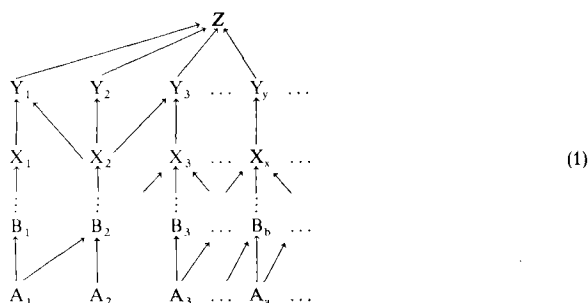


# Stoffbilanz-erhaltende Synthesewege und semi-empirische Syntheseplanung mittels elektronischer Datenverarbeitung<sup>[1]</sup>

Von Ivar Ugi und Paul Gillespie<sup>[\*]</sup>

Die Planung von Synthesen chemischer Verbindungen wird in der Regel in zwei Schritten vorgenommen: Zum einen stellt man fest, welche Folgen von Reaktionsschritten als Synthesewege für ein gegebenes Synthesziel  $Z$  infrage kommen, zum anderen entscheidet man, welcher dieser Synthesewege nach zu wählenden Kriterien der günstigste ist. Im folgenden befassen wir uns vornehmlich mit dem Problem der Ermittlung von Synthese-Alternativen, ohne auf ihre Bewertung näher einzugehen<sup>[3]</sup>.

Wenn der Chemiker in gewohnter Weise nach Synthesewegen für ein Molekül  $Z$  sucht, so „zäumt er das Pferd am Schwanz auf“<sup>[4]</sup>. Er beginnt beim Endprodukt der Synthese und untersucht  $Z$  auf „Nahtstellen“, um ein Sortiment  $Y$  von Vorstufen  $\{Y_1, Y_2, \dots, Y_y, \dots\}$  zu finden, welche durch einstufige Reaktionen in  $Z$  umwandelbar sind. Sodann interessiert er sich für den Satz  $X$  von Verbindungen  $\{X_1, X_2, \dots, X_x, \dots\}$ , welche einstufig in eine der Vorstufen  $\{Y_1, Y_2, \dots, Y_y, \dots\}$  überführbar sind, etc., bis ein Sortiment  $A$  leicht zugänglicher Ausgangsstoffe  $\{A_1, A_2, \dots, A_a, \dots\}$  erreicht wird. Die Synthesewege  $A_a \rightarrow B_b \rightarrow \dots \rightarrow Z$  bilden eine „Kaskade“ (1) von Reaktionsfolgen.



Ein bereits beschriebenes EDV-Programm<sup>[5]</sup> simuliert diesen Suchprozeß anhand gespeicherter empirischer Angaben über bekannte Umsetzungen. Dieses rein empirische, analogiebezogene Programm kann selbstverständlich nur jene Synthesewege aufzeigen, welche die Kenntnis der Literatur dem Chemiker ohnehin nahelegt.

Wie alle chemischen Vorgänge verlaufen auch die für Synthesen nutzbaren Umsetzungen und – bei geeigneter Formulierung (s. u.) – Folgen von Umsetzungen unter Erhaltung der Stoffbilanz<sup>[6]</sup> und entsprechen wechselseitigen Umwandlungen von isomeren Ensembles von Molekülen (IEM)<sup>[12]</sup>, die der Universalgleichung (2) für Familien isomerer Ensembles von Molekülen (FIEM)<sup>[12]</sup>

$$M_\Phi = R_\Phi \cdot M_\Phi \quad (2)$$

folgen. Daher stellt diese Gleichung die Basis eines nur von wenigen Grundprinzipien ausgehenden EDV-Programms dar, welches – im Gegensatz zum oben erwähnten empirischen Programm – die Gesamtheit aller erdenklichen Synthesewege zu einem Synthesziel liefern kann, einschließ-

lich neuer Reaktionen, deren experimentelle Entdeckung dem Bearbeiter überlassen ist.

