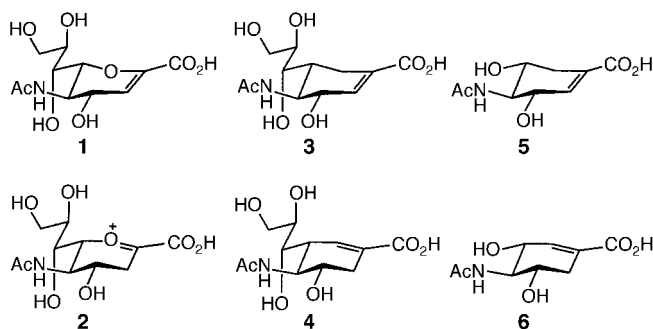


Carbocyclische Analoga von *N*-Acetyl-2,3-didehydro-2-desoxy-D-neuraminsäure (Neu5Ac2en, DANA): Synthese und Hemmwirkung auf virale und bakterielle Neuraminidasen**

Steffen Vorwerk und Andrea Vasella*

Die Neuraminidase der Influenzaerreger ist für die Vermehrung und Infektiosität dieser Viren von entscheidender Bedeutung;^[1] ihre Hemmung bildet die Grundlage einer Chemotherapie der Grippe.^[2] Neuraminidasen finden sich auch in pathogenen Bakterien, wobei die Rolle dieser Enzyme für deren Pathogenität noch nicht ausreichend bekannt ist.^[3] *N*-Acetyl-2,3-didehydro-2-desoxy-D-neuraminsäure (Neu5Ac2en, DANA) **1**^[4] ist der Prototyp der Neuraminidase-Inhibitoren. Sie hemmt nicht nur die viralen, sondern auch eine Reihe bakterieller Neuraminidasen, kaum aber die aus *Salmonella typhimurium* LT2.^[5] Dies erstaunt, da durch Röntgenstrukturanalysen die Ähnlichkeit der aktiven Zentren der Neuraminidasen aus *Vibrio cholerae*, *Salmonella typhimurium* und mehreren Stämmen des *Influenza*-Virus erkennbar ist.^[6] DANA **1** gilt als Übergangszustandsanaloger Hemmstoff.^[7] Man erwartet nun, daß die dem hypothetischen Zwischenprodukt **2**^[8] noch ähnlichere carbocyclische Verbindung **4** Neuraminidasen stärker hemmt als DANA **1** oder das Isomer **3**. In Übereinstimmung damit hemmt das Cyclohexen **6** die *Influenza*-A-Neuraminidase (N2) stärker als die isomere Verbindung **5**.^[9] Allerdings ist die Bedeutung dieses Befundes

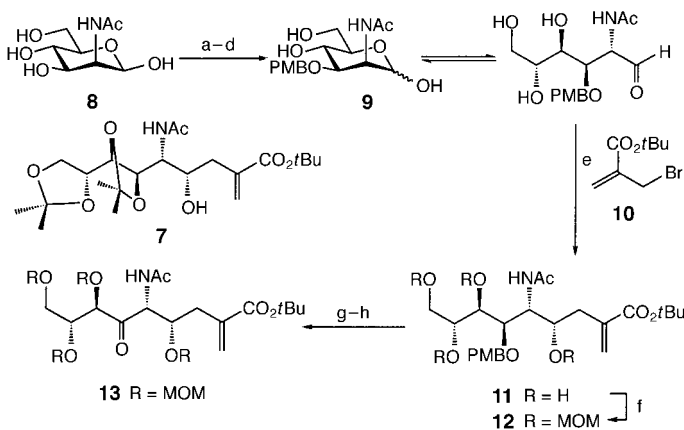


angesichts der fehlenden Seitenkette unklar. Wir haben nun die Analoga **3** und **4** hergestellt, um den Einfluß der Lage der Doppelbindung auf die Hemmung der viralen Neuraminidase zu bestimmen und gegebenenfalls einen Neuraminidase-hemmstoff für *Salmonella typhimurium* zu gewinnen.

