 Basel Postfach, Münchensteinerstr. 87, Telefon 061 50 50 80, Telex 963 073.
8953 Dietikon Postfach, Rüchligstrasse 20, Telefon 01 741 14 44, Telex 825 254.
1227 Carouge-Genève, 16 rue des Moraines, Téléphone 022 42 32 00, Téléc 429 863.

ABS AUER BITTMANN SOULIÉ AG



Bringt Qualität ins Labor

Leserdienst Nr. 54



Leserdienst 52

Immunomagnetische Dynabeads-Partikel für hocheffiziente Zellenseparation in Forschung und Biomedizin

Die immunomagnetischen Partikel von Dynal A.S., Norwegen, stellen eine hervorragende Neuerung auf dem Gebiet der Zellenseparation dar.

Die wissenschaftlich belegte Überlegenheit der «Dynabeads» erklärt sich aus den besonderen Eigenschaften dieser Partikel:

- effiziente Magnetisierbarkeit der Dynabeads durch ihren superparamagnetischen Eisenkern;
- uniforme Partikelgrösse;
- konstante Oberflächeneigenschaften;
- keine Verklumpungsneigung;
- hohe spezifische Beladung der Dynabeads mit *polyklonalen Antikörpern* und *Proteinen* durch Absorption und kovalente Bindung;
- hohe spezifische Bindung von *monoklonalen Antikörpern*

an mit anti-Maus-IgG (alle Subklassen) beladenen Dynabeads;

- praktisch unbegrenzte Haltbarkeit der mit monoklonalen Antikörpern beladenen Dynabeads (bei steriler Lagerung);
- schnelle (10-15 Minuten) Bindung der mit Antikörpern gekoppelten Beads an die Targetzellen;
- hocheffiziente und extrem schnelle (1-2 Minuten) Trennung der «Immunobeads» bindenden Zellen von den nichtbindenden Zellen im magnetischen Feld bei Verwendung des Dynal Colbalt-Samarium-Magneten.

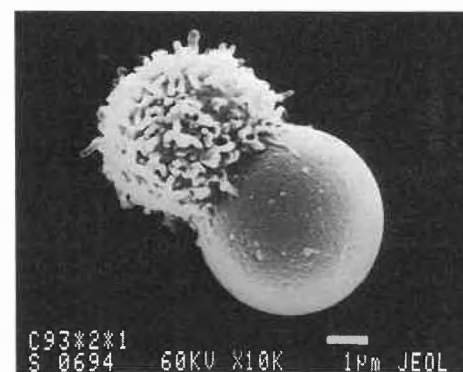
Die genannten Eigenschaften machen die immunomagnetischen Partikel von Dynal zu einem hervorragenden Instrument der Zelltrennung in allen Bereichen der Forschung und Biomedizin. *Anwendungsgebiete:* Immunologie, Krebsforschung, Transplantation, HLA-Typisierung, Knochenmarks-purgung, experimentelle und klinische Pathologie, Klinische Chemie, Virologie, Mikrobiologie, Gentechnologie.

Neue Software mit hochauflösender Farbgraphik zum Diodenarray-Detektor

LKB-Produkte AB (Schweden) hat eine neue Software zum 2140-Diodenarray-Detektor entwickelt, welche IBM-Hardware mit hochauflösender Farbgraphik unterstützt. Es können mehrere Spektren oder Chromatogramme aus verschiedenen Analysen miteinander verglichen werden, sowie neu auch zwei Isogramme auf einem Bildschirm dargestellt und Operationen wie Differenzierung, Subtraktion, Addition oder Korrelation zum bestimmten Standard durchgeführt werden. Neu ist auch die «Split Screen»-Technik: Auf einem Bildschirm können Isogramm, Chromatogramm und Spektren gleichzeitig dargestellt werden.

Die verbesserten Printroutinen ermöglichen die Ausgabe aller Graphiken und Reports im Format DIN A4. Es können Drucker von Epson, IBM, HP etc. angeschlossen werden. Sieben verschiedene Strichtypen sind darstellbar. Dieses neue Software-Paket lässt sich mit einer «Maus» bedienen.

LKB-Instrument AG, Luzernerstrasse 147, CH-6014 Littau, Tel.: (041) 574457, Telex: 862441.



► Vertrieb Schweiz: Milan Analytica AG, CH-1634 La Roche, Tel.: (037) 33 27 51.

Leserdienst 53

Für unser Wissenschaftliches Informations- und Rechenzentrum suchen wir zur Verstärkung der Sektion Computerchemie eine/n

Chemiker/in

mit EDV-Erfahrung

Ihre Aufgaben sind:

- Mitarbeit bei der Konzipierung und Weiterentwicklung von Chemie-Informationssystemen
- Mitarbeit bei der Integration von Chemie- mit anderen EDV-Systemen für Forschung und Entwicklung
- Anwender Support

Sie sollten für diese Position Teamgeist und Kommunikationsfähigkeit mitbringen sowie EDV-Erfahrung, vorzugsweise im Umfeld VMS und UNIX.

Wir bieten Ihnen eine interessante Tätigkeit sowie gute Weiterbildungs- und Entwicklungsmöglichkeiten innerhalb unseres weltweit tätigen Unternehmens.

Bewerbungen sind unter Kennwort «CHIMIA 1214» zu richten an:
Herrn Ch. Koelbing, CIBA-GEIGY AG, Personaldienst, Postfach, 4002 Basel.

