

Das Prinzip der minimalen chemischen Distanz (PMCD)^[***]

Von Clemens Jochum, Johann Gasteiger und Ivar Ugi^[*]

Professor Rolf Huisgen zum 60. Geburtstag gewidmet

Die Ableitung der Isoprenregel, der Mechanismus der Umlagerung von Tetrahydrodicyclopentadien zu Adamantan, fünf Colchicinsynthesen sowie die Synthesen von C₁₆-Hexaquinacenen, Morphin und Strychnin werden durch das Prinzip der minimalen chemischen Distanz (PMCD) als Optimierungsprobleme formulierbar und zu Fragen, die mit Computern in der Regel in weniger als einer Sekunde lösbar sind. Das Prinzip der minimalen chemischen Distanz beruht auf einer algebraischen Theorie der konstitutionellen Chemie. Das PMCD, ein Korollar des wohlbekannten Prinzips der minimalen Strukturänderung, ist eine quantitative heuristische Regel, welche bei der computer-unterstützten kombinatorischen Lösung einer Vielfalt chemischer Probleme nützlich ist. Dazu zählen insbesondere die Strukturanalyse, die Untersuchung von Reaktionsmechanismen und die Syntheseplanung.

1. Einleitung

Seit der Einführung des Begriffes der chemischen Konstitution um die Mitte des letzten Jahrhunderts haben die Chemiker angenommen, daß chemische Umsetzungen unter minimaler Strukturänderung der beteiligten Moleküle stattfinden. Diese heuristische Regel wurde mit viel Erfolg zur Lösung mannigfaltiger chemischer Probleme benutzt, und sie hat im Laufe der Zeit den Status eines Prinzips erreicht, nämlich des Prinzips der minimalen Strukturänderung

(Hückel^[1a], Wheland^[1b]). Hine^[2] hat kürzlich die Beziehung dieses Prinzips zu mehreren anderen heuristischen Regeln und Prinzipien diskutiert, denen chemische Reaktionen folgen sollen. Als erstes solcher Prinzipien wurde das Rice-Teller-Prinzip^[3] formuliert, dem das Prinzip der minimalen Kernbewegung sowie das Prinzip der minimalen Veränderung von Elektronen-Konfigurationen folgten. Auch das Schuler-Prinzip^[4] und die Woodward-Hoffmann-Regeln^[5] müssen hier erwähnt werden. Weder das Prinzip der minimalen Strukturänderung noch eines der anderen obengenannten Prinzipien ist jedoch so als quantitative Aussage formuliert worden, daß es direkt als Grundlage kombinatorischer Algorithmen und Computer-Programme zur Auffindung von Optimal-Lösungen chemischer Probleme hätte verwendet werden können.

Das Prinzip der minimalen chemischen Distanz (PMCD) und seine Anwendungen sind Gegenstand des vorliegenden Aufsatzes. Das PMCD ist ein heuristisches Prinzip, das als

[*] Prof. Dr. I. Ugi, Dr. C. Jochum [**], Dr. J. Gasteiger
Institut für Organische Chemie der Technischen Universität München
Lichtenbergstraße 4, D-8046 Garching

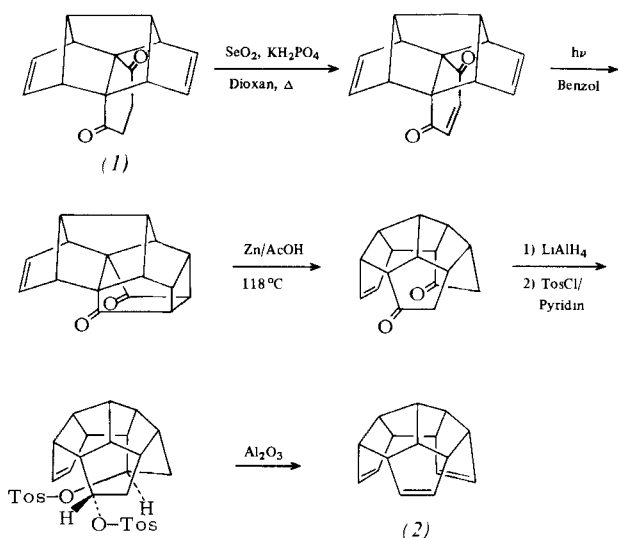
[**] Derzeitige Adresse: Department of Chemistry, University of Washington,
Seattle, Washington (USA)

[***] Abkürzungen: PMCD = Prinzip der minimalen chemischen Distanz;
EM = Ensemble von Molekülen; FIEM = Familie isomerer Ensembles von Molekülen.