[*] Prof. Dr. A. Vasella, Dipl.-Chem. S. Vorwerk
Laboratorium für Organische Chemie
ETH-Zentrum
Universitätstrasse 16, CH-8092 Zürich (Schweiz)
Fax: (+41) 1-632-1136
E-mail: vasella@sugar.org.chem.ethz.ch

[**] Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung und der Hoffmann-La Roche AG, Basel, unterstützt. Prof. Dr. V. Gramlich und Dr. B. Schweizer danken wir für die Röntgenstrukturanalysen und Prof. W. Graeme Laver, John Curtin School of Medical Research, Australian National University, Canberra, für die Bestimmung der Neuraminidase-Hemmung.

6a-Carba-*N*-acetyl-D-neuraminsäure^[10] ist das einzige bekannte carbocyclische Neuraminsäure-Analogon mit intakter Seitenkette, während mehrere carbocyclische Analoga mit fehlender,^[9] verkürzter^[11] oder veränderter Seitenkette^[9] entweder partialsynthetisch aus Chinasäure oder über eine Diels-Alder-Cycloaddition hergestellt wurden. Wir planten, die Cyclohexene **3** und **4** über eine Ketyl-Olefin-Cyclisierung zu synthetisieren. Die Zwischenstufe **7** (Schema 1) einer



Schema 1. a) Allylalkohol, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, 95 °C, 80%; b) (4-Methoxyphenyl)-acetaldehyddimethylacetal, kat. $p\text{TsOH}$, MeCN, 0 °C, 70%; c) 2,2,2-Trichloracetimidensäure-4-methoxybenzylester, kat. Trifluormethansulfonsäure, THF/ Et_2O , 0 °C, 88%; d) 1. kat. $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$, Ameisensäure, Et_3N , Dioxan, 65–95 °C, 2. AcOH, Raumtemperatur (RT), 92%; e) Indium, MeCN/0.1M HCl 20/1, 0.1 Äquiv. TBAI, 40 °C, 60–70%; f) Methoxymethylchlorid (MOMCl), $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, 1,2-Dichlorethan, kat. TBAI, 4-PP, 0–25 °C, 91%; g) 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon (DDQ), $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$, RT, 92%; h) Dess-Martin-Periodinan, CH_2Cl_2 , RT, 98%. PMB = 4-Methoxybenzyl; MOM = Methoxymethyl.

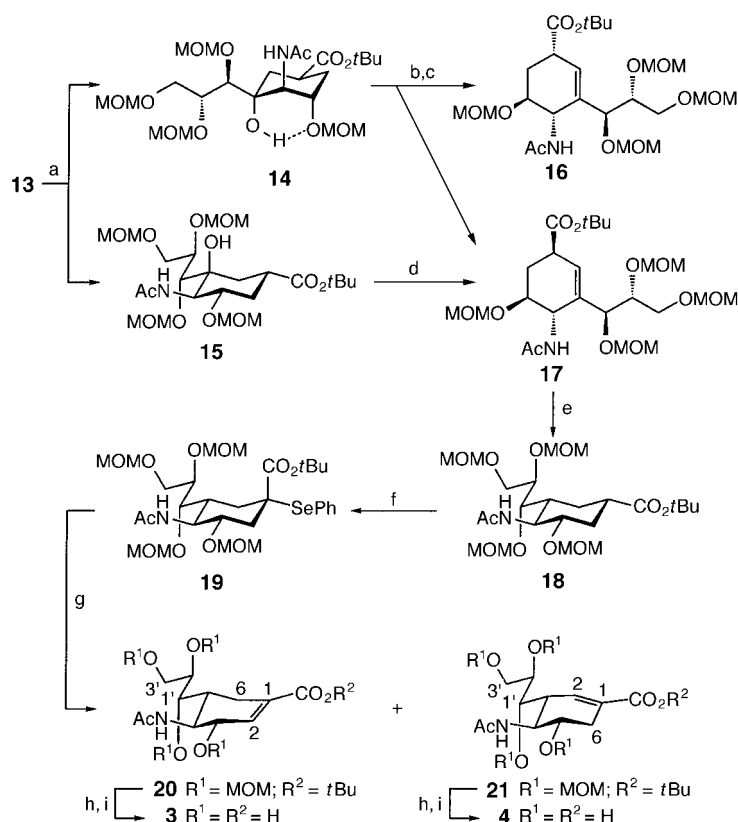
unserer Synthesen der *N*-Acetyl-D-neuraminsäure^[12] enthält sämtliche C-Atome, die zum Aufbau einer Carbaneuraminsäure gebraucht werden und läßt sich in wenigen Stufen erhalten. Die für die regioselektive Herstellung eines Radikals erforderliche Differenzierung der OH-Gruppen muß jedoch auf einer früheren Stufe der Synthese erfolgen. Daher haben wir aus *N*-Acetyl- β -D-mannosamin **8** in fünf Stufen und 45 % Ausbeute die partiell geschützte Aldose **9** hergestellt. Um die bekannte Kettenverlängerung^[12] mit dem Brommethacrylat **10** in wäßriger Lösung durchzuführen, ersetzten wir Zink durch Indium^[13] und erhielten selektiv den Homoallylalkohol **11**^[14] in 60–70 % Ausbeute (d.s. > 90 %). Die Diastereoselektivität hängt stark vom Verhältnis MeCN/Wasser und von der eingesetzten Menge an Tetrabutylammoniumiodid (TBAI) ab.