Die Synthesewege, auf die sich ein solches Programm bezieht, enthalten zu jedem Zeitpunkt nicht nur die charakteristischen Zwischenprodukte  $A_a, B_b, \dots, Y_y, Z$ , sondern auch alle noch nicht verbrauchten Ausgangsstoffe sowie alle bereits entstandenen Nebenprodukte, welche die jeweiligen Zwischenprodukte auf den einzelnen Synthesestufen begleiten. Der Syntheseweg  $A_a \rightarrow B_b \rightarrow \dots \rightarrow Z$  gemäß (3)



wird als stoffbilanz-erhaltender Syntheseweg  $EM_{\text{Ausgangsmat.}} \rightarrow EM_b \rightarrow \dots \rightarrow EM_y \rightarrow EM_{\text{Endprod.}}$  (4) dargestellt, mit  $A_a \in EM_{\text{Ausgangsmat.}}, B_b \in EM_b, \dots, Z \in EM_{\text{Endprod.}}$ .

$$\begin{aligned} EM_{\text{Ausgangsmat.}} &= \{A_a + A'_a + B'_b + C'_c + \dots + X'_x + Y'_y\} \\ EM_b &= \{B_b + B'_b + B'_b + C'_c + \dots + X'_x + Y'_y\} \\ EM_c &= \{B_b + B'_b + C'_c + \dots + X'_x + Y'_y\} \\ &\vdots \\ EM_x &= \{B'_b + C'_c + \dots + X_x + X'_x + X'_x + Y'_y\} \\ EM_y &= \{B'_b + C'_c + \dots + X'_x + Y_y + Y'_y + Y'_y\} \\ EM_{\text{Endprod.}} &= \{B'_b + C'_c + \dots + X'_x + Y'_y + Z + Z''\} \end{aligned} \quad (4)$$

Das EDV-Programm zur Ermittlung stoffbilanz-erhaltender Synthesewege geht von  $M_{\text{Endprod.}}$  aus. Die zusätzliche Eingabe von  $M_{\text{Ausgangsmat.}}$ , falls angebbbar, schränkt die Auswahl von Synthesewegen ein und vermindert den Aufwand der Syntheseplanung. Aus eingegebenen *be*-Matrizen<sup>[2]</sup> erzeugt man mit Hilfe des Programms die Gesamtheit jener Folgen von Transformationen  $R_z, \dots, R_a$  für die

$$M_{\text{Endprod.}} = R_z \cdot R_y \cdot \dots \cdot R_b \cdot R_a \cdot M_{\text{Ausgangsmat.}} = \bar{R} \cdot M_{\text{Ausgangsmat.}} \quad (5)$$

gilt. Die *be*-Matrizen  $M_\Phi$ , die aus der sequentiellen Anwendung der Operatoren  $R_a, \dots, R_z$  auf  $M_{\text{Ausgangsmat.}}$  entstehen, repräsentieren die  $EM_\Phi$ , die auf dem jeweiligen Syntheseweg durchlaufen werden, während die Operatoren  $R_\Phi$  die chemischen Vorgänge wiedergeben.

Falls  $EM_{\text{Endprod.}}$  nicht unmittelbar aufgrund der Formel der Zielverbindung  $Z$  angebbbar ist, ergänzt man  $Z$  durch  $\alpha$  Moleküle  $A-B$ , die  $A^\oplus + :B^\ominus$  oder  $A' + B'$  entsprechen, und durch  $\beta$  Moleküle  $C=D$ , die ungesättigte Nebenprodukte von Synthesestufen (z. B.  $(C_6H_5)_3P=O$ ) wiedergeben, zu den  $EM_{\text{Endprod.}} = \{Z + \alpha(A-B) + \beta(C=D)\}$  der stoffbilanz-erhaltenden Synthesewege. Das EDV-Programm ergibt davon ausgehend  $EM_y$ -Repräsentanten, in welchen  $Y_y$  enthalten sind und identifiziert werden können unter gleichzeitiger Festlegung der komplementären  $A-B$  und  $C=D$ . Anschließend werden die  $Y_y$  einem analogen Verfahren unterworfen etc., bis  $EM_{\text{Ausgangsmat.}}$  bestimmbar ist.

Vereinfachte *be*-Matrizen und verkürzte Rechenzeiten resultieren aus dem Ersatz derjenigen Molekülteile von  $Z$ , die an den Syntheseschritten nicht teilnehmen, durch  $R'$  ( $0 \leq R'_x \leq 2; R'_{0x} = 1$ ) oder polyfunktionelle Analoga dieser Gruppen.