CIBA-GEIGY

Contents

Inhaltsverzeichnis

Chimia 41 (1987)

Sommaire

(E) Editorial
 (R) Review
 (C) Communication
 (K) Kolumne
 (I) Information
 (B) Books

- Arigoni, D.
 Stereochemische Untersuchungen von biologischen Alkylierungsreaktionen (R) 188
- Baccini, P.
 Topical Commentary: Die Schweiz ist gut versorgt – wie wird sie entsorgt? (E) 228
- Bannwarth, W.
 Gene Technology: a Challenge for a Chemist (R) 302
- Beer, H.-F., Scheffold, R.
 Vitamin B₁₂-katalysierte Elektrosynthese: Substrat-B₁₂-Coadsorption an der «Glassy Carbon»-Kathode (C) 67
- Benner, S. A.
 Redesigning Life: Organic Chemistry and the Evolving Protein (R) 142
- Bernauer, K., Comba, P.
 In memoriam Professor Werner Marty (I) 84
- Bodmer, A.
 Die Baseler Chemie im heutigen Umfeld (E) 179
- Brechbühler, B.
 In memoriam Professor Kurt Grob (I) 72
- Brechbühler, B., Giger, W.
 Kurt Grob und die hochauflösende Gaschromatographie (K) 250
- Bührer, H.
 Reports from Conferences: HTL-Chemiedozententreffen in Winterthur (I) 39
- Burger, U., Thorel, P. J., Mentha, Y.
 Valence Isomers of Aromatic Compounds: On the Mechanism of the Katz Reaction (C) 26
- Calzaferri, G., Hädener, K.
 Correlation of Linestrength and Linewidth in Highly-Resolved Infrared Spectroscopy (C) 119
- Calzaferri, G., Spahni, W.
 Photoelektrochemische Zelle mit 1.1 Volt Leerlaufspannung (C) 200
- Calzaferri, G.
 Particle in a One-Dimensional Box as a Model for the Description of Conjugated Systems (C) 248
- Comité Suisse de la Chimie (CSC)
 FECS Annual Report for 1986 (I) 168
 Jahresberichte 1986 (I) 216
 ILMAC-Informationsveranstaltung (I) 318
 Jahresbericht 1987 (I) 358
- Corey, E. J.
 Recent Research in the Terpenoid Field: Synthetic Approaches to the C₂₀ and C₁₅ Ginkgolides (R) 187
- Cosandey, M.
 Les Olympiades de Chimie (I) 357
- Darms, R.
 Jahresbericht 1987 des Comité Suisse de la Chimie (I) 358
- Daub, J.
 Mehrfach ungesättigte Kohlenwasserstoff-Verbindungen als Synthesebausteine: Elektronenreiche Heptafulvene (R) 52
- Devlin, J. P.
 Stereochemistry – Bürgenstock 1987 (EUCHEM) (I) 261
- Dobler, M.
 Thema mit Variationen: Kronenether (Nobel Prize 1987) (E) 413
- Eigen, M., Eschenmoser, A.
 Zwischenreden – Zwiesprachen Leopold Ruzicka Centennial Symposium (R) 193
- Eigen, M.
 The Physics of Evolution (R) 195
- Ernst, R. R.
 Two-Dimensional NMR Spectroscopy: A Powerful Tool for the Investigation of Molecular Structure and Dynamics (R) 323
- Eschenmoser, A., Eigen, M.
 Zwischenreden – Zwiesprachen Leopold Ruzicka Centennial Symposium (R) 193
- Finot, P.-A.
 The Role of Nitrogen-containing Substances in Food and Human Metabolism (R) 382
- Frey, R. L., Leu, R. E.
 Topical Commentary: Umweltpolitik mit marktwirtschaftlichen Instrumenten (E) 1
- Ghisalba, O., Kuenzi, M., Ramos Tombo, G. M., Schär, H.-P.
 Microbial Degradation and Utilization of Selected Organophosphorus Compounds – Strategies and Applications (R) 206
- Giger, W., Brechbühler, B.
 Kurt Grob und die hochauflösende Gaschromatographie (K) 250
- Girard, U.
 Protokoll der 68. Generalversammlung des Schweizerischen Chemiker-Verbandes (SchV) (I) 169
- Güntherodt, H.-J., Thomas, H., Jenny, H.
 Excitement in Solid State Physics: High-Temperature Superconductors Arrive (Nobel Prize 1987) (E) 418
- Haas, A., Kasproski, J.
 Synthese von Bis(sulfinylamido)selen, OSN-Se-NSO (C) 340