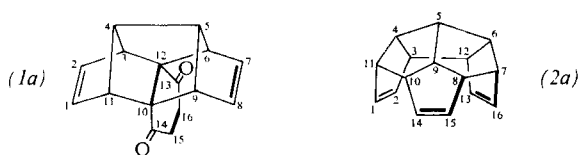
Korollar des Prinzips der minimalen Strukturänderung zu verstehen ist. Im Gegensatz zu letzterem ist es bei der computer-unterstützten Lösung einer großen Vielfalt chemischer Probleme direkt verwendbar.

Das folgende Beispiel möge als einführende Erläuterung der Anwendungsmöglichkeiten des PMCD dienen.

Eine 1978 publizierte Synthese^[6] von C₁₆-Hexaquinacen (2) geht von (1) aus. Die Strukturänderungen bei der Um-



wandlung von (1) in (2) wirken tiefgreifend und kompliziert. Indes – ein Reaktionsschema, das die effiziente Umsetzung von (1) zu (2) ermöglicht, wurde in extrem kurzer Rechenzeit (0.03 s, Cyber 175) mit einem Computer-Programm gefunden, welches auf dem Prinzip der minimalen chemischen Distanz beruht. Das gefundene Reaktionsschema erfordert das Brechen der fettgedruckten Bindungen in (1a) und das Knüpfen der fettgedruckten Bindungen in (2a). Es entspricht einer Atom-auf-Atom-Abbildung gemäß der Bezifferung der Atome in (1a) und (2a). Interessanterweise sind die Bindungen, welche bei der publizierten Synthese von (2) aus (1) gebrochen und geknüpft wurden, genau die in (1a) und (2a) angegebenen Bindungen.



2. Das Prinzip der minimalen chemischen Distanz (PMCD)

1973 wurde ein mathematisches Modell der logischen Struktur der Familien isomerer Ensembles von Molekülen (FIEM) publiziert, eine algebraische Theorie der konstitutionellen Chemie^[7]. Nach dieser Theorie lassen sich aus n Atomen bestehende Ensembles von Molekülen (EM) als Punkte in R^{n^2} , einem n^2 -dimensionalen Euklidischen Raum, darstellen. Die Anzahl der während einer tatsächlich stattfindenden oder denkbaren Reaktion verschobenen Valenzelektronen entspricht dann einem Abstand zwischen den Punkten, welche die EM der Edukte und der Produkte der Reaktion re-

präsentieren. Die Anzahl der Valenzelektronen, die verschoben werden muß, um ein EM bei gegebener Korrelation der Atome in den Edukten und Produkten in ein anderes EM umzuwandeln, nennen wir *chemische Distanz*. Die chemische Distanz zwischen zwei isomeren EM⁽¹⁾ ist ein quantitatives Maß für ihre chemische Ähnlichkeit. Wir können das Prinzip der minimalen Strukturänderung nun auf quantitative Weise als *Prinzip der minimalen chemischen Distanz* (PMCD) formulieren:

Die meisten chemischen Reaktionen verlaufen auf einem Wege der minimalen chemischen Distanz, d. h. unter Verschiebung einer minimalen Anzahl von Valenzelektronen.

Die Korrespondenz des Prinzips der minimalen Strukturänderung und des PMCD ist leicht einzusehen. Da ein Reaktionsweg minimaler chemischer Distanz per definitionem einer Reaktion entspricht, bei der eine minimale Anzahl von Valenzelektronen verschoben wird, ist er zugleich ein Reaktionsweg, auf dem eine minimale Anzahl an Bindungen gebrochen und neu geknüpft wird und an dem möglichst wenige freie Valenzelektronen beteiligt sind.

Im vorliegenden Aufsatz verwenden wir den Ausdruck „minimale chemische Distanz“ statt „minimale Anzahl verschobener Valenzelektronen“, um den Leser daran zu erinnern, daß die Chemie innerhalb einer FIEM ihrem Wesen nach metrisch ist. Wir wollen damit gleichzeitig darauf hinweisen, daß wir hier tatsächlich die metrischen Eigenschaften der Darstellungsräume der FIEM in unseren Computer-Programmen zur Ermittlung von Atom-zu-Atom-Korrelationen isomerer EM mit minimaler chemischer Distanz ausnutzen^[8,9].

3. Gültigkeitsbereich des Prinzips

Die Aussage des PMCD gilt für die wechselseitigen Umwandlungen isomerer EM, ganz gleich, ob die Umwandlung tatsächlich stattfindet oder nur vorstellbar ist. Wir haben drei Grundtypen von Anwendungsmöglichkeiten des PMCD untersucht: Substrukturanalyse, Aufklärung von Reaktionsmechanismen und Bewertung von Synthesen.