Für eine rationelle Arbeitsweise ist es notwendig, den Operator  $R_\Phi$  empirischen Auswahlregeln zu unterwerfen,

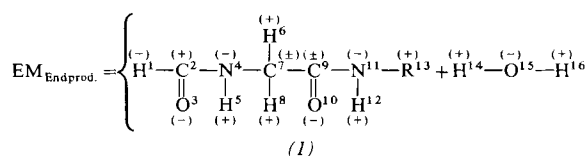
[\*] Prof. Dr. I. Ugi und Dr. P. Gillespie  
Department of Chemistry  
University of Southern California  
Los Angeles, Calif. 90007 (USA)

damit solche Reaktionen außer Betracht bleiben, für welche keine praktisch verwertbaren Ausbeuten oder Reaktionsgeschwindigkeiten zu erwarten sind.

Zu derlei Auswahlregeln gehört u. a. die Festlegung, daß nur solche Transformationen erlaubt sind, durch die gleichzeitig eine oder zwei durch chemische Bindungen gegebene Nachbarschaftsverhältnisse (Konnektivitäten) – in Ausnahmefällen drei – gelöst oder verknüpft werden und durch die Bindungsordnungen  $b_{\mu\nu}$  in  $M_\Phi$  jeweils um  $\Delta b_{\mu\nu} = \pm 1$  geändert werden, in Verbindung mit Änderungen von  $\hat{e}_\lambda$  [2] um  $\Delta \hat{e}_\lambda = \pm 1$  (für Radikalreaktionen) oder  $\Delta \hat{e}_\lambda = 0, \pm 2$  (für ionische Reaktionen). Bevorzugte Transformationen kann man auswählen, indem man den transformations-invarianten  $i$ -Bereich der  $be$ -Matrix [2] mit zusätzlicher Information über das jeweils gegebene System versieht, beispielsweise kinetik- oder thermodynamik-bezogenen Paar-Parametern; durch relative „Ladungs-Affinitäts“-Information in Form eines erweiterten Evans-Lapworth-Schemas [7, 8] kann festgelegt werden, welche der Bindungen  $b_{\mu\nu}$  zu ionischen Reaktionen neigen. Das Evans-Lapworth-Schema wird im  $i$ -Bereich der Matrix angegeben, in dem der Betrag von  $i_{\mu\nu}$  als grobes, relatives Maß für Reaktionsbereitschaft dient, während das Vorzeichen von  $i_{\mu\nu}$  angibt, welches der Atome  $A_\mu$  oder  $A_\nu$  dazu neigt, als elektrophiles oder nucleophiles reaktives Zentrum zu fungieren.  $i_{\mu\nu} > 0$  bedeutet beispielsweise:  $A_\mu$  tendiert zu elektrophiler,  $A_\nu$  zu nucleophiler Reaktivität. Ferner können Daten über die chemische Affinität für Atompaare  $A_\mu$  und  $A_\nu$ , wie Bindungsenthalpien  $\Delta H_{\mu\nu}$ , als weitere außerdiagonale Matrixelemente des  $i$ -Bereichs hinzugefügt werden. Die Summation der  $\Delta H_{\mu\nu}$ -Werte gemäß den Eintragungen des  $b$ -Bereichs ergibt einen Schätzwert für die Bildungswärme des jeweils vorliegenden  $EM_\Phi$ ; diese Information ermöglicht dem Programm, solche Transformationen zu vermeiden, welche extrem endothermen Umsetzungen entsprechen. Überdies kann das Programm noch durch Auswahlregeln modifiziert werden, die andere Aspekte von Synthesen berücksichtigen, z. B. die Dewar-Evans-Regeln [9–17]. Desgleichen ist es zweckmäßig, weitere empirische oder semiempirische Information bezüglich der chemischen Reaktivität der betrachteten Systeme einzubringen, so z. B. die Angabe, daß cyclische Prozesse über 5- oder 6-gliedrige Ringe begünstigt sind und daß im Falle von Kohlenstoffverbindungen solche  $R_p$  bevorzugt sind, die Mehrfachbindungen oder Bindungen zu Heteroatomen oder elektrisch geladenen Atomen betreffen, oder aber Reaktionen an Bindungen, die nächste oder übernächste Nachbarn der zuletzt genannten sind.