- Haas, A., Mischo, T.
Erzeugung von oligomerem und monomerem CF_3 SN (C) 344
- Haefely, W. E.
Structure and Function of the Benzodiazepine Receptor (R) 389
- Haselbach, E., Haarmann, K., Suppan, P.
Triplet State Lifetime of Anthracene in Benzene Solution (C) 198
- Hennecke, H.
Ecology and Biotechnology of Microbial Nitrogen Fixation (C) 370
- Jakabos, A.
Comité Suisse de la Chimie (CSC): FECS Annual Report for 1986 (I) 168
- Jørgensen, C. K., Reisfeld, R., Eyal, M.
Unusual Luminescence of Titanium (III) in Aluminium Oxide (C) 117
- Jørgensen, C. K., Kauffman, G. B.
Nature and Notation: Ewens-Bassett Numbers and Oxidation States of Inorganic Compounds (C) 150
- Kawski, A., Gloyna, D., Kubicki, A.
Nachweis von Konformationsänderungen bei der strahlungslosen Deaktivierung des S_1 -Zustands Donor-Acceptor-substituierter *trans*-Stilbene mittels Fluoreszenzpolarisation (C) 154
- Koller, P.
In memoriam Leo M. Scheck (I) 218
- Kräutler, B.
The Porphinoids – Versatile Biological Catalyst Molecules (R) 277
- Lemieux, R. U.
The Binding of the Lewis b Blood Group Determinant by the Lectin 4 of *Griffonia simplicifolia* (R) 189
- L'Eplattenier, F.
Kunststoffe sind nicht einfach Chemieprodukte (E) 276
- Leu, R. E., Frey, R. L.
Topical Commentary: Umweltpolitik mit marktwirtschaftlichen Instrumenten (E) 1
- Leuenberger, H., Leon, L., Linde, H. H. A.
Wie Basel zur Pharmaziestadt wurde – Geschichten um das Schweizerische Pharmaziehistorische Museum (R) 231
- Lipphardt, G.
Geht es ohne Kernenergie? (R) 253
- Maier, W. F., McEwen, A. B., Etzkorn, F. A.
Significance of Isotopic Distributions in Catalytic Reactions of Hydrocarbons with Dideuterium (C) 293
- Matile, P.
Seneszenz bei Pflanzen und ihre Bedeutung für den Stickstoff-Haushalt (R) 376
- Meermann, H.
Patentrecht: Klares Votum für Neuheitsschonfrist (I) 404
- Mohler, H.
Retrospektive: Die wirtschaftliche Bedeutung der chemischen Industrie in Basel (R) 5
- Müller, P., Bernardinelli, G., Rodriguez, D., Pfyffer, J., Schaller, J.-P.
Stereochemistry of the Diels-Alder Addition of Halogenated Cyclopropenes (C) 244
- Müller, P., Blanc, J., Mareda, J.
Steric Effects on Reaction Rates: Correlation Analysis of Solvolysis Data for Tertiary Carbon Substrates (C) 399
- Nasielski, J., Verhoeven, C., Nasielski-Hinkens, R., Praefcke, K., Kohne, B., Kohlschreiber, T., Korinth, F.
Efficient Synthesis of Dipyrazino[2,3-*f*; 2',3'-*h*]quinoxaline (C) 343
- Neier, R., Guerry, P.
Photochemical Cycloadditions to 5,6-Dihydro-4-pyridones (C) 341
- Neuenschwander, M., Escher, A.
Synthesis and Oxidative Coupling of Bi-cyclononatetraenylide – Reaction of Bi-cyclononatetraenyl with Potassium (C) 60
- Ochsner, H.
Online-Informationdienst DATA-STAR, heute und morgen (R) 132
- Ohloff, G.
Leopold Ruzicka Centennial Symposium: Einführungsvorrede des Präsidenten der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft (R) 180
Der Forscher Leopold Ruzicka als Erfinder (R) 181
- Ourisson, G.
Evolution of Terpenes: a Hypothetical Phylogeny from Clays to Cholesterol (R) 191
- Pindur, U., Pfeuffer, L.
[4+2]-Cycloaddition with Inverse Electron Demand: Reaction of 3-Vinylindoles with Dimethyl 1,2,4,5-Tetrazine-3,6-dicarboxylate (C) 125
[4+2]-Cycloadditions to 1'-Phenyl-Substituted 3-Vinylindoles with *N*-Phenylmaleimide: an Access to New [a]Anellated Carbazole Derivatives (C) 126
- Poetsch, E., Casutt, M.
Stereoselektive Synthesewege zu (+)-Biotin aus L-Cystein (C) 148
- Praefcke, K., Kohne, B., Marquardt, P., Psaras, P., Stephan, W.
Discotische Flüssigkristalle mit neuartigen Lateralfunktionen (C) 63
- Praefcke, K., Kohne, B.
Hexaalkinylbenzol-Derivate, erste Kohlenwasserstoffe als neuartige columnar- oder nematisch-discotische Flüssigkristalle (C) 196
- Praefcke, K., Kohne, B., Kohlschreiber, T., Korinth, F., Nasielski, J., Verhoeven, C., Nasielski-Hinkens, R.
Efficient Synthesis of Dipyrazino [2,3-*f*; 2',3'-*h*]quinoxaline (C) 343
- Prinzbach, H., Murty, B. A. R. C., Spurr, P. R., Pinkos, R., Grund, C., Fessner, W.-D., Hunkler, D., Fritz, H., Roth, W. R.
Photochemistry of Tetracyclo-[7.2.1.0^{4,11}.0^{6,10}]dodeca-2,7-diene Based Systems (C) 32
- Prinzbach, H., Melder, J. P., Wahl, F., Fritz, H.
Synthesis and Photochemistry of Tetracyclo-[6.2.2.2.^{3,6}.0^{2,7}]tetradeca-4,9,11,13-tetraene Based Systems (C) 426
- Quack, M.
Reports from Conferences: Molecular Energy Transfer (I) 443
- Richarz, W.
10. ILMAC – «a Show with a View» (E) 322
- Roth, W. R., Prinzbach, H., Murty, B. A. R. C., Spurr, P. R., Pinkos, R., Grund, C., Fessner, W.-D., Hunkler, D., Fritz, H.
Photochemistry of Tetracyclo-[7.2.0^{4,11}.0^{6,10}]dodeca-2,7-diene Based Systems (C) 32
- Schadt, M.
Nematic Liquid Crystals and Electro-optical Effects: Display Applications (R) 347