Versuche, die OH-Gruppen von **11** unter Standardbedingungen^[15] zu methoxymethylieren, führten zu Gemischen aus der gewünschten Verbindung **12**, unvollständig O-alkylierten sowie O- und N-alkylierten Produkten. Dagegen bewährte sich eine Methoxymethylierung mit Methoxymethylchlorid (MOMCl) in Gegenwart von Ethyl(diisopropyl)amin und katalytischen Mengen an 4-Pyrrolidinyppyridin (4-PP),^[16] die allerdings nur bei Zugabe von TBAI vollständig verlief. Die selektive Spaltung des so erhaltenen Ethers **12** mit DDQ^[17] lieferte nach Dess-Martin-Oxidation^[18] des intermediären

Alkohols^[19] das Keton **13** in 70 % Gesamtausbeute ohne Epimerisierung benachbarter chiraler Zentren.

Die Umsetzung von **13** mit Samarium(II)-iodid in THF/Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPT) und *tert*-Butylalkohol als Protonenquelle führte über eine Ketyl-Olefin-Cyclisierung^[20] zu den Cyclohexancarbonsäureestern **14**^[14] und **15**, die chromatographisch gereinigt wurden (Schema 2). Die regioselektive Wasserabspaltung unter Bildung eines Alkens gelang nur mit dem Martin-Sulfuran,^[21] mit dem **15** bei 0 °C^[22] in den gewünschten β,γ -ungesättigten Ester **17** überführt wurde. Die analoge Umsetzung von **14** lieferte nach Hydrolyse mit verdünnter Essigsäure^[23] eine Mischung der ungesättigten Ester **16** und **17**. Sämtliche Versuche, **16** und **17** in die Isomere mit konjugierten Doppelbindungen umzuwandeln, schlugen fehl. Somit wurde **17** zu **18** hydriert, das mit Lithium(cyclohexyl)isopropylamid^[24] (LICA) deprotoniert und mit Ph₂Se₂^[25] zum äquatorialen Phenylselenid **19**^[14] (64 %) umgesetzt wurde. Da sich **19** in Lösung als instabil erwies, wurde es direkt durch Behandlung mit H₂O₂ und Pyridin bei 0 °C und nachfolgendem Erwärmen auf 27 °C zu den regioisomeren α,β -ungesättigten Estern **20** und **21**^[14] umgesetzt. Die Isomere wurden durch präparative HPLC voneinander getrennt und in vier Stufen in die Zielverbindungen **3** und **4** umgewandelt (Tabelle 1).