Treffen zugleich mehrere dieser Bedingungen zu, so ergibt dies eine verstärkte Bevorzugung der entsprechenden Umsetzungen.

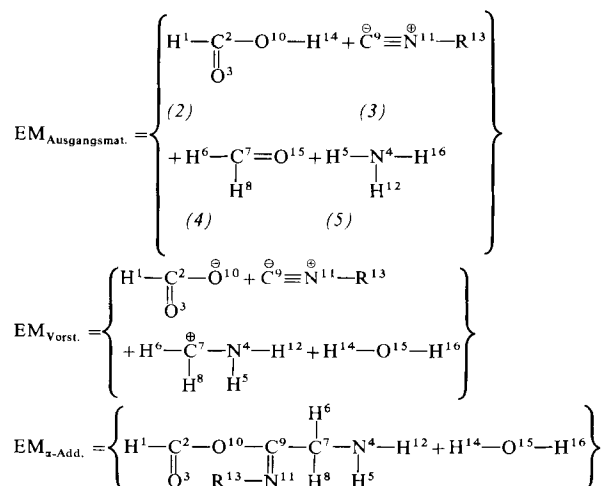
Das Beispiel einer Syntheseplanung für  $N$ -Formyl-glycin- $N'$ -methylanilid (1) möge die hier beschriebene Methode und ihr Potential erläutern. Interessiert man sich für diejenigen Synthesen von (1), die unter Austritt von 1 mol Wasser verlaufen, so geht man von



mit  $R = \text{CH}_3$  aus und beziffert z. B. die in  $EM_{\text{Endprod.}}$  enthaltenen Atome in der angegebenen Weise; man kann die Atome von (1) weiterhin mit (+) und (–) im Sinne eines

Evans-Lapworth-Schemas [7, 8] markieren. Daraus erhält man die  $be$ -Matrix  $M_{\text{Endprod.}}$  (6a). Die von Null verschiedenen Eintragungen des  $b$ -Bereichs [2] geben die Bindungsverhältnisse von  $EM_{\text{Endprod.}}$  wieder; die Zahl  $b_{32} = 2$  in der zweiten Reihe und dritten Zeile gibt beispielsweise an, daß in (1) das C-Atom 2 doppelt gebunden ist an das O-Atom 3. Die Diagonal-Eintragungen beziehen sich auf die Zahlen der Elektronen, die zu den jeweiligen Atomen gehören; das dritte Diagonal-Element von oben  $e_3 = 2 + 4$  besagt so, daß O-3 insgesamt sechs Elektronen besitzt, von denen zwei Bindungselektronen und vier „freie“ Elektronen sind. Die Eintragungen des  $i$ -Bereichs [2] sind paar-bezogene Angaben über relative „Ladungs-Affinitäten“ im Sinne eines erweiterten Evans-Lapworth-Schemas [2]; das (+)-Vorzeichen der Eintragung  $i_{24} = +2$  von (6a) gibt an, daß das C-Atom 2 relativ zum N-Atom 4 elektrophil ist und N-4 gegenüber C-2 nucleophil ist; der Betrag 2 von  $i_{24}$  bezieht sich auf eine grob abgeschätzte relative Ladungsaffinitäts-Differenz, die nicht immer der Elektronegativitäts-Differenz entsprechen muß; je höher der  $i_{\mu\nu}$ -Betrag eines Atom-paares ( $A_\mu, A_\nu$ ) ist, desto stärker sind ionische Reaktionen bevorzugt, bei denen Bindungen zwischen  $A_\mu$  und  $A_\nu$  geöffnet oder geknüpft werden. In (6a)–(6d) wurden die Nullen des  $b$ -Bereichs der Übersichtlichkeit halber weggelassen, ebenso die Eintragungen des  $i$ -Bereichs, die dem  $i$ -Bereich von (6a) entsprechen. Hätte man außer der Ladungsaffinitäts-Information auch Bindungsenergien  $\Delta H_{\mu\nu}$  im  $i$ -Bereich eingetragen, so repräsentierte die Transformations-Folge (6a)–(6d) einen ausgeprägt exothermen, stark bevorzugten Syntheseweg.