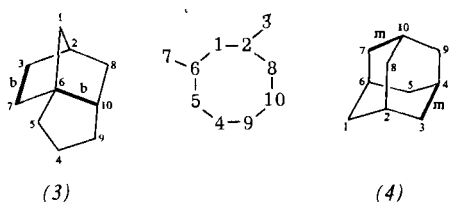
3.1. Substrukturen

Zu jeder Atom-auf-Atom-Abbildung isomerer EM gehört eine charakteristische chemische Distanz. Bei einer Korrelation mit minimaler chemischer Distanz haben wir eine maximale Koinzidenz der Substrukturen in den EM. Somit läßt sich das PMCD zur Korrelation von Substrukturen heranziehen: Die auf gemeinsamen Substrukturen beruhende chemische Ähnlichkeit von isomeren EM ergibt sich aus einer Atom-zu-Atom-Korrelation bei minimaler chemischer Distanz.

Das PMCD führt zu einem wohldefinierten Verfahren zur Bestimmung jener Substrukturen, die einem Paar von EM gemeinsam sind. Die zugehörige Suche ergibt diejenigen Strukturen, welche durch Brechen einer minimalen Anzahl von Bindungen in einem oder beiden der EM entstehen (größte Menge größter Substrukturen).

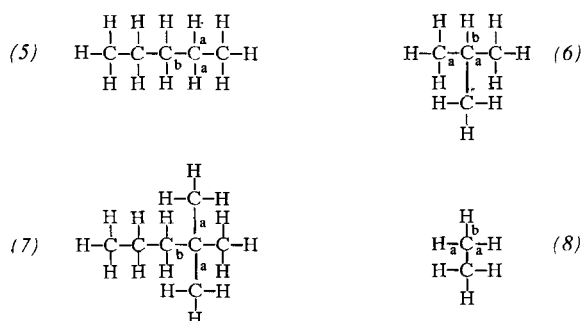
[*] Ein Faktor 2, welcher der Algebra der BE- und R-Matrizen entstammt und zur ursprünglichen Definition [7] gehörte, wird hier zur Vereinfachung weggelassen.

Intuitiv erfaßt man einen sechsgliedrigen Ring als die größte gemeinsame Substruktur von (3) und (4). Laut PMCD kann die Umwandlung von (3) in (4) erreicht werden, indem man die mit „b“ bezeichneten Bindungen bricht

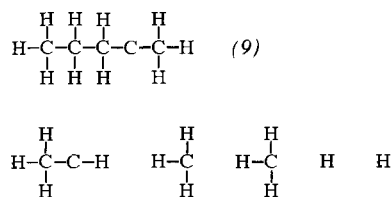


und die mit „m“ bezeichneten knüpft. Dies entspricht einer Atom-auf-Atom-Abbildung gemäß der Bezifferung von (3) und (4). Wie daraus ersichtlich, ist ein disubstituierter achtegliedriger Ring die größte gemeinsame Substruktur.

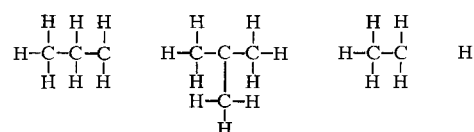
Man beachte, daß unser Verfahren, welches nach der *größten Menge größter Substrukturen* sucht, zu anderen Ergebnissen als andere Verfahren führen kann, die lediglich nach der *größten gemeinsamen* Substruktur suchen.



So ist (9) offensichtlich die größte Substruktur, die sowohl im Ensemble {(5), (6)} als auch im Ensemble {(7), (8)} enthalten ist; die zu (9) komplementären Substrukturen sind darunter gezeichnet. Die gegenseitige Umwandlung von {(5), (6)} und {(7), (8)} unter Erhaltung dieser Substrukturen erfordert das Brechen der mit „a“ bezeichneten Bindungen; die zugehörige chemische Distanz beträgt 8, die Anzahl der in den EM erhalten gebliebenen Bindungen 25.



Unser Verfahren ergibt vier Substrukturen: Die Korrelation wird durch Brechen der mit „b“ bezeichneten Bindungen erreicht. Die chemische Distanz beträgt hierbei 4, und es bleiben 27 Bindungen erhalten. Dieses Beispiel zeigt, daß die



größte Substruktur beim Substruktur-Vergleich bisweilen weniger Bedeutung hat als die größte Menge größter Substrukturen, welche insgesamt einer maximalen Koinzidenz entspricht.