Das Cyclohexen **3** („CarbaDANA“) erwies sich als schwacher Inhibitor^[26] der Neuraminidasen aus *Influenza A* (N2;



Schema 2. a) SmI₂, THF/HMPT, *t*BuOH, RT, 93 % (**14**:**15** = 40:60); b) Martin-Sulfuran, CCl₄, RT; c) 5proz. AcOH, RT, 67 % (**16**:**17** = 80:20); d) Martin-Sulfuran, CCl₄, 0 °C, 95 %; e) H₂, Pd/C, AcOEt, RT, 82 %; f) 1. LICA, THF, -78 °C → RT, 2. Ph₂Se₂, THF, -78 °C; g) 1. H₂O₂, CH₂Cl₂, 0 °C, 2. Pyridin, RT, 53 % (über zwei Stufen, **20**:**21** = 64:36); h) 1. HCl/MeOH, 90 °C, 2. CH₂N₂/Et₃O, MeOH, RT, 3. Ac₂O, MeOH, RT, i) 1. Et₃N, H₂O, 0 °C, 2. DOWEX H⁺; **3**: 62 %; **4**: 57 % (über vier Stufen).

Tabelle 1. Analytische Daten von **3** und **4**. [a]

3: Farbloses Lyophilisat; R_f: 0.35 (*n*PrOH/H₂O 7/1); HPLC: R_t = 8.6 min; [α]_D²⁵ = 42.5° (*c* = 0.08, H₂O); ¹H-NMR: δ = 6.41 (br. t, *J* = 1.9, 1 H; H-2), 4.29 (ddt, *J* = 9.1, 3.7, 1.8, 1 H; H-3), 3.79 (ddt, *J* = 11.6, 2.0, 1 H; H-3'), 3.76 (dd, *J* = 11.9, 9.1, 1 H; H-4), 3.60 (AB-System mit virtueller Kopplung, 2 H; H-2', H-1'), 3.54 (dd mit virtueller Kopplung, *J* = 11.6, 6.0, 1 H; H-3'), 2.37 (br. dd, *J* = 17.5, 5.3, 1 H; H_c-6), 2.25 (ddt, *J* = 17.4, 11.2, 3.2, 1 H; H_a-6), 2.08 (tdd, *J* = 11.4, 5.4, 1.6, 1 H; H-5), 2.02 (s, 3 H; AcN); ¹³C-NMR: δ = 177.87 (s, CO₂H), 177.66 (s, AcN), 138.50 (s, C-1), 135.96 (d, C-2), 73.91 (d, C-2', 73.27 (d, C-1'), 70.96 (d, C-3), 66.25 (t, C-3'), 55.77 (d, C-4), 40.26 (d, C-5), 26.35 (t, C-6), 24.73 (q, AcN); HR-MS (NESI): ber. für C₁₂H₁₈NO₇: 288.1083, gef.: 288.1083

4: Farbloses Lyophilisat; R_f: 0.27 (*n*PrOH/H₂O 7/1); HPLC: R_t = 10.8 min; ¹H-NMR: δ = 6.48 (br. t, *J* = 2.4, 1 H; H-2), 3.90 (t, *J* = 10.1, 1 H; H-4), 3.80 (dd, *J* = 12.2, 2.8, 1 H; H-3'), 3.76 (td, *J* = 10.3, 5.0, 1 H; H-5), 3.73 (ddd, *J* = 9.5, 6.5, 2.9, 1 H; H-2'), 3.54 (dd, *J* = 11.9, 6.4, 1 H; H-3'), 3.50 (dd, *J* = 9.6, 1.7, 1 H; H-1'), 2.73 (ddd, *J* = 16.7, 5.2, 1.6, 1 H; H_c-6), 2.69 (ddt, *J* = 9.7, 3.9, 2.0, 1 H; H-3), 2.18 (dddd, *J* = 16.8, 10.0, 4.0, 2.9, 1 H; H_a-6), 2.00 (s, 3 H; AcN); ¹³C-NMR: δ = 177.65 (2s, CO₂H, AcN), 137.61 (s, C-1), 133.52 (d, C-2), 73.68 (d, C-2'), 72.09 (d, C-1'), 72.02 (d, C-5), 66.14 (t, C-3'), 55.09 (d, C-4), 45.89 (d, C-3), 35.88 (t, C-6), 24.91 (q, AcN); HR-MS (NESI): ber. für C₁₂H₁₈NO₇: 288.1083, gef.: 288.1078