Eine der aufgrund der  $i$ -Eintragung bevorzugten definitionsgemäßen, der Oktett-Regel folgenden Transformationen von (6a) führt zu  $M_{\alpha\text{-Add.}}$  (6b), und aus  $M_{\alpha\text{-Add.}}$  wird u. a.  $M_{\text{Vorst.}}$  (6c) erhalten, und daraus  $M_{\text{Ausgangsmat.}}$  (6d). Diese Folge von Transformation entspricht dem stoffbilanz-erhaltenden Reaktionsweg  $EM_{\text{Ausgangsmat.}} \rightarrow EM_{\text{Vorst.}} \rightarrow EM_{\alpha\text{-Add.}} \rightarrow EM_{\text{Endprod.}}$  mit



Die Umsetzung ist eine Vierkomponenten-Kondensation [18] von (2) + (3) + (4) + (5); wäre die vorliegende Untersuchung vor 1959 durchgeführt worden, so hätte möglicherweise ein Computer die Vierkomponenten-Kondensationen zur Entdeckung vorgeschlagen.

Für die Voraussage der erdenklichen massenspektroskopischen Fragment-Muster gibt man das Ausgangs-Molekül oder sein Ion durch eine  $be$ -Matrix  $M_\Phi$  an. Jene  $EM \in \text{FIEM}$ , die durch geeignet gewählte Klassen von konnektivitätstrennenden Transformations-Operatoren

	H	C	O	N	H	H	C	H	C	O	N	H	R	H	O	H
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
H 1	1	-1	+3	+2	0	0	$\pm 1$	0	$\pm 1$	+3	+2	0	0	0	+3	0
C 2	1	4	+3	+2	0	0	0	0	0	+3	+2	0	0	0	+3	0
O 3	0	2 2+4	-1	-3	-3	-3	-3	-3	0	-1	-3	-3	-3	0	-3	
N 4	0	1	0 3+2	-2	-2	-2	-2	-2	+1	0	-2	-2	-2	+1	-2	
H 5	0	0	0	1	1	0	+1	0	$\pm 1$	+3	+2	0	0	0	+3	0
H 6	0	0	0	0	0	1	+1	0	$\pm 1$	+3	+2	0	0	0	+3	0
C 7	0	0	0	1	0	1	4	-1	$\pm 2$	+3	+2	-1	-1	-1	+3	-1
H 8	0	0	0	0	0	0	1	1	$\pm 1$	+3	+2	0	0	0	+3	0
C 9	0	0	0	0	0	0	1	0	4	+3	+2	0	0	0	+3	0
O 10	0	0	0	0	0	0	0	0	2 2+4	-1	-3	-3	-3	0	-3	
N 11	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0 3+2	-2	-1	-2	+1	-2	
H 12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	+3	0
R 13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	+3	0
H 14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	+3	0
O 15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 2+4	-3	
H 16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1

(6a)  
=  $M_{\text{Endprod.}}$

	H	C	O	N	H	H	C	H	C	O	N	H	R	H	O	H
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
H 1	1															
C 2	1	4														
O 3		2 2+4														
N 4			3+2													
H 5				1	1											
H 6						1										
C 7				1			4									
H 8						1	1									
C 9							1		4							
O 10		1							1	6						
N 11									2	3+2						
H 12				1								1				
R 13													1			
H 14														1		
O 15														1 2+4		
H 16															1	1

(6b)  
=  $M_{\text{g-Add.}}$

	H	C	O	N	H	H	C	H	C	O	N	H	R	H	O	H
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
H 1	1															
C 2	1	4														
O 3		2 2+4														
N 4			3+2													
H 5				1	1											
H 6						1										
C 7				1			3 <sup>⊕</sup>									
H 8						1	1									
C 9								3+2 <sup>⊕</sup>								
O 10		1							1+6 <sup>⊕</sup>							
N 11									3		4 <sup>⊕</sup>					
H 12				1								1				
R 13													1			
H 14														1		
O 15														1 2+4		
H 16															1	1