3.2. Chemische Reaktionen

Die Korrelation der Atome in den Edukten und Produkten hängt oft vom Mechanismus der Reaktion ab. Umgekehrt kann man auf den Reaktionsmechanismus schließen, wenn man jedem Atom in den Produkten ein Atom in den Edukten zuordnen kann. Darauf beruht die Ermittlung von Reaktionsmechanismen durch Isotopenmarkierung. Im wesentlichen „markiert“ unser Computer-Programm alle Atome in den Edukten und Produkten, und es korreliert diese Markierungen auf der Grundlage minimaler chemischer Distanz.

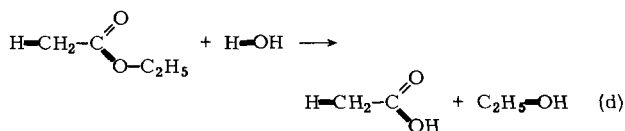
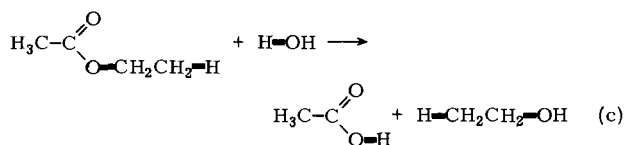
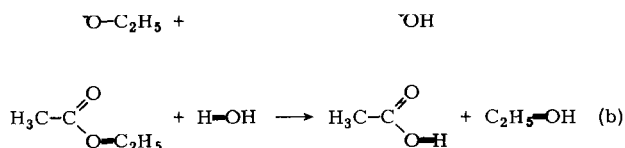
Bei der Ermittlung von Reaktionsmechanismen ist die minimale chemische Distanz ein Maß für die mechanistische Kompliziertheit der Reaktionen: Die minimale chemische Distanz ist gleich der doppelten Anzahl der Pfeile, die man zum „Schieben“ der Elektronen benötigt. Für eine gegebene Gesamtreaktion kann es mehr als einen Reaktionsweg geben, welcher zur minimalen chemischen Distanz gehört.

Mit zunehmender Kompliziertheit der Reaktionen, d. h. mit steigender Anzahl von Elementarschritten, wird es zunehmend wahrscheinlicher, daß mehr Elektronen als die erforderliche minimale Anzahl verschoben werden. Selbst in solchen Fällen weicht die Anzahl der zu verschiebenden Elektronen jedoch nur geringfügig von der minimalen chemischen Distanz ab. Solche Abweichungen vom PMCD treten immer dann auf, wenn Bindungen intermediär gebildet und später wieder gelöst werden, oder aber wenn intermediäre Redox-Prozesse stattfinden, denen die umgekehrten Vorgänge folgen. Reaktionen mit Zwischenstoffkatalyse sind typische Beispiele für Reaktionen, deren wirkliche Reaktionswege „länger“ sind als die minimale chemische Distanz. Längere Reaktionswege werden bisweilen bevorzugt, weil dadurch Energiebarrieren umgangen werden können, die manchmal den kürzesten Weg versperren. Selbst in solchen Fällen führt die Untersuchung des Weges der minimalen chemischen Distanz und seiner Umgebung zu interessanten Einsichten, denn die „mechanistischen Umwege“ sind nie länger als unbedingt nötig. Die Korrelation der Atome in Edukten und Produkten unter dem Aspekt des PMCD zeigt die geringsten Veränderungen an, die notwendig sind, um das Reaktionsergebnis zu erreichen.

Die Hydrolyse von Ethylacetat möge dies erläutern. Hierfür sind die vier Schemata (a)–(d) denkbar.

Zwei der bekannten Hydrolysemechanismen, die O-Acyl- (a) und die O-Alkyl-Spaltung (b), entsprechen einer chemischen Distanz von vier. Weg (c) führt über Ethylen und Weg (d) über Keten als Zwischenstufe. In beiden Fällen beträgt die chemische Distanz sechs. Reaktionen gemäß (c) und (d) kommen normalerweise nicht vor.