[a] HPLC: Hibar (Merck), RP-18 (7 μm), Säule 250 × 25 mm, Eluens: H₂O, Fließgeschwindigkeit: 10 mL min⁻¹. ¹H-NMR: 500 MHz, D₂O; Kopplungskonstanten in Hz. ¹³C-NMR: 125 MHz, D₂O.

IC₅₀ = 0.85 mM) und *S. typhimurium* (IC₅₀ > 0.35 mM). Das Isomer **4** („Iso-CarbaDANA“) hatte dagegen eine etwa 40fach höhere Hemmwirkung auf die *Influenza-A*-Neuraminidase (N2; IC₅₀ = 20 μM) und ist damit ein doppelt so guter Hemmstoff wie DANA **1**.^[27] Iso-CarbaDANA **4** hemmt auch die Neuraminidase aus *S. typhimurium* (IC₅₀ = 39 μM) und ist der beste bisher bekannte Inhibitor dieses Enzyms. Diese Ergebnisse müssen in der unterschiedlichen Konstitution und Halbsessel-Konformation der Cyclohexenringe von **3** und **4** begründet sein, da die Konformationen der Seitenketten beider Verbindungen mit der von DANA **1** übereinstimmen. Die Ursache für das Verhalten der Neuraminidase aus *S. typhimurium* ist weitgehend unklar. Möglicherweise ist das aktive Zentrum dieses Enzyms weniger flexibel als die aktiven Zentren anderer Neuraminidasen und stellt höhere Ansprüche an die Struktur eines Inhibitors.^[28] Die mechanistischen Einzelheiten der Glycosid-Spaltung durch die Neuraminidase aus *S. typhimurium* sind weitgehend unbekannt und werden teilweise kontrovers diskutiert.^[29]

Eingegangen am 16. Januar 1998 [Z11373]

Stichwörter: Enzyminhibitoren • Kohlenhydrate • Radikalreaktionen • Struktur-Aktivitäts-Beziehungen

- [1] P. M. Colman in *The Influenza Viruses: Influenza Virus Neuraminidase, Enzyme and Antigen* (Hrsg.: R. M. Krug), Plenum Press, New York, **1989**, S. 175–218.
- [2] R. C. Wade, *Structure* **1997**, 5, 1139–1145.
- [3] T. Corfield, *Glycobiology* **1992**, 2, 509–521.
- [4] P. Meindl, H. Tuppy, *Monatsh. Chem.* **1969**, 100, 1295–1313.
- [5] a) C. T. Holzer, M. von Itzstein, B. Jin, M. S. Pegg, W. P. Steward, W.-Y. Wu, *Glycoconjugate J.* **1983**, 10, 40–44; b) L. L. Hoyer, P. Roggentin, R. Schauer, E. R. Vimr, *J. Biochem.* **1991**, 110, 462–467.