- Scheck, L.
Jahresbericht 1986 des Schweizerischen Chemiker-Verbandes (SChV) (I) 43
- Scheffold, R., Beer, H.-F.
Vitamin B₁₂-katalysierte Elektrosynthese: Substrat-B₁₂-Coadsorption an der «Glassy Carbon»-Kathode (C) 67
- Schwarz, H., Schulze, C.
Fe⁰-Induced Dehydrogenation of 2-Octyne in the Gas Phase – Evidence for Direct Functionalization of Remote C-H Bonds (C) 29
- Schwarz, H., van den Berg, K. J., Lebrilla, C. B., Terlouw, J. K.
Generation of Carbamic Acid (NH₂CO₂H) and its Radical Cation as Stable Species in the Gas Phase (C) 122
- Schwarz, H., Schulze, C.
Mn⁰-Induced Loss of Ethylene from Gaseous 4-Octyne (C) 245
- Schweizerische Chemische Gesellschaft (SCG)
Mitteilungen (I) 42, 267, 444
Leopold Ruzicka Centennial Symposium (R) 180
- Schweizerischer Chemiker-Verband (SChV)
Jahresbericht 1986 (I) 43
Protokoll der 68. Generalversammlung (I) 169
Profil: Der Schweizerische Chemiker-Verband Mitteilungen (I) 268
(I) 43, 84, 135, 169, 218, 267, 318, 358, 407, 445
- Schweizerische Gesellschaft für Instrumentalanalytik und Mikrochemie (SGIM)
Protokoll der 35. Jahreshauptversammlung (I) 217
- Seiler, P.
Hochauflösende Röntgen-Strukturanalyse (R) 104
- Séquin, U., Nadig, H.
Synthesis and NMR Spectral Data of some Esters Related to the Side Chains in Pluramycin Type Antibiotics (C) 297
- Sigel, H.
Self-Association, Protonation, and Metal-Coordination of 1,N⁶-Ethenoadenine Derivatives in Comparison with Their Parent Compounds Adenosine, AMP, and ATP (R) 11
- Simchen, G., Rzehak, W.
Synthese von bicyclischen Lactonen aus Aldehyden und 2,5-Bis(trimethylsilyloxy)thiophen (C) 152
- Simon, W., Behringer, C., Lehmann, B.
Carbonate-Selective Chromoionophores (C) 397
- Solms, J.
Die älteste Chemische Gesellschaft der Schweiz: 100 Jahre SGAAC (E) 368
- Speiser, A. P.
Topical Commentary: Forschung und Ausbildung als zukunftssichernde Investitionen (E) 51
- Steinmetz, M.
The Genetic Basis of Antibody Diversity (Nobel Prize 1987) (E) 416
- Stepito, R. F. T., Tomka, I.
Injection Moulding of Natural Hydrophilic Polymers in the Presence of Water (R) 76
- Streith, J.
Reports from Conferences: Septième Colloque de Chimie Organique et Bio-Organique de la Région des Trois Frontières (I) 406
- Stumm, W., Sigg, L., Zobrist, J., Zürcher, F.
The Chemistry of Fog: Factors Regulating its Composition (R) 159
- Suppan, P., Haarmann, K., Haselbach, E.
Triplet State Lifetime of Anthracene in Benzene Solution (C) 198
- Tamm, C.
Professor Tadeus Reichstein zum 90. Geburtstag (I) 266
- Tenud, L., Meul, T., Miller, R.
Ökonomische Herstellung von Feinchemikalien: Tetronsäure (C) 73
- Terlouw, J. K., Schwarz, H., van den Berg, K. J., Lebrilla, C. B.
Generation of Carbamic Acid (NH₂CO₂H) and its Radical Cation as Stable Species in the Gas Phase (C) 122
- Tomka, I., Stepito, R. F. T.
Injection Moulding of Natural Hydrophilic Polymers in the Presence of Water (R) 76
- Ursprung, H.
Die Schweiz braucht mehr Ingenieure (E) 141
- Vogel, P., Burnier, G.
Synthesis and Tandem Diels-Alder Reactivity of 1,3-Dimethoxy-5,6,7,8-tetramethylidenebicyclo[2.2.2]oct-2-ene (C) 429
- von Zelewsky, A.
Strukturprobleme in der Schweizer Chemie? (K) 369
- Walba, D. M.
More Stereochemistry – Bürgenstock 1987 (JOKES) (I) 263
- Walder, L., Abrecht, S., von Escher, K.
Digitale Erfassung und Auswertung elektrochemischer Transienten mittels A/D-Wandlung und Z80-Mikrocomputer (C) 434
- Walthard, F. P.
Im Blickpunkt: ILMAC – Meriten und Chancen
- Widmer, H. M.
Aspekte der Chromatographie (1) (K) 37
Aspekte der Chromatographie (2) (K) 71
Jahrmart der Neuheiten: PITTCON '87 (K) 128
Aspekte der Chromatographie (3) (K) 156
Analytik in fließenden Systemen (1) (K) 202
Analytik in fließenden Systemen (2) (K) 300
Ervin Kovats und «Analytical High Tech» im «Rhine Valley» (K) 345
Supercritical Fluid Chromatography (SCF) Die Dynamik der Instrumentalanalytik und ihre Auswirkungen (K) 402
(K) 432
- Wunderli-Allenspach, H.
Wieviel Wissenschaft braucht die Pharmazie? (R) 241
- Zahir, S., Vogt, J.
Reports from Conferences: Polymer Blends (I) 442
- Zass, E.
Online-Datenbank-Recherchen an der Hochschule (Erfahrungen in der Abteilung für Chemie der ETH Zürich) (R) 96
- Zollinger, H.
Verflechtungen der Chemie (E) 95

Authors

Autorenregister Chimia 41 (1987)