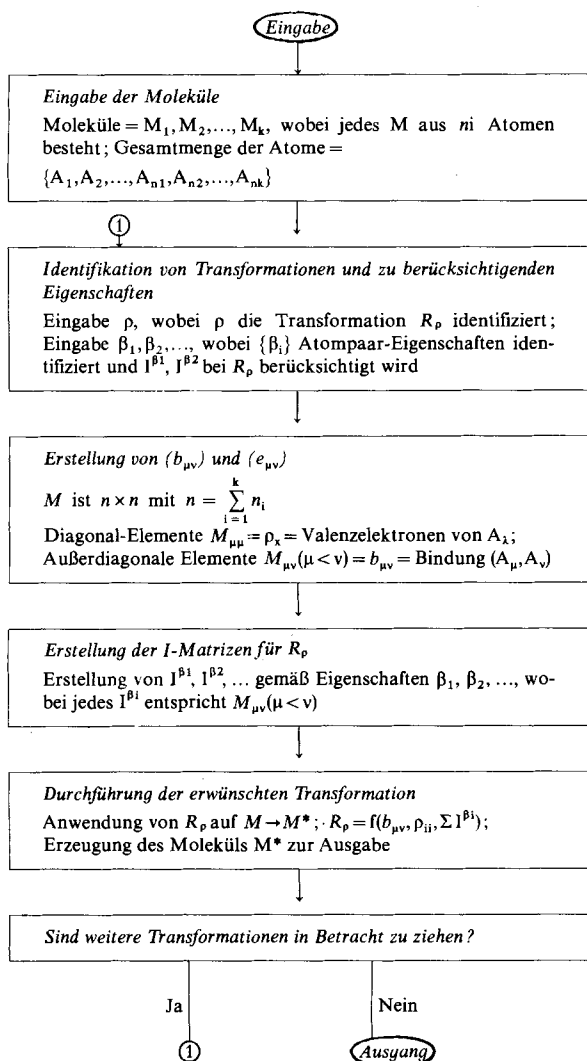
(6c)  
=  $M_{\text{Vorst.}}$

	H	C	O	N	H	H	C	H	C	O	N	H	R	H	O	H
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
H 1	1															
C 2	1	4														
O 3		2 2+4														
N 4			3+2													
H 5				1	1											
H 6						1										
C 7						1	4									
H 8							1									
C 9								3+2 <sup>⊕</sup>								
O 10		1							2+4							
N 11									3		4 <sup>⊕</sup>					
H 12				1								1				
R 13													1			
H 14														1		
O 15															2+4	
H 16				1			2									1

(6d)  
=  $M_{\text{Ausgangsmat.}}$

aus  $M_0$  erzeugt werden, entsprechen den Massenfragmenten. Dieses Vorgehen unterscheidet sich von einem bereits verwendeten empirischen EDV-Verfahren<sup>[19]</sup>.

Um ein EDV-Programm zu erzeugen, verwandelt man logisches Denken in Algorithmen. Diese werden aus Fließschemata erhalten, welche den auf das vom Computer zu lösende Problem bezogenen Fluß von Logik und Entscheidungen angeben. Ein verkürztes Fließschema eines Programms für Transformationen von *be*-Matrizen folgt:



Anmerkung: Falls Zerlegung erwünscht ist, wendet man die Transformationen jeweils sukzessiv auf die  $M^*$  an.

$M_i$  = Molekül  $i$   
 $A_i$  = Atom  $i$   
 $n_i$  = Zahl der Atome in Molekül  $i$   
 $\rho$  = Identifizierer der Transformation  $R$   
 $R$  = Transformation, die durch  $\rho$  identifiziert wird  
 $\beta_i$  = Identifizierer für Atompaar-Eigenschaften

$\mu, \nu$  = Zeilen- und Reihen-Bezeichnung der Matrix  $M$   
 $M$  = *be*-Matrix  
 $M^*$  = *be*-Matrix, die aus  $M$  durch ein  $R_\rho$  erzeugt wird

Eingegangen am 26. Mai, ergänzt am 3. August 1971 [Z 503 b]

[1] Chemie und logische Strukturen, 4. Mitteilung. Diese Arbeit wurde vom Department of Health, Education and Welfare, Biomedical Support Grant Nr. RR-07012-04, unterstützt. - 3. Mitteilung: [2].

[2] I. Ugi u. P. Gillespie, *Angew. Chem.* 83, 980 (1971); *Angew. Chem. internat. Edit.* 10, Nr. 12 (1971).