Die Ermittlung der minimalen chemischen Distanz und der zugehörigen Elektronenverschiebungs-Schemata gibt bereits eine günstige Ausgangsposition für die Untersuchung des Reaktionsmechanismus. Man beachte, daß die Summe der chemischen Distanzen der einzelnen mechanistischen Schritte des Weges (a) größer ist als die gesamte chemische Distanz: Die Hydrolyse von Ethylacetat verläuft über eine



tetrakoordinierte Zwischenstufe, die durch Anlagerung des Nucleophils an den Carbonyl-Kohlenstoff entsteht. Die Carbonyl-Doppelbindung wird später durch Eliminierung der Austrittsgruppe wiederhergestellt. So wird die direkte O-Acyl-Spaltung im allgemeinen vermieden. Bei der säurekatalysierten Esterhydrolyse entsteht eine OH-Bindung, die später wieder gespalten wird.

3.3. Mehrstufige Synthesen

Das PMCD läßt sich nicht nur auf chemische Reaktionen anwenden, sondern auch auf Sequenzen von Reaktionen. Bei der Planung von Mehrstufensynthesen weist das PMCD somit den Weg.

Unter gegebenen Bedingungen hängt der Mechanismus einer chemischen Reaktion von den Edukten ab, wogegen die Synthesewege, auf denen gegebene Ausgangsstoffe in das Synthesziel umgewandelt werden, vom Chemiker zu wählen sind. Bei der Syntheseplanung kann das Prinzip der minimalen Strukturänderung in Gestalt des PMCD nicht nur herangezogen werden, um bei gegebenem Anfang und Ende optimale Synthesewege zu finden, sondern ist auch potentiell nützlich bei der Auswahl der Ausgangsstoffe für ein gegebenes Synthesziel. Unter anderem kann das Prinzip helfen, die Verschwendung von Ausgangsstoffen zu vermeiden.

Von wenigen Ausnahmen abgesehen, scheinen die großen vielstufigen Naturstoff-Synthesen in Einklang mit dem PMCD entworfen worden zu sein. Synthesen, welche diesem Prinzip folgen, haben „natürliche Eleganz“ (vgl. Abschnitt 5.3).

Bei einer vielstufigen Synthese wird die Umwandlung der Ausgangsstoffe in das Synthesziel unter minimaler Strukturänderung erreicht, wenn insgesamt eine minimale Anzahl von Valenzelektronen verschoben wird. Synthesewege mit minimaler Strukturänderung sind wünschenswert, denn dabei werden nur jene Bindungen gebrochen und geknüpft, bei denen dies absolut notwendig ist. Die Wahl solcher Synthesewege führt im allgemeinen zu einer minimalen Anzahl von Syntheseschritten.

Häufig erfordert eine Synthese zusätzliche Operationen und Stoffe, um funktionelle Gruppen zu blockieren (und zu deblockieren), die sonst unerwünschte Reaktionen eingehen

Mehraufwand an Materialien. Dies kommt in einer Vergrößerung der chemischen Distanz zum Ausdruck. Wir möchten jedoch betonen, daß die minimale chemische Distanz nur eines von vielen Kriterien ist, nach denen Synthesewege zu bewerten sind! Es sind Fälle denkbar, in denen der Syntheseweg mit der minimalen chemischen Distanz nicht realisierbar oder unergiebig ist, ein etwas längerer Syntheseweg jedoch brauchbare Resultate ergibt.

4. Lösung des Minimierungsproblems

Im folgenden wird kurz die Logik dargelegt, die unseren Ansatz zugrunde liegt (vgl. ^[8], Details siehe ^[10]). Jegliche chemische Reaktion kann als Isomerisierung eines Ensembles von Molekülen (*EM*) aufgefaßt werden. Die Umwandlung eines *EM* (*B*) von Ausgangsstoffen in ein *EM* (*E*), welches das Synthesziel enthält, durch eine chemische Reaktion oder eine Folge von chemischen Reaktionen läßt sich als additive Transformation, *B* → *E*, der zugehörigen BE-Matrizen, *B* = (*b*_{*ij*}) und *E* = (*e*_{*ij*}), durch eine R-Matrix, *R* = (*r*_{*ij*}), darstellen^[*]:

$$\mathbf{B} + \mathbf{R} = \mathbf{E} \quad (\text{e})$$

Die BE-Matrizen, *B* und *E*, der Ensembles *EM* (*B*) und *EM* (*E*), welche dieselbe Kollektion von *n* Atomen enthalten sind symmetrische *n* × *n* Matrizen, deren Spalten und Zeilen den Atomen in den *EM* zugeordnet sind; die *i*-te Zeile und die *i*-te Spalte gehören beide zum Rumpf des Atoms *A_i*. Die Eintragungen *b_{ij}* = *b_{ji}* bzw. *e_{ij}* = *e_{ji}* (*i* ≠ *j*) sind die formalen Bindungsordnungen der kovalenten Bindung zwischen den Atomen *A_i* und *A_j*, und die Eintragungen *b_{ii}* bzw. *e_{ii}* sind die Anzahl der freien Valenzelektronen der Atome *A_i*.