Auteurs

Arigoni, D.	188	Gruntz, U.	216	Mentha, Y.	26	Sigel, H.	11
Abrecht, S.	434	Guerry, P.	341	Meul, T.	73	Sigg, L.	159
Baccini, P.	228	Güntherodt, H.-J.	418	Miller, R.	73	Simchen, G.	152
Bannwarth, W.	302	Haarmann, K.	198	Mischo, T.	344	Simon, W.	397
Beer, H.-F.	67	Haas, A.	340, 344	Mohler, H.	5	Solms, J.	368
Behringer, C.	397	Hädener, K.	119	Müller, P.	244, 399	Spahni, W.	200
Benner, S. A.	142	Haselbach, E.	198	Murty, B. A. R. C.	32	Speiser, A. P.	51
Bernardinelli, G.	244	Haefely, W. E.	389	Nadig, H.	297	Spurr, P. R.	32
Bernauer, K.	84	Heinzer, F.	217	Nasielski, J.	343	Steinmetz, M.	416
Blanc, J.	399	Hennecke, H.	370	Nasielski-Hinkens, R.	343	Stephan, W.	63
Bodmer, A.	179	Hunkler, D.	32	Neier, R.	341	Stepo, R. F. T.	76
Brechbühler, B.	72, 250	Jakabos, A.	168	Neuenschwander, M.	60	Streith, J.	406
Bührer, H.	39	Jenny, H.	418	Ochsner, H.	132	Stumm, W.	159
Burger, U.	26	Jørgensen, C. K.	117, 150	Ohloff, G.	180, 181, 444	Suppan, P.	198
Burnier, G.	429	Kasprowski, J.	340	Ourisson, G.	191	Tamm, C.	266
Calzaferri, G.	119, 200, 248	Kauffman, G. B.	150	Pfeuffer, L.	125, 126	Tenud, L.	73
Casutt, M.	148	Kawski, A.	154	Pfyffer, J.	244	Terlouw, J. K.	122
Comba, P.	84	Kohlschreiber, T.	343	Pindur, U.	125, 126	Thomas, H.	418
Corey, E. J.	187	Kohne, B.	63, 196, 343	Pinkos, R.	32	Thorel, P. J.	26
Cosandey, M.	357	Koller, P.	218	Poetsch, E.	148	Tomka, I.	76
Darms, R.	358	Korinth, F.	343	Praefcke, K.	63, 196, 343	Ursprung, H.	141
Daub, J.	52	Krätler, B.	277	Prinzbach, H.	32, 426	van den Berg, K. J.	122
Devlin, J. P.	261	Kubicki, A.	154	Psaras, P.	63	Vogel, P.	429
Dobler, M.	413	Küenzi, M.	206	Quack, M.	443	Vogt, J.	442
Eigen, M.	193, 195	Lebrilla, C. B.	122	Ramos Tombo, G. M.	206	von Escher, K.	434
Ernst, R. R.	323	Lehmann, B.	397	Reisfeld, R.	117	von Zelewsky, A.	369
Eschenmoser, A.	193	Lemieux, R. U.	189	Richarz, W.	322	Verhoeven, C.	343
Escher, A.	60	Leon, L.	231	Rodriguez, D.	244	Wahl, F.	426
Etzkorn, F. A.	293	L'Eplattenier, F.	276	Roth, W. R.	32	Walba, D. M.	263
Eyal, M.	117	Leu, R. E.	1	Rzehak, W.	152	Walder, L.	434
Fessner, W.-D.	32	Leuenberger, H.	231	Schaller, J.-P.	244	Walthard, F. P.	219
Finot, P.-A.	382	Linde, H. H. A.	231	Schadt, M.	347	Widmer, H. M.	37, 71, 128, 156, 202, 300, 345, 402
Frey, R. L.	1	Lipphardt, G.	253	Schär, H.-P.	206	Wunderli-Allenspach, H.	241
Fritz, H.	32, 426	Maier, W. F.	293	Scheck, L.	43	Zahir, S.	442
Ghisalba, O.	206	Mareda, J.	399	Scheffold, R.	67	Zass, E.	96
Giger, W.	250	Marquardt, P.	63	Schulze, C.	29, 245	Zobrist, J.	159
Girard, U.	169	Matile, P.	376	Schwarz, H.	29, 122, 245	Zollinger, H.	95
Gloyna, D.	154	McEwen, A. B.	293	Seiler, P.	104	Zürcher, F.	159
Grund, C.	32	Meermann, H.	404	Séquin, U.	297		
		Melder, J. P.	426				

Subject Index

Sachverzeichnis

Chimia 41 (1987)