[3] G. Kaufhold u. I. Ugi entwickelten 1967 (unveröffentlichte Ergebnisse) eine empirische Computer-Methode zur Erzeugung und Bewertung von Synthesewegen für Peptide unter dem Gesichtspunkt minimalen Aufwandes an Ausgangsmaterialien. Siehe auch: a) I. Ugi, *Rec. Chem. Progr.* 30, 289 (1969); b) G. Gokel, P. Hoffmann, H. Kleimann, H. Klusacek, G. Ludke, D. Marquarding u. I. Ugi in I. Ugi: *Isonitrile Chemistry*. Academic Press, New York 1971, S. 211; c) I. Ugi, *Chem. Rep. Intra-Science Foundation* 1971, Bd. 4, im Druck.

[4] R. E. Ireland: *Organic Synthesis*. Prentice Hall, Englewood Cliffs, N.Y., 1969, S. 17.

[5] E. J. Corey u. W. T. Wipke, *Science* 166, 178 (1969).

[6] In diesem Zusammenhang sei auf die Behandlung von Stoffbilanz-Problemen mittels einer Matrizen-Methode durch G. Kaufhold u. I. Ugi, *Liebigs Ann. Chem.* 709, 11 (1967), hingewiesen.

[7] D. Evans hat kürzlich, u.a. im Phys. Org. Chem. Seminar der UCLA am 6.5.1971, darüber berichtet, daß die Vorstufen eines gegebenen Syntheseziels anhand von Lapworths Zuordnungen „alternierender Polaritäten“ [8] abgeleitet werden können. [3b] enthält eine Diskussion der Anwendungsmöglichkeiten der Evans-Konzeption bei der Syntheseplanung mittels EDV auf der Grundlage der Universalgleichung (2).

[8] A. Lapworth, *J. Chem. Soc.* 121, 416 (1922).

[9] Die Dewar-Evans-Regeln [10], die von Dewar [11,12] basierend auf der Evansschen Isokongjugations-Regel [13] in Kombination mit der Diskussion aromatischer Systeme mittels des PMO-Ansatzes und des Begriffs der Anti-Hückel-Systeme formuliert wurden, entsprechen einer einfachen und umfassenden Theorie konzentrierter Reaktionen. Diese Konzeption kann man als eine zufriedenstellende theoretische Basis der Woodward-Hoffmann-Regeln [14] ansehen, oder als eine Alternative für diese Regeln oder Aussagen, die mit ihnen zusammenhängen [15,16] oder ihnen entsprechen [16,17].

[10] Siehe auch: I. Ugi, D. Marquarding, H. Klusacek, G. Gokel u. P. Gillespie, *Angew. Chem.* 82, 741 (1970); *Angew. Chem. internat. Edit.* 9, 703 (1970).

[11] M. J. S. Dewar, *Angew. Chem.* 83, 859 (1971); *Angew. Chem. internat. Edit.* 10, Nr. 11 (1971).

[12] M. J. S. Dewar, *Tetrahedron Suppl.* 8, 75 (1966).

[13] M. G. Evans u. M. Polanyi, *Trans. Faraday Soc.* 34, 11 (1938); M. G. Evans u. E. Warhurst, *ibid.* 34, 614 (1938); M. G. Evans, *ibid.* 35, 824 (1939).

[14] R. B. Woodward u. R. Hoffmann, *Angew. Chem.* 81, 797 (1969); *Angew. Chem. internat. Edit.* 8, 781 (1969).

[15] H. C. Longuet-Higgins u. E. W. Abrahamson, *J. Amer. Chem. Soc.* 87, 2045 (1965).

[16] K. Fukui in P.-O. Löwdin u. B. Pullman: *Molecular Orbitals in Chemistry, Physics, and Biology*. Academic Press, New York 1964, S. 513; *Accounts Chem. Res.* 4, 57 (1971).

[17] J. J. C. Mulder u. I. Oosterhoff, *Chem. Commun.* 1970, 305, 307.

[18] Vgl. z.B.: I. Ugi, *Angew. Chem.* 74, 9 (1962); *Angew. Chem. internat. Edit.* 1, 8 (1962).

[19] A. Buchs, A. M. Duffield, G. Schroll, C. Djerassi, A. B. Delfine, B. G. Buchanan, G. L. Sutherland, E. Q. Fergenbaum u. J. Lederberg, *J. Amer. Chem. Soc.* 92, 6831 (1970).