Die *n* Zeilen/Spalten einer *n* × *n*-BE-Matrix können auf *n* verschiedene Weisen den *n* Atomen eines *EM* zugeordnet werden. Somit ist ein gegebenes *EM* durch bis zu *n*! verschiedene BE-Matrizen repräsentierbar, welche durch Zeilen-, Spalten-Permutationen ineinander übergehen. Daher geben zwei beliebige BE-Matrizen *B* und *B'* das gleiche *EM* (*B*) wieder, falls *B* gemäß

$$\mathbf{B}' = \mathbf{P} \cdot \mathbf{B} \cdot \mathbf{P}^t \quad (\text{f})$$

in *B'* überführt werden kann. Hierbei ist *P* = (*p_{ij}*) eine *n* × *n* Permutations-Matrix und *P^t* die zugehörige transponierte Matrix. Da jede Permutation auch als Abbildung ausdrückbar ist, welche die Zahlen 1, ..., *n* umordnet, kann Gl. (f) auch geschrieben werden als

$$b'_{ij} = b_{\pi(i)\pi(j)} =: \pi(\mathbf{B}) \quad i, j = 1, \dots, n \quad (\text{f})$$

mit $\pi: \{1, \dots, n\} \rightarrow \{1, \dots, n\}$

Die *n*²-Eintragungen einer BE-Matrix entsprechen Koordinaten in einem *n*²-dimensionalen Euklidischen Raum (*R*^{*n*²}) und die Matrizen *B* und *E* einem Punktepaar im Raum *R*^{*n*²}. Die Funktion

$$D(\mathbf{E}, \mathbf{B}) = \frac{1}{2} \sum_{i,j} |e_{ij} - b_{ij}| = \frac{1}{2} \sum_{i,j} |r_{ij}| \quad (\text{g})$$

[*] Die Abkürzung BE-Matrix wurde gewählt, um darauf hinzuweisen, daß *B* Bindungen und *E* Elektronen beschreibt und auch den Beginn und das Ende einer Reaktion.

entspricht einem Abstand zwischen den Punkten im Raum \mathbb{R}^{n^2} , welche **B** und **E** repräsentieren. Wir nennen $D(\mathbf{E}, \mathbf{B})$ die *chemische Distanz* zwischen $EM(\mathbf{E})$ und $EM(\mathbf{B})$, da sie eine unmittelbare chemische Bedeutung hat: $D(\mathbf{E}, \mathbf{B})$ ist die Anzahl der Valenzelektronen, welche während der Reaktion $EM(\mathbf{B}) \rightarrow EM(\mathbf{E})$ verschoben werden. Im Gegensatz zu $D(\mathbf{E}, \mathbf{B})$ ist die Euklidische Distanz

$$d(\mathbf{E}, \mathbf{B}) = \sqrt{\sum_{ij} (e_{ij} - b_{ij})^2} \quad (\text{h})$$

nicht direkt chemisch interpretierbar. Als Metrik des Raums \mathbb{R}^{n^2} ist die Euklidische Distanz jedoch der chemischen Distanz topologisch äquivalent, denn es gilt

$$\frac{1}{2} d(\mathbf{E}, \mathbf{B}) \leq D(\mathbf{E}, \mathbf{B}) \leq \frac{1}{2} n^2 \cdot d(\mathbf{E}, \mathbf{B}) \quad (\text{i})$$

Die BE-Matrizen **B** und **E** entsprechen jeweils einer willkürlich festgelegten Bezifferung der Atome in $EM(\mathbf{B})$ und $EM(\mathbf{E})$. Hält man die Bezifferung der Atome in $EM(\mathbf{E})$ fest, während sie in $EM(\mathbf{B})$ gemäß Gl. (f) permutiert wird, so ist die chemische Distanz

$$D(\mathbf{E}, \mathbf{B}\mathbf{P}^t) = \frac{1}{2} \sum_{ij} |e_{ij} - b_{p(i), p(j)}| = F(\mathbf{P}) \quad (\text{j})$$

eine Funktion der Permutation **P**, welche auf die Zeilen-/Spalten-Indices von **B** wirkt. Das Minimum $F(\mathbf{P}) = \min$ ist ein Maß für die wesentliche chemische Verschiedenheit der isomeren *EM*. Da die Funktion $F(\mathbf{P})$ nur durch Ausprobieren minimierbar ist, muß eine andere Methode zur Korrelation der Atome in den isomeren *EM* unter dem Aspekt der minimalen chemischen Distanz gefunden werden.