Table des matières

Alkylierungsreaktionen, Stereochemische Untersuchungen von biologischen –	188	Bis(sulfinylamido)selen OSN-Se-NSO, Synthese von –	340
Analytik		Blood Group Determinant by the Lectin 4 of <i>Griffonia simplicifolia</i> , The Binding of the Lewis b –	189
Aspekte der Chromatographie (1)	37	Carbamic Acid (NH ₂ CO ₂ H) and its Radical Cation as Stable Species in the Gas Phase, Generation of –	122
Aspekte der Chromatographie (2)	71	Carbohydrates	
Aspekte der Chromatographie (3)	156	The Binding of the Lewis b Blood Group Determinant by the Lectin 4 of <i>Griffonia simplicifolia</i>	189
Jahrmart der Neuheiten: PITTCON '87	128	Carbonate-Selective Chromoionophores	397
Analytik in fließenden Systemen (1)	202	Catalytic Reactions of Hydrocarbons with Dideuterium, Significance of Isotopic Distributions in –	293
Analytik in fließenden Systemen (2)	300	Chelating Ligand	
Kurt Grob und die hochauflösende Gaschromatographie	250	Efficient Synthesis of Dipyrazino [2,3- <i>f</i> ; 2',3'- <i>h</i>] quinoxaline	343
Ervin Kovats und «Analytical High Tech» im «Rhine Valley»	345	Chemiefachmesse	
Die Schweizerische Gesellschaft für Analytische und Angewandte Chemie (SGAAC), 100 Jahre	368	Im Blickpunkt: ILMAC – Meriten und Chancen	
Supercritical Fluid Chromatography (SCF)	402	10. ILMAC – «a Show with a View»	322
Die Dynamik der Instrumentalanalytik und ihre Auswirkungen	432	Chemie-Information	
Anthracene in Benzene Solution, Triplet State Lifetime of –	198	Online-Datenbank-Recherchen an der Hochschule	96
Antibody		Online-Informationssystem DATA-STAR, heute und morgen	132
The Genetic Basis of Antibody Diversity; Nobel Prize 1987 in Physiology or Medicine	416	Chemie-Organisationen	
Aromatic Anions		Profil: Der Schweizerische Chemiker-Verband (SchV)	268
Valence Isomers of Aromatic Compounds: On the Mechanism of the Katz Reaction	26	Chemie, Verflechtungen der –	95
Ausbildung		Chemische Industrie	
Forschung und Ausbildung als zukunftsichernde Investition	51	Retrospektive: Die wirtschaftliche Bedeutung der Chemischen Industrie in Basel	5
Die Schweiz braucht mehr Ingenieure	141	Die Basler Chemie im heutigen Umfeld	179
Wieviel Wissenschaft braucht die Pharmazie?	241	Chromatographie, Aspekte der –	37, 71, 156
Basel		Chromatography (SFC), Supercritical Fluid –	402
Wie Basel zur Pharmaziestadt wurde – Geschichten um das Schweizerische Pharmaziehistorische Museum	231	Chromoionophores, Carbonate-Selective	397
Benzodiazepine Receptor, Structure and Function of the –	389	Conjugated Systems, Particle in a One-Dimensional Box as a Model for the Description of –	248
Bi-cyclononatetraenylide – Reaction of Bi-cyclononatetraenyl with Potassium, Synthesis and Oxidative Coupling of –	60	Cycloaddition	
Biodegradation		[4 + 2]-Cycloaddition with Inverse Electron Demand: Reaktion of 3-Vinylindoles with Dimethyl 1,2,4,5-Tetrazine-3,6-dicarboxylate	125
Microbial Degradation and Utilization of Selected Organophosphorus Compounds – Strategies and Applications	206	[4 + 2]-Cycloadditions to 1'-Phenyl-Substituted 3-Vinylindoles with <i>N</i> -Phenylmaleimide: An Access to New [a]Annellated Carbazole Derivates	126
Biological Catalyst		Cyclopropenes, Stereochemistry of the Diels-Alder Addition of Halogenated –	244
The Porphinoids – Versatile Biological Catalyst Molecules	277	Dehydrogenation of 2-Octyne in the Gas Phase – Evidence for Direct Functionalization of Remote C–H Bonds, Fe [⊖] -Induced –	29
Biotechnology		Diels-Alder Addition of Halogenated Cyclopropenes, Stereochemistry of the –	244
Ecology and Biotechnology of Microbial Nitrogen Fixation	370	Diels-Alder Reactivity, Tandem – of 1,3-Dimethoxy-5,6,7,8-tetramethylidene-bicyclo[2.2.2]oct-2-ene	429
(+)-Biotin aus L-Cystein, Stereoselektive Synthesewege zu –	148	Dipyrazino[2,3- <i>f</i> ; 2',3'- <i>h</i>]quinoxaline, Efficient Synthesis of –	343

DNA Fragments					
Gene Technology: a Challenge for a Chemist	302				
Drugs					
Structure and Function of the Benzodiazepine Receptor	389				
Dynamics, Molecular-					
Two-Dimensional NMR Spectroscopy: A Powerful Tool for the Investigation of Molecular Structure and Dynamics	323				
Elektrochemische Transienten					
Digitale Erfassung und Auswertung elektrochemischer Transienten mittels A/D-Wandlung und Z80-Mikrocomputer	434				
Electro-optical Effects: Display Applications, Nematic Liquid Crystals and –	347				
Elektrosynthese, Vitamin B ₁₂ -katalysierte –: Substrat-B ₁₂ -Coadsorption an der «Glassy Carbon»-Kathode	67				
Energiequellen					
Geht es ohne Kernenergie?	253				
Energietechnik und Energiepolitik, Informationen über –	260				
Entsorgung					
Die Schweiz ist gut versorgt – wie wird sie entsorgt?	228				
Evolution					
Redesigning Life: Organic Chemistry and the Evolving Protein	142				
Evolution of Terpenes: A Hypothetical Phylogeny from Clays to Cholesterol	191				
The Physics of Evolution	195				
Feinchemikalien: Tetrensäure, Ökonomische Herstellung von –	73				
Fe [⊕] -Induced Dehydrogenation of 2-Octyne in the Gas Phase – Evidence for Direct Functionalization of Remote C–H Bonds	29				
Flow Injection Analysis (FIA)					
Analytik in fließenden Systemen	202, 300				
Flüssigkristalle					
Discotische Flüssigkristalle mit neuartigen Lateralfunktionen	63				
Hexaalkinylbenzol-Derivate, erste Kohlenwasserstoffe als neuartige columnar- oder nematisch-discotische Flüssigkristalle	196				
Nematic Liquid Crystals and Electro-optical Effects: Display Applications	347				
Fog, The Chemistry of –: Factors Regulating its Composition	159				
Food and Human Metabolism, The Role of Nitrogen-containing Substances in –	382				
Forschung und Ausbildung als zukunftsichernde Investition	51				
Gaschromatographie, Kurt Grob und die hochauflösende –	250				
Gelatin					
Injection Moulding of Natural Hydrophilic Polymers in the Presence of Water	76				
Gene Technology: a Challenge for a Chemist	302				
Gingkolides, Recent Research in the Terpenoid Field: Synthetic Approaches to the C ₂₀ and C ₁₅ –	187				
Halogen-Verbindungen					
Erzeugung von oligomerem und monomerem CF ₃ SN	344				
Hexaalkinylbenzol-Derivate, erste Kohlenwasserstoffe als neuartige columnar- oder nematisch-discotische Flüssigkristalle	196				
HTL-Chemiedozententreffen in Winterthur	39				
Hydrocarbons with Dideuterium, Significance of Isotopic Distributions in Catalytic Reactions of –	293				
ILMAC					
Im Blickpunkt: ILMAC – Meriten und Chancen	219				
10. ILMAC – «a Show with a View»	322				
ILMAC 87 und IPHARMEX 87 – Rückblick	407				
Industrie					
Die Dynamik der Instrumentalanalytik und ihre Auswirkungen	432				
Infrared Spectroscopy, Correlation of Linestrength and Linewidth in Highly-Resolved –	119				
Injection Moulding of Natural Hydrophilic Polymers in the Presence of Water	76				
Inorganic Compounds, Nature and Notation: Ewens-Bassett Numbers and Oxidation States of –	150				
Isotopic Distributions in Catalytic Reactions of Hydrocarbons with Dideuterium, Significance of –	293				
IUPAC Nomenklatur	41, 265, 317				
Katz Reaction, Valence Isomers of Aromatic Compounds: On the Mechanism of the –	26				
Kernenergie					
Geht es ohne Kernenergie?	253				
Informationen über Energietechnik und Energiepolitik	260				
Kohlenwasserstoff-Verbindungen, Mehrfach ungesättigte – als Synthesebausteine: Elektronenreiche Heptafulvene	52				
Konformationsänderungen bei der strahlungslosen Deaktivierung des S ₁ -Zustands Donor-Acceptorsubstituierter <i>trans</i> -Stilbene mittels Fluoreszenzpolarisation, Nachweis von –	154				
Kristallstruktur					
Hochauflösende Röntgen-Strukturanalyse	104				
Kronenether; Nobel Prize 1987 in Chemistry	413				
Kunststoffe sind nicht einfach Chemieprodukte	276				
Lactone					
Synthese von bicyclischen Lactonen aus Aldehyden und 2,5-Bis(trimethylsiloxy)thiophen	152				
Linestrength and Linewidth in Highly-Resolved Infrared Spectroscopy, Correlation of –	119				
Liquid Crystal Display (LCD)					
Nematic Liquid Crystals and Electro-optical Effects: Display Applications	347				
Luminescence of Titanium (III) in Aluminium Oxide, Unusual –	117				
Macromolecular Chemistry	442				
Markt: Apparate, Chemikalien und Dienstleistungen	44, 85, 135, 172, 223, 272, 319, 359				
Mass Spetrometry					
Fe [⊕] -Induced Dehydrogenation of 2-Octyne in the Gas Phase – Evidence for Direct Functionalization of Remote C–H Bonds	29				
Generation of Carbamic Acid (NH ₂ CO ₂ H) and its Radical Cation as Stable Species in the Gas Phase	122				
Mn [⊕] -Induced Loss of Ethylene from Gaseous 4-Octyne	245				
Metal-Coordination of 1,N ⁶ -Ethenoadenine Derivatives in Comparison with their Parent Compounds Adenosine, AMP and ATP, Self-Association, Protonation, and –	11				
Mikrocomputer					
Digitale Erfassung und Auswertung elektrochemischer Transienten mittels A/D-Wandlung und Z80-Mikrocomputer	434				
Molecular Energy Transfer	443				
Molecular Structure and Dynamics, Two-Dimensional					