- [6] a) *V. cholerae*: S. Crennell, E. Garman, G. Laver, E. Vimr, G. Taylor, *Structure* **1994**, 2, 535–544; b) *S. typhimurium*: S. J. Crennell, E. F. Garman, W. G. Laver, E. Vimr, G. Taylor, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, 90, 9852–9856; c) *Influenza A*: J. N. Varghese, W. G. Laver, P. M. Colman, *Nature* **1983**, 303, 35–40; d) P. Bossart-Whitaker, M. Carson, Y. S. Babu, C. D. Smith, W. G. Laver, G. M. Air, *J. Mol. Biol.* **1993**, 232, 1069–1083; e) *Influenza B*: W. P. Burmeister, R. W. H. Ruigrok, S. Cusack, *EMBO J.* **1992**, 11, 49–56.
- [7] C. A. Miller, P. Wang, M. Flashner, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **1978**, 83, 1479–1487.
- [8] A. K. J. Chong, M. S. Pegg, N. R. Taylor, M. von Itzstein, *Eur. J. Biochem.* **1992**, 207, 335–343.
- [9] a) C. U. Kim, W. Lew, M. A. Williams, H. Liu, L. Zhang, S. Swaminathan, N. Bischofberger, M. S. Chen, D. B. Mendel, C. Y. Tai, W. G. Laver, R. C. Stevens, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 681–690; b) N. Bischofberger, C. U. Kim, L. Willard, H. Liu, M. A. Williams (Gilead Sciences, Inc.), WO-B 9626933 A1, **1996** [*Chem. Abstr.* **1996**, 125, 300503].
- [10] S. Ogawa, M. Yoshikawa, T. Taki, S. Yokoi, N. Chida, *Carbohydr. Res.* **1995**, 269, 53–78.
- [11] M. Chandler, R. Conroy, A. W. J. Cooper, R. B. Lamont, J. J. Sciscinski, J. E. Smart, R. Storer, N. G. Weir, R. D. Wilson, P. G. Wyatt, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 1189–1197.
- [12] R. Csuk, M. Hugener, A. Vasella, *Helv. Chim. Acta* **1988**, 71, 609–618.
- [13] a) D. M. Gordon, G. M. Whitesides, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7937; b) T. H. Chan, M. B. Isaac, *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 919–924; c) L. A. Paquette, T. M. Mitzel, M. B. Isaac, C. F. Crasto, W. W. Schomer, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4293–4301.
- [14] Die Struktur wurde durch eine Röntgenstrukturanalyse gesichert. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturaktoren) der in dieser Veröffentlichung beschriebenen Strukturen wurden als „supplementary publication no. CCDC-101 237, -101 240, -101 241 und -101 242“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).
- [15] G. Stork, T. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 1275–1276.
- [16] S. Hintermann, Dissertation, ETH Zürich, **1997**.
- [17] K. Horita, T. Yoshioka, T. Tanaka, Y. Oikawa, O. Yonemitsu, *Tetrahedron* **1986**, 42, 3021–3028.
- [18] a) D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7277–7287.
- [19] Alle Versuche, diesen Alkohol in ein Thiocarbonylderivat zu überführen, verliefen unter Beteiligung der Acetamidogruppe und lieferten Gemische aus Thiocarbamaten und Oxazolinen.
- [20] G. A. Molander, J. A. McKie, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3186–3192.
- [21] R. J. Arhart, J. C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 5003–5010.
- [22] Die Reaktion bei RT lieferte ein Gemisch von **16** und **17**.
- [23] Zur vollständigen Umsetzung mußte mit einem Überschuß an Sulfuran bei RT gearbeitet werden. Unter diesen Bedingungen führte der Angriff der Acetamidogruppe auf das Sulfuran teilweise zu zwei epimeren Iminoacetalen, die bei der Behandlung mit wäßriger Essigsäure die Acetamide **16** und **17** lieferten.
- [24] M. W. Rathke, A. Lindert, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2318–2320.
- [25] a) K. B. Sharpless, R. F. Lauer, A. Y. Teranishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 6137–6139; b) H. J. Reich, J. M. Renga, I. L. Reich, *ibid.* **1975**, 97, 5434–5447.
- [26] Periodat-Thiobarbitursäure-Assay: a) L. Warren, *J. Biol. Chem.* **1959**, 234, 1971–1975; b) D. Aminoff, *Biochem. J.* **1961**, 81, 384–391.
- [27] In Kontrolllexperimenten hemmte DANA **1** die *Influenza*-Neuraminidasen zu 50 % bei einer Konzentration von 42 µM.
- [28] S. J. Crennell, E. F. Garman, C. Philippon, A. Vasella, W. G. Laver, E. R. Vimr, G. L. Taylor, *J. Mol. Biol.* **1996**, 259, 264–280.
- [29] a) X. Guo, W. G. Laver, E. Vimr, M. L. Sinnott, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 5572–5578; b) J. C. Wilson, D. I. Angus, M. von Itzstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 4214–4217.

Unterschiede zwischen der Gasphasen- und der Festkörpermolekülstruktur des einfachsten Phosphoniumylids, $\text{Me}_3\text{P}=\text{CH}_2$ **

Norbert W. Mitzel,* Daniel H. Brown, Simon Parsons, Paul T. Brain, Colin R. Pulham und David W. H. Rankin

Professor Hubert Schmidbaur gewidmet

Bis heute gibt es keine verlässliche Strukturbestimmung des einfachsten Phosphoniumylids, $\text{Me}_3\text{P}=\text{CH}_2$. Dies überrascht wegen der großen Bedeutung von Yliden als Reagentien^[1,2] und weil $\text{Me}_3\text{P}=\text{CH}_2$ bereits 1968 von Schmidbaur und Tronich in reiner Form isoliert wurde.^[3] Das Hauptaugenmerk von Strukturuntersuchungen an Yliden lag seither auf der Umgebung der carbanionischen Zentren, die zwischen tetraedrischer und trigonal-planarer Koordination liegt, aber nicht notwendigerweise planar ist. Der Grad der Einebnung hängt dabei von der elektronischen Natur der Substituenten ab.^[2] Wir haben nun zwischen der durch Ab-initio-Rechnungen bestimmten Struktur und der 1977 durch Gasphasenelektronenbeugung (GEB) bestimmten Struktur^[4] erhebliche Unterschiede festgestellt. Außerdem hat eine Kristallstrukturbestimmung eine Geometrie ergeben, die weder mit der berechneten Geometrie noch mit der Gasphasenstruktur übereinstimmt.

Die ursprüngliche Bestimmung der Gasphasenstruktur wurde 1977 unter Annahme lokaler C_3 -Symmetrie für die $\text{C}=\text{P}(\text{CH}_3)_3$ -Einheit durchgeführt. Unseren bis zum MP2/6-311G**-Niveau durchgeführten Berechnungen zufolge weisen die globalen Minima stets C_s -Symmetrie auf (Tabelle 1). Wir haben deshalb unter Annahme dieser Symmetrie die 1977 aufgenommenen Beugungsdaten erneut analysiert^[7] (Abb. 1 und Tabelle 1). Eine Verfeinerung in dieser niedrigeren Symmetrie (C_s) war möglich, da wir unsere kürzlich entwickelte, verbesserte Methode zur Analyse von GEB-Daten (SARACEN, eine Fortentwicklung von Bartells „Predicate Value“- und Schäfers MOCED-Methode^[5]) nutzen konnten.^[6] Hierbei wird die Annahme vereinfachender aber ungerechtfertigter fester Randbedingungen vermieden, stattdessen werden aus Ab-initio-Rechnungen erhaltene Informationen als flexible Beschränkungen verwendet. Deshalb erhält man bei Verwendung der SARACEN-Methode genauere Geometrien und eine realistischere Fehlerabschätzung.

[*] Dr. N. W. Mitzel

Anorganisch-chemisches Institut der Technischen Universität München

Lichtenbergstraße 4, 85747 Garching

Fax: (+49) 89-289-13125

E-mail: N.Mitzel@lrz.tu-muenchen.de

D. H. Brown, Dr. S. Parsons, Dr. P. T. Brain, Dr. C. R. Pulham, Prof. D. W. H. Rankin

Department of Chemistry, The University of Edinburgh
West Mains Road, Edinburgh, EH9 3JJ (Großbritannien)

[**] Diese Arbeit wurde vom Bayerischen Ministerium für Unterricht, Kultus, Wissenschaft (Bayerischer Habilitationsförderpreis 1996 für N.W.M.) und das EPSRC (Projekt GR/K/44411 und Stipendium für D.H.B.) unterstützt. Wir danken Dr. B. A. Smart (Edinburgh) für die Unterstützung bei der Durchführung der Rechnungen.



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