In der Unternehmensforschung (Operations Research) werden Algorithmen zur quadratischen Zuordnung verwendet^[11, 12], welche sich dahingehend modifizieren lassen, daß mit ihnen das Maximum des skalaren Produktes

$$G(\mathbf{P}) = \sum_{i,j} e_{ij} \cdot b_{p(i), p(j)} = \max! \quad (\text{k})$$

ermittelt werden kann. Es läßt sich zeigen, daß die Maximierung von $G(\mathbf{P})$ einer Minimierung der Euklidischen Distanz $d(\mathbf{E}, \mathbf{B})$ zwischen **B** und **E** entspricht. Weiterhin läßt es sich zeigen, daß die Maxima von Gl. (k) alle Minima von Gl. (j) enthalten. Also ist es möglich, das Minimierungsproblem von Gl. (j) durch Maximierung von Gl. (k) zu lösen. Die genannten Zuordnungs-Algorithmen^[12-14] zur Maximierung von Gl. (k) beruhen auf der Erzeugung und Analyse eines Entscheidungsbaumes. Jeder Knoten des Entscheidungsbaumes repräsentiert eine bereits festgelegte Zuordnung. Da es insgesamt $n!$ Zuordnungen gibt, hat der Entscheidungsbaum insgesamt $n!$ Zweige, die sich bezüglich mindestens eines Knotens unterscheiden. Der Algorithmus stellt die notwendigen und hinreichenden Kriterien für das Beschneiden des Baumes und für die Ermittlung der Optimallösung fest.

An jedem Knoten wird eine untere Schranke für diejenigen Lösungen bestimmt, welche festgelegte Zuordnungen haben, die zum jeweiligen Knoten gehören, d. h. es wird eine optimale Lösung bezüglich dieser festgelegten Zuordnungen ermittelt. Ist diese Lösung besser als eine zuvor gefundene Lösung, wird die neue Lösung als obere Schranke für alle denkbaren Lösungen gespeichert. Ist die untere Schranke eines bestimmten Knotens höher als die obere Schranke aller bis dahin gefundenen Lösungen, so brauchen die auf diesen

Knoten folgenden Knoten nicht weiter geprüft zu werden, denn sie können keine optimale Lösung enthalten; alle Zweige, die von einem solchen Knoten ausgehen, werden „abgeschnitten“. Derlei Algorithmen werden häufig „branch-and-bound“ (Zweig-und-Schranken)-Algorithmen genannt.

5. Anwendungen des Prinzips

Die vorangehenden Teile dieses Aufsatzes lehren, daß das PMCD universell ist und für die Lösung vieler Arten von Problemen herangezogen werden kann. In den nun folgenden Abschnitten werden Nützlichkeit, Gültigkeitsbereich und Grenzen des PMCD durch Beispiele erläutert.

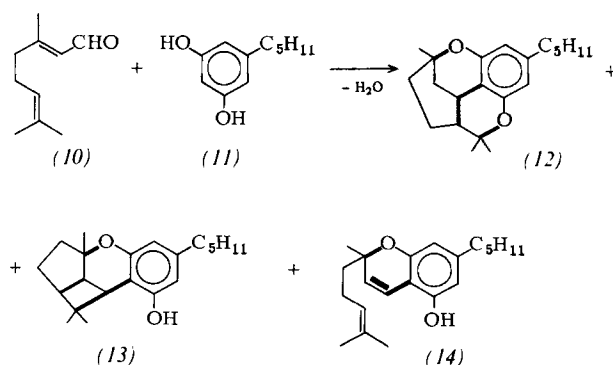
5.1. Korrelation von Substrukturen

Die Korrelation von Substrukturen durch das PMCD unterscheidet sich nicht nur von anderen Methoden der Substruktur-Korrelation, indem es zur größten Menge größter Substrukturen führt, sondern auch dadurch, daß es eine Atom-auf-Atom-Abbildung ergibt.

Die Terpene sind eine Klasse von Naturstoffen, deren Mitglieder sich strukturell erheblich unterscheiden. Auf diesem Gebiet ist die Isoprenregel ein wirkungsvolles Ordnungsprinzip. Die Gültigkeit dieser Regel und Abweichungen davon lassen sich durch eine Substruktur-Analyse der Terpene durch das PMCD feststellen. Wäre unser Programm vor der Entdeckung der Isoprenregel verfügbar gewesen, so hätte es diese Regel wie folgt aufgefunden:

Das Vorkommen von C_5 -Untereinheiten läßt sich an den Bruttoformeln der Terpene erkennen. Von Kombinationen aller denkbaren C_5 -Untereinheiten ausgehend hätte die Anwendung des PMCD zu Isopren als ubiquitärer Substruktur geführt. Isopren wäre sowohl als Baustein der einzelnen Terpene als auch der Gesamtheit der Terpene erkannt worden. Außerdem bildet dieses Vorgehen Isopren Atom für Atom auf die Terpene ab; diese Atom-auf-Atom-Abbildung zeigt, wie die Isopren-Einheiten in die Terpene eingebaut worden sind. Das Erkennen von Isopren-Einheiten mit dem PMCD in der Struktur von Naturstoffen ist nicht auf Verbindungen beschränkt, deren Skelett ausschließlich aus Isopren-Einheiten besteht.

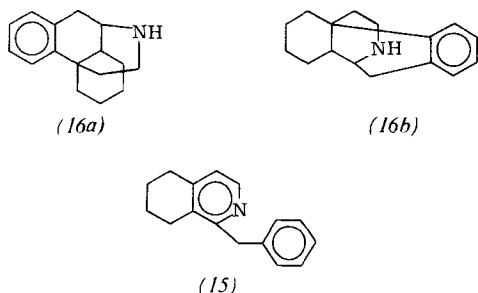
Die Kondensation von Citral (10) mit Olivetol (11) ergibt drei isomere Produkte: den Tetracyclus (12), Cannabicyclol (13) und Cannabichromen (14), die sich hinsichtlich ihrer Konstitution beträchtlich unterscheiden^[15].



Die Analyse der Edukte und Produkte dieser Umsetzung mit dem PMCD-Programm sagt im Detail, wie die Edukte in

die Produkte eingebaut sind, einschließlich der genauen Platzierung der Isopren-Einheiten. Die fettgedruckten Bindungen sind im Verlauf der Reaktion neu entstanden. Die chemische Distanz von Olivetol (11) und Citral (10) zu (12) und (13) beträgt jeweils acht, zu (14) sechs.

Ein weiteres Anwendungsbeispiel des PMCD ist die Korrelation von 1-Benzyl-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin (15) mit Morphinan (16). Die Formel des Morphinans kann auf verschiedene Weise gezeichnet werden – z. B. als (16a) oder (16b) – wobei die verschiedenen Substrukturen betont werden.



Üblicherweise wird die Morphinan-Struktur durch Formeln wie (16a) wiedergegeben, welche die Beziehung zu seinem Abbauprodukt Phenanthren betonen. Es ist anzunehmen, daß Grewe et al.^[16] ihre Morphinan-Synthese fanden, weil sie die konstitutionelle Verwandtschaft von (15) und (16b) erkannten. Diese wichtige Substruktur-Korrelation wurde auch durch das PMCD-Programm gefunden. Die che-

misches Distanz zwischen den Skeletten von (15) und (16) beträgt nur zwei, der engen Verwandtschaft dieser Verbindungen entsprechend.

5.2. Ermittlung von Reaktionsmechanismen

Vor Schleyers Entdeckung der Umlagerung von Tetrahydrodicyclopentadien (17) in Adamantan (18) war letzteres nur durch mühevollen mehrstufigen Synthesen zugänglich. Die obige Umlagerung führt direkt von Tetrahydrodicyclopentadien zum Adamantan, wobei wohl eine Folge von Carbenium-Ionen durchlaufen wird, ohne daß Zwischenstufen eindeutig nachweisbar sind. Der Mechanismus dieser Umlagerung ist nach wie vor ein interessantes, noch nicht vollständig gelöstes Problem.

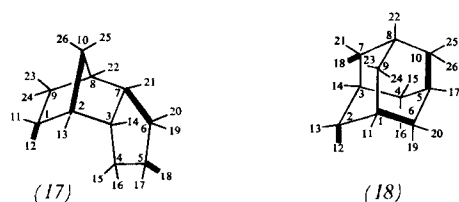
Whitlock^[17] schlug ein Netzwerk denkbarer Reaktionswege vor, deren Einzelschritte durchweg 1,2-Umlagerungen sind. Einer dieser Wege wurde von Schleyer^[18] durch molekularmechanische Rechnungen als der wahrscheinlichste ausgewählt.

Durch das PMCD läßt sich dieses Problem neu aufrollen. Geht man von willkürlich beziffertem Tetrahydrodicyclopentadien (17) aus, so ergibt sich für Adamantan die Bezifferung (18), