

- [7] U. Oberhagemann, P. Bayat, B. Marler, H. Gies, J. Ruis, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 3041–3044; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2869–2872.
- [8] H. Gies, B. Marler, S. Vortmann, U. Oberhagemann, P. Bayat, K. Krink, J. Rius, I. Wolf, C. Fyfe, *Microporous Mesoporous Mater.* **1998**, *21*, 183–197.
- [9] S. Hayashi, K. Suzuki, S. Shin, K. Hayamizu, O. Yamamoto, *Chem. Phys. Lett.* **1985**, *113*, 368–371.
- [10] G. Goor, P. Behrens, J. Felshe, *Microporous. Mater.* **1994**, *2*, 493–500.
- [11] J. A. Dailey, T. Pinnavaia, *J. Chem. Mater.* **1992**, *4*, 855–863.
- [12] S. Mashimo, N. Mura, T. Uemura, *J. Chem. Phys.* **1992**, *97*, 6759.

Ein neuer Zugang zu Glycopeptiden**

Klaus Burger,* Michael Kluge, Susanna Fehn,
Beate Koks, Lothar Hennig und Gerhard Müller*

Die Bedeutung der Kohlenhydrate für den lebenden Organismus geht weit über die Funktion des bloßen Energiespeichers hinaus.^[1] Kohlenhydrate sind elementare Bausteine von Ribonucleinsäuren und von Glykokonjugaten, wie Glycoproteinen, -lipiden, und -phospholipiden,^[2] wobei in den meisten Fällen vor allem der Kohlenhydratteil Träger der biologischen Information ist.^[3] Als Bestandteil der Zellmembran erfüllen Glykokonjugate wichtige Funktionen^[2–4] bei der Zell-Zell-Erkennung, der Zell-Matrix-Wechselwirkung und bei der Zellwachstumskontrolle und damit auch bei der Entstehung von Tumoren.^[5] Ferner spielen sie eine entscheidende Rolle bei der Wechselwirkung mit biologisch aktiven Faktoren wie Enzymen, Hormonen, Bakteriotoxinen und Viren.^[1, 4]

Die Kohlenhydratsubstruktur beeinflusst die biologischen Eigenschaften von Peptiden und Proteinen^[1] und erfährt überdies im Lebenszyklus einer Zelle eine permanente Veränderung.^[6] Sie erhöht die proteolytische Stabilität,^[7] verbessert die Löslichkeit und die Eigenschaften für den transmembranen Transport, vermindert die Ausscheidungsgeschwindigkeit^[8] und erhöht damit die Bioverfügbarkeit. Eine Glycosylierung von Peptiden kann eine Einschränkung der konformativen Flexibilität verursachen und spielt somit bei Peptidfaltungsprozessen eine entscheidende Rolle.^[9]

Die nachträgliche Glycosylierung natürlich vorkommender und nichtnatürlicher Peptide führt in vielen Fällen zu einer

Veränderung des Wirkungsprofils. So konnte die analgetische Wirksamkeit von Enkephalinen durch Glycosylierung erhöht werden,^[10] was unter anderem auf eine verbesserte Überwindung der Blut/Hirn-Schranke zurückgeführt wird.^[11]

Die konvergente Synthese von O-Glycosiden durch Knüpfung an der Schnittstelle Kohlenhydrat/Peptid ist wegen der in der Regel mangelnden Löslichkeit der Peptide unter den Bedingungen der Glycosylierung sowie unter regio- und stereochemischen Aspekten problematisch.^[9a, 12] Daher ist die alternative Synthesestrategie, der schrittweise Aufbau ausgehend von O-glycosylierten Aminosäurederivaten sowie kleinen O-glycosylierten Peptidfragmenten, die Methode der Wahl,^[12] zumal die weitere Verknüpfung auch enzymatisch^[13] und an fester Phase möglich ist.^[14]

Die konventionelle Synthese von Glycosylaminosäuren und -peptiden verlangt den orthogonalen Schutz der α -Amino- und der α -Carboxyfunktion. Nach Glycosylierung der freien Hydroxyfunktion wird die Carboxyfunktion entschützt, aktiviert und C-terminal mit einem Aminosäureester verknüpft.

Die hier vorgestellte neue Schutzgruppen/Aktivierungsstrategie bietet erhebliche Vorteile: Die Einführung sowie die Abspaltung der Schutzgruppe erfolgt unter milden Bedingungen. Sie trägt damit der Säurelabilität der O-Glycosidbindung sowie der Tendenz von O-glycosylierten Serin- und Threoninderivaten, in Gegenwart starker Basen einer β -Eliminierung zu unterliegen, Rechnung und bietet überdies die Möglichkeit einer verkürzten Reaktionssequenz. Darüber hinaus ermöglicht sie eine einfache und schnelle ¹⁹F-NMR-spektroskopische Kontrolle des Reaktionsverlaufs ohne Substanzverlust.

Mehrfunktionelle α -Aminosäuren wie Serin, Threonin, 4-Hydroxyprolin und Tyrosin reagieren mit Hexafluoraceton in sehr guten Ausbeuten unter Bildung von 2,2-Bis(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-5-onen. Der im Falle von Serin und Threonin regioselektiv verlaufende Heterocyclisierungsprozeß ermöglicht nicht nur den Schutz der α -Amino- und der α -Carboxyfunktion in einem Schritt, sondern gleichzeitig eine zusätzliche Aktivierung der Carboxyfunktion. Da in der Regel mit Hexafluoraceton im Überschuß gearbeitet wird, liegt die Hydroxygruppe von Serin, Threonin und 4-Hydroxyprolin im Rohprodukt zumindest teilweise als Halbketal vor. Die Abspaltung des Hexafluoracetons gelingt durch Rühren einer Dichlormethanolösung des entsprechenden Halbketals in Gegenwart von Kieselgel bei Raumtemperatur; der Fortgang der Abspaltung kann in einfacher Weise ¹⁹F-NMR-spektroskopisch verfolgt werden. Die auf diesem Wege erhaltenen 2,2-Bis(trifluormethyl)-1,3-oxazolidin-5-one sind unter Feuchtigkeitsausschluß im Kühlschrank über Monate lagerbar.^[15]

Die Hexafluoraceton(HFA)-geschützten Aminosäuren **5–8** wurden mit 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucopyranosylbromid/Hg(CN)₂ nach Helferich,^[16] mit Penta-O-acetyl- β -D-glucopyranose/BF₃ nach Paulsen^[17] und mit 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyltrichloracetimidat nach Schmidt^[18] umgesetzt. Die guten Ausbeuten an β -D-Glc-(HFA)-Xaa (Tabelle 1) deuten darauf hin, daß die neue Schutzgruppenstrategie für alle drei Glycosylierungsverfahren erfolgreich eingesetzt werden kann. Verglichen mit der Glycosylierung von HFA-Ser **5** und HFA-Thr **6** ist die Ausbeute im Falle von HFA-Hyp (**7** → **11**) selbst nach der Imidatmethode mit 27%

[*] Prof. Dr. K. Burger, Dr. M. Kluge, Dr. S. Fehn, Dr. B. Koks, Dr. L. Hennig

Institut für Organische Chemie
Fakultät für Chemie und Mineralogie der Universität
Talstraße 35, D-04103 Leipzig
Fax: (+49) 341-9736529
E-mail: burger@organik.orgchem.uni-leipzig.de

Dr. Gerhard Müller
Bayer AG, Zentrale Forschung, ZF-WFM
Gebäude Q18
D-51368 Leverkusen

[**] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Bu 277/19–1) und der Bayer AG gefördert. Wir danken der Hoechst AG für Chemikalienspenden und Frau Angela Müller für ihre technische Unterstützung.

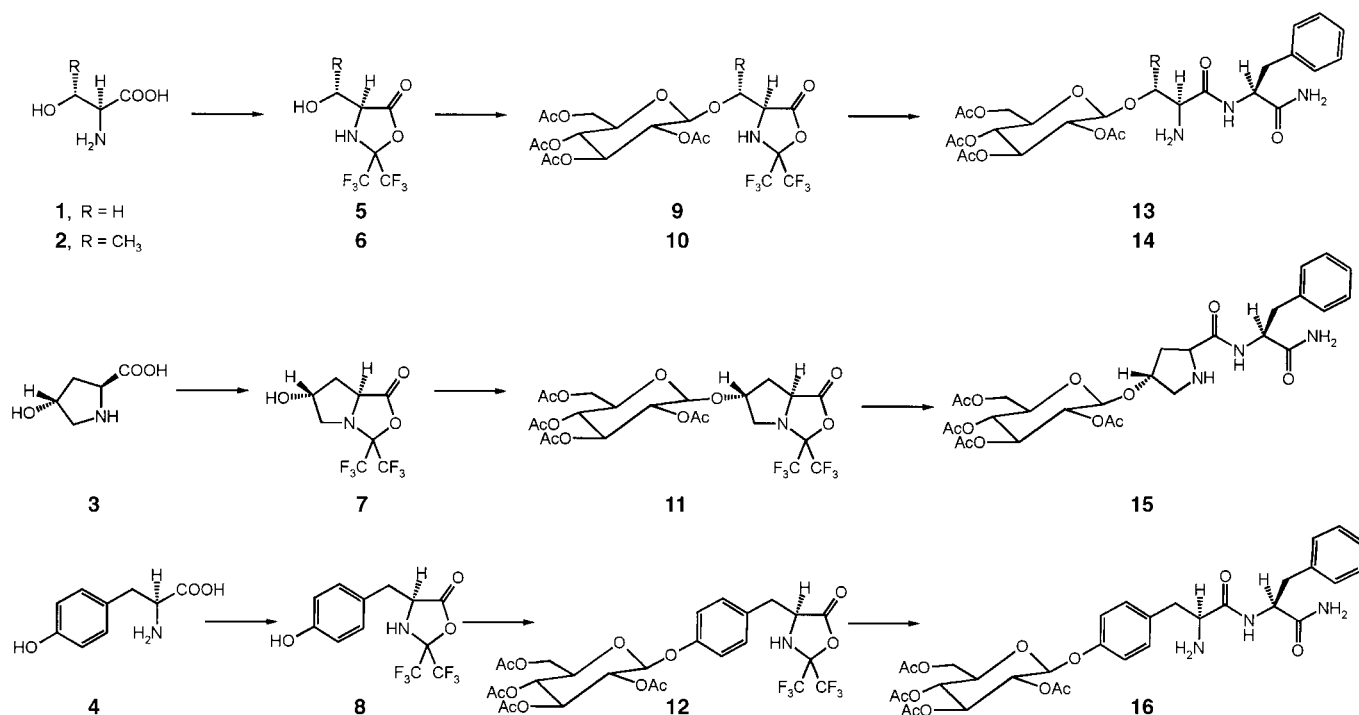


Tabelle 1. Glycosylierung von HFA-geschützten Aminosäuren nach verschiedenen Methoden.

Verbindung	Methode ^[a] /Ausb. [%]			Schmp. [°C]
	A	B	C	
HFA-Ser(Glc)	57	61	78	173–174
HFA-Thr(Glc)	86	70	82	111–112
HFA-Hyp(Glc)	21	40 ^[b]	27	106–107
HFA-Tyr(Glc)	–	83	93	105–106

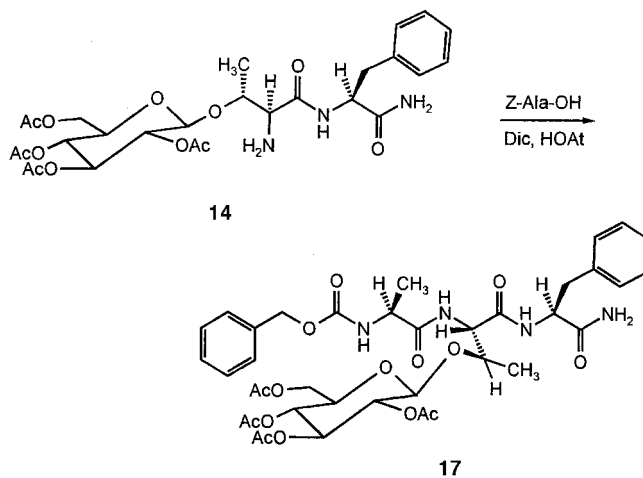
[a] Methode A: Helferich-Variante der Koenigs-Knorr-Reaktion; Methode B: Verfahren nach Paulsen; Methode C: Verfahren nach Schmidt.
[b] Ausbeute ¹⁹F-NMR-spektroskopisch bestimmt.

überraschend niedrig. Hauptprodukt (55 %) ist 4-Ac-(HFA)-Hyp; dies spricht für das Auftreten einer Orthoesterstufe.^[12]

Nur wenige Glycosyl-Tyr enthaltende Glycopeptide wurden bislang aus natürlichen Quellen isoliert.^[12] β -D-Glycosyl-O-tyrosin selbst wurde als Tyrosinmetabolit in *Lepidoptera* nachgewiesen.^[19] Mäßige Ausbeuten (ca. 40 %) bei der Glycosylierung von 9-Fmoc-Tyr-OPfp (9-Fluorenylmethoxycarbonyl-tyrosin-O-pentafluorphenyl) werden auf die geringe Nucleophilie der phenolischen Hydroxyfunktion zurückgeführt.^[20] Nach der Imidatmethode gelingt die Glycosylierung von HFA-Tyr (**8** → **12**) in 93 %.

Die O-glycosylierten Oxazolidin-5-one **9**–**12** können als aktivierte Ester direkt in Peptidsynthesen eingesetzt werden. Öffnet man den Lactonring mit Aminosäureamiden, so fallen die glycosylierten Dipeptide in sehr guten Ausbeuten als Feststoffe an. Tyr(β -D-Glc)-Phe-NH₂ ist aus Tyr nach der neuen Strategie in lediglich drei Stufen mit einer Gesamtausbeute von 70 % zugänglich. Mit der Bildung der Amidbindung ist die Entschützung der Aminofunktion gekoppelt, so daß ohne einen weiteren Zwischenschritt eine Verlängerung der Peptidkette am N-Terminus erfolgen kann.

Die Synthese des glycosylierten Tripeptids Z-Ala-Thr-(TAcGlc)-Phe-NH₂ (**17** (Z = Benzyloxycarbonyl) ausgehend von **14**, gelingt mit Diisopropylcarbodiimid(DIC)/7-Aza-1-hydroxy-1*H*-benzotriazol(HOAt) in 87 % Ausbeute.



Das vorgestellte Schutzgruppen-/Aktivierungs-Konzept ermöglicht den Aufbau glycosylierter Dipeptid- sowie Tripeptidfragmente ausgehend von Hydroxyaminosäuren in lediglich drei bzw. vier Syntheseschritten und ist damit selbst der Pentafluorphenylester-Methode^[21] überlegen.

Experimentelles

Als Beispiele werden hier nur die experimentellen Daten der Threoninderivate **10**, **14** und **17** aufgeführt. Die Zuordnung der NMR-Daten erfolgte aus ¹H-, ¹³C-, APT-, H,H-COSY- und HMQC-Spektren.

10: 2 mmol (534 mg) HFA-Thr **6**,^[15] 2 mmol (984 mg) 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyltrichloracetimidat und 1 mmol (142 mg, 125 μ L) BF₃·Et₂O werden in 20 mL wasserfreiem CH₂Cl₂ 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Man gibt 10 mL H₂O und 20 mL CH₂Cl₂ zu und rührt weitere

5 min intensiv. Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingengt. Der verbleibende Rückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Toluol/Ethylacetat, 5/1) gereinigt. Ausbeute: 1 g (68 %), amorpher Feststoff; Schmp. 112–113 °C; IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 1830, 1750 cm^{-1} ; MS (70 eV): m/z : 597.42 [M^+]; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.38 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 2.01 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 3.66–3.76 (m, 3H), 4.06–4.13 (m, 2H), 4.22 (dd, J = 12.5 Hz, 4.2 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 9.6 Hz, 8.0 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 9.7, 9.7 Hz, 1H), 5.20 (dd, J = 9.7, 9.6 Hz, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 18.1, 20.4, 20.5, 20.8, 59.9, 61.3, 68.0, 71.2, 72.2, 72.6, 75.7, 89.3 (qq, J = 34, 34 Hz), 100.2, 120.2 (q, J = 286 Hz), 121.1 (q, J = 287 Hz), 169.2, 169.3, 169.4, 170.2, 170.7; $^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3): δ = –0.94 (q, J = 8.6 Hz, 3F), –2.89 (q, J = 8.6 Hz, 3F).

14: 1 mmol (597 mg) HFA-Thr(TAcGlc) **10** und 1 mmol (164 mg) L-Phenylalaninamid werden in 20 mL wasserfreiem Ethylacetat 3 d bei Raumtemperatur gerührt (Reaktionskontrolle durch $^{19}\text{F-NMR}$). Man destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab und reinigt den Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 8/1). Ausbeute: 403 mg (68 %), amorpher Feststoff; Schmp. 75–78 °C; M_{ber} = 595.56, MS (MALDI-TOF): m/z : 618.19 [M^+ +Na], 635.25 [M^+ +K]; $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ = 1.12 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 3.00 (dd_{ABX}, J = 14, 7.6 Hz, 1H), 3.13 (dd_{ABX}, J = 14, 5.8 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.99 (dq, J = 5.0, 6.5 Hz, 1H), 4.09 (dd_{ABX}, $J = 12.3, 4.8 Hz, 1H), 4.28 (dd_{ABX}, $J = 12.3, 2.2 Hz, 1H), 4.61 (dd, J = 6.0, 8.0 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.84 (dd, J = 8.0, 9.6 Hz, 1H), 4.98 (dd, J = 9.6, 9.9 Hz, 1H), 5.26 (dd, J = 9.6, 9.6 Hz, 1H), 7.21–7.33 (m, 5H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD): δ = 16.81, 20.52, 20.53, 20.63, 20.65, 38.93, 55.47, 60.25, 63.01, 69.80, 72.83, 72.95, 74.11, 78.91, 100.57, 127.94, 129.54, 130.55, 138.20, 171.17, 171.25, 171.59, 172.37, 174.19, 175.72.$$

17: Zu einer Lösung von 0.34 mmol (76.7 mg) Z-Ala-OH in CH_2Cl_2 werden unter Rühren bei Raumtemperatur nacheinander jeweils 0.34 mmol (46.8 mg) HOAt und 0.34 mmol (53.3 μL) DIC gegeben. Anschließend wird eine Lösung von 0.17 mmol (100 mg) O-(2,3,4,5-Tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranosyl)-L-threonyl-L-phenylalaninamid **14** in 1 mL DMF dem Reaktionsgemisch zugesetzt. Nach 2 h wird die Reaktionsmischung eingengt, der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und nacheinander jeweils dreimal mit Zitronensäure, gesättigter NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (Eluent: $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$, 10/1) gereinigt. Ausbeute: 101 mg (73 %), kristalliner Feststoff; Schmp. 190 °C, M_{ber} = 800.81, MS (MALDI-TOF): m/z : 823.23 [M^+ +Na], 839.12 [M^+ +K]; $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ = 1.12 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.30 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 3.04 (dd_{ABX}, $J = 14, 7.7 Hz, 1H), 3.17 (dd_{ABX}, $J = 14, 5.5 Hz, 1H), 3.90 (m, 1H), 4.07 (dd_{ABX}, $J = 12.3, 5.3 Hz, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.28 (dd_{ABX}, $J = 12.3, 5.3 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.85 (dd, $J = 9.6, 9.6 Hz, 1H), 5.01 (dd, $J = 9.6, 9.6 Hz, 1H), 5.05/5.10 (dd, $J = 12.5, 12.5 Hz, 2H), 5.27 (dd, $J = 9.6, 9.6 Hz, 1H), 7.15–7.35 (m, 10H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD): δ = 16.47, 17.82, 20.53, 20.55, 20.65, 20.70, 38.62, 52.28, 55.75, 58.58, 63.08, 67.81, 69.80, 72.83, 73.17, 74.06, 76.44, 100.84, 127.98, 128.89, 129.03, 129.50, 129.60, 130.49, 138.25, 138.27, 158.50, 171.26, 171.40, 171.58, 172.42, 175.49, 175.87, 176.86.$$$$$$$$

Eingegangen am 26. Oktober 1998 [Z12564]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1414–1416

Stichwörter: Glycopeptide • Glycosylierungen

- [1] a) S. E. O'Connors, B. Imperiali, *Chem. Biol.* **1996**, 3, 803–812; b) R. A. Dwek, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 683–720; c) A. Varki, *Glycobiology* **1993**, 3, 97–130; d) A. Kobata, *Eur. J. Biochem.* **1992**, 209, 483–501.
 [2] R. R. Schmidt, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 213–236; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 212–235, zit. Lit.
 [3] a) S. Hakamori, *Annu. Rev. Biochem.* **1981**, 50, 733–764, zit. Lit.
 [4] J. Montreuil, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1980**, 37, 157–223.
 [5] T. Feizi, R. A. Childs, *Trends Biochem. Sci.* **1985**, 10, 24–29; b) T. Feizi, *Nature (London)* **1985**, 314, 53–57.
 [6] C. M. Taylor, *Tetrahedron* **1998**, 54, 11317–11362, zit. Lit.
 [7] a) J. Kihlberg, J. Åhman, B. Walse, T. Drakenberg, A. Nilsson, C. Söderberg-Ahlén, B. Bengtsson, H. Olsson, *J. Med. Chem.* **1995**, 38,

161–169; b) M. F. Powell, T. Stewart, L. Otvos, Jr., L. Urge, F. C. A. Gaeta, A. Sette, T. Arrhenius, D. Thomson, K. Soda, S. M. Colon, *Pharm. Res.* **1993**, 10, 1268–1273.

- [8] J. F. Fisher, A. W. Harrison, G. L. Bundy, K. F. Wilkinson, B. D. Rush, M. J. Ruwart, *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 3140–3143.
 [9] a) „Glycopeptide Syntheses“: M. Meldal in *Neoglycoconjugates: Preparation and Applications* (Hrsg.: Y. C. Lee, K. T. Lee), Academic Press, San Diego, **1994**, S. 145–198, zit. Lit.; b) H. Kunz, W. K.-D. Brill, *Trends Glycosci. Glycotechnol.* **1992**, 4, 71–82; c) H. Kunz, *Angew. Chem.* **1987**, 99, 297–311, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 294–308, zit. Lit.
 [10] R. E. Rodriguez, F. D. Rodriguez, M. P. Sacristán, J. L. Torres, G. Valencia, J. M. Garcia Anton, *Neurosci. Lett.* **1989**, 101, 89–94.
 [11] R. Polt, F. Porreca, L. Z. Szabò, E. J. Bilsky, P. Davis, T. J. Abbruscato, T. P. Davis, R. Horvath, H. Y. Yamamura, V. J. Hruby, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, 91, 7114–7118.
 [12] G. Arsequell, G. Valencia, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 2839–2876, zit. Lit.
 [13] a) M. Schuster, P. Wang, J. C. Paulson, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1135–1136; b) G. F. Herrmann, P. Wang, G.-J. Shen, C.-H. Wong, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 1346–1347; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1241–1242.
 [14] J. Y. Roberge, X. Beebe, S. J. Danishefsky, *Science* **1995**, 269, 202–203.
 [15] a) F. Weygand, K. Burger, K. Engelhardt, *Chem. Ber.* **1966**, 99, 1461–1469; b) S. Fehn, Dissertation, Technische Universität München, **1995**.
 [16] a) G. Zemplén, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1929**, 62, 990–993; b) B. Helferich, K.-F. Wedemeyer, *Liebigs Ann. Chem.* **1949**, 562, 139–145.
 [17] a) H. Paulsen, M. Brenken, *Liebigs Ann. Chem.* **1988**, 659–664; b) M. Elofson, B. Walse, J. Kihlberg, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7613–7619.
 [18] a) R. R. Schmidt, J. Michel, *Angew. Chem.* **1980**, 92, 763–764, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, 19, 731–732; b) R. R. Schmidt, H. Gaden, H. Jatzke, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 330–333.
 [19] P. S. Chen, H. K. Mitchell, M. Neuweg, *Insect. Biochem.* **1978**, 8, 279–286.
 [20] L. A. Salvador, M. Elofson, J. Kihlberg, *Tetrahedron* **1995**, 51, 5643–5656.
 [21] a) M. Meldal, K. J. Jensen, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 483–485; b) A. M. Jansson, M. Meldal, K. Bock, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6991–6994.

Tetrathiafulvalen-Gürtel mit großen Hohlräumen**

Klaus B. Simonsen, Niels Svenstrup, Jesper Lau, Niels Thorup und Jan Becher*

Die Fähigkeit des Organikers, Wirtmoleküle mit spezifischen Eigenschaften maßzuschneidern, hat eine enorme Auswirkung auf die Entwicklung der supramolekularen Chemie gehabt und zu einem tieferen Verständnis von Einschluß-Wechselwirkungen beigetragen.^[1] Diesbezüglich sind die Cyclophane eine wichtige Verbindungsklasse.^[2] Diese

[*] Prof. Dr. J. Becher, Dr. K. B. Simonsen, Dr. N. Svenstrup, Dr. J. Lau
 Department of Chemistry
 Odense University
 Campusvej 55, DK-5230 Odense M (Dänemark)
 Fax: (+45) 66-15-87-80
 E-mail: jbe@chem.ou.dk
 Prof. Dr. N. Thorup
 Department of Chemistry, Technical University of Denmark
 Lyngby (Dänemark)

[**] Diese Arbeit wurde von der Universität Odense (Doktorandenstipendien für K.B.S. und J.L.) und von der dänischen Wissenschaftsstiftung (Stipendium für N.S.) gefördert.