NMR Spectroscopy: A Powerful Tool for the Investigation of –	323	Nachweis von Konformationsänderungen bei der strahlungslosen Deaktivierung des S ₁ -Zustands Donor-Acceptor-substituierter <i>trans</i> -Stilbene mittels Fluoreszenzpolarisation	154
Nachrufe		Triplet State Lifetime of Anthracene in Benzene Solution	198
Professor Kurt Grob	72, 250	Photochemische Zelle mit 1.1 Volt Leerlaufspannung	200
Professor Werner Marty	84	Photocycloaddition	
Leo M. Scheck	218	Photochemistry of Tetracyclo[7.2.0 ^{4,11} .0 ^{6,10}]dodeca-2,7-diene Based Systems	32
Naturstoffchemie		Photochemical Cycloadditions to 5,6-Dihydro-4-pyridones	341
Leopold Ruzicka Centennial Symposium	180	Synthesis and Photochemistry of Tetracyclo-[6.2.2.2 ^{3,6} .0 ^{2,7}]tetradeca-4,9,11,13-tetraene Based Systems	426
Nitrogen-containing Substances in Food and Human Metabolism, The Role of –	382	Physics of Evolution, The –	195
Nitrogen Fixation, Ecology and Biotechnology of Microbial –	370	PITTCON '87, Jahrmakrt der Neuheiten	128
NMR Spectroscopy		Pluramycin Type Antibiotics, Synthesis and NMR Spectral Data of some Esters Related to the Side Chain in –	297
Synthesis and NMR Spectral Data of some Esters Related to the Side Chains in Pluramycin Type Antibiotics	297	Polymere	
Two-Dimensional NMR Spectroscopy: A Powerful Tool for the Investigation of Molecular Structure and Dynamics	323	Injection Moulding of Natural Hydrophilic Polymers in the Presence of Water	76
Nobel Prize 1987		Kunststoffe sind nicht einfach Chemieprodukte	276
in Chemistry: Thema mit Variationen: Kronenether	413	Polymer Blends	442
in Physiology or Medicine: The Genetic Basis of Antibody Diversity	416	Porphinoids – Versatile Biological Catalyst Molecules, The –	277
in Physics: Exitement in Solid State Physics: High-Temperature Superconductors Arrive	418	Protein	
Nucleotides		Redesigning Life: Organic Chemistry and the Evolving Protein	142
Self-Association, Protonation, and Metal-Coordination of 1,N ⁶ -Ethenoadenine Derivatives in Comparison with their Parent Compounds Adenosine, AMP and ATP	11	Pyridone	
Ökologie und Ökonomie		Photochemical Cycloaddition to 5,6-Dihydro-4-pyridones	341
Umweltpolitik mit marktwirtschaftlichen Instrumenten	1	Reichstein, Professor Tadeus zum 90. Geburtstag	266
Retrospektive: Die wirtschaftliche Bedeutung der chemischen Industrie in Basel	5	Reports from Conferences	
Online-Datenbank-Recherchen an der Hochschule	96	HTL-Chemiedozententreffen in Winterthur	39
Informationsdienst DATA-STAR, heute und morgen	132	Stereochemistry – Bürgenstock 1987 (EUCHEM)	261
Organic Synthesis		More Stereochemistry – Bürgenstock 1987 (JOKES)	263
Synthesis and Tandem Diels-Alder Reactivity of 1,3-Dimethoxy-5,6,7,8-tetramethylidene-bicyclo[2.2.2]oct-2-ene	429	Chimie Organique et Bio-Organique	406
Synthesis and Photochemistry of Tetracyclo-[6.2.2.2 ^{3,6} .0 ^{2,7}]tetradeca-4,9,11,13-tetraene Based Systems	426	Polymer Blends	442
Organometallic Compounds		Molecular Energy Transfer	443
Mn ⁰ -Induced Loss of Ethylene from Gaseous 4-Octyne	245	Röntgen-Strukturanalyse, Hochauflösende –	104
Organophosphorus Compounds – Strategies and Applications, Microbial Degradation and Utilization of Selected –	206	Ruzicka, Leopold Centennial Symposium	180
Oxidation States of Inorganic Compounds, Nature and Notation: Ewens-Bassett Numbers and –	150	Einführungsrede des Präsidenten der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft	180
Oxidative Coupling and Synthesis of Bi-cyclononatetraenylide – Reaction of Bi-cyclononatetraenyl with Potassium	60	Der Forscher Leopold Ruzicka als Erfinder	181
Particle in a One-Dimensional Box as a Model for the Description of Conjugated Systems	248	Zwischenreden – Zwiesprachen	193
Patentrecht: Klares Votum für Neuheitenschronfrist	404	Schwefel-Stickstoff-Verbindungen	
Personalia	42, 84, 135, 167, 215, 265, 318, 358	Erzeugung von oligomerem und monomerem CF ₃ SN	344
Pharmazie, Wieviel Wissenschaft braucht die –?	241	Schweizer Chemie, Strukturprobleme in der –	369
Pharmaziehistorische Museum, Wie Basel zur Pharmaziestadt wurde – Geschichten um das Schweizerische –	231	Schweizerische Gesellschaft für Analytische und Angewandte Chemie (SGAAC), 100 Jahre	368
Photochemie		Selen-Verbindungen	
Photochemistry of Tetracyclo[7.2.0 ^{4,11} .0 ^{6,10}]dodeca-2,7-diene Based Systems	32	Synthese von Bis(sulfinylamido)selen OSN-Se-NSO	340
		Seneszenz bei Pflanzen und ihre Bedeutung für den Stickstoff-Haushalt	376
		Silberzeolithe	
		Photoelektrochemische Zelle mit 1.1 Volt Leerlaufspannung	200
		Solvolysis Data for Tertiary Carbon Substrates, Steric Effects on Reaction Rates: Correlation Analysis of –	399
		Starch	
		Injection Moulding of Natural Hydrophilic Polymers in the Presence of Water	76

Stereochemie		Terpenes, Evolution of –: A Hypothetical Phylogeny from Clay to Cholesterol	191
Bürgenstock 1987 (EUCHEM)	261	Terpenoids	
Bürgenstock 1987 (JOKES)	263	Recent Research in the Terpenoids Field: Synthetic Approaches to the C ₂₀ and C ₁₅ Ginkgolides	187
Stereochemische Untersuchungen von biologischen Alkylierungsreaktionen	188	Tetracyclo[7.2.0 ^{4,11} .0. ^{6,10}]dodeca-2,7-diene Based Systems, Photochemistry of –	32
Stereochemistry of the Diels-Alder Addition of Halogenated Cyclopropenes	244	Tetronsäure, Ökonomische Herstellung von Feinchemikalien: –	73
Steric Effects on Reaction Rates: Correlation Analysis of Solvolysis Data for Tertiary Carbon Substrates	399	Titanium (III) in Aluminium Oxide, Unusual Luminescence of –	117
Stereochemie		Umweltchemie	
Stereochemie		The Chemistry of Fog: Factors Regulating its Composition	159
Stereochemie		Umweltpolitik mit marktwirtschaftlichen Instrumenten	1
Stereochemie		Umweltschutz	
Stereochemie		Die Basler Chemie im heutigen Umfeld	179
Stereochemie		Vinylindoles	
Stereochemie		[4 + 2]-Cycloaddition with Inverse Electron Demand: Reaktion of 3-Vinylindoles with Dimethyl 1,2,4,5-Tetrazine-3,6-dicarboxylate	125
Stereochemie		[4 + 2]-Cycloadditions to 1'-Phenyl-Substituted 3-Vinylindoles with <i>N</i> -Phenylmaleimide: An Access to New [<i>a</i>]Anellated Carbazole Derivatives	126
Stereochemie		Vitamin B ₁₂ -katalysierte Elektrosynthese: Substrat-B ₁₂ -Coadsorption an der «Glassy Carbon»-Kathode	67
Stickstoff-Haushalt, Seneszenz bei Pflanzen und ihre Bedeutung für den –	376		
Stoffhaushalt			
Die Schweiz ist gut versorgt – wie wird sie entsorgt?	228		
Superconductors			
Excitement in Solid State Physics: High-Temperature Superconductors Arrive: Nobel Prize in Physics	418		
Synthesebausteine: Elektronenreiche Heptafulvene, Mehrfach ungesättigte Kohlenwasserstoff-Verbindungen als –	52		
Synthese von bicyclischen Lactonen aus Aldehyden und 2,5-Bis(trimethylsiloxy)thiophen	152		
Technologie			
Die Schweiz braucht mehr Ingenieure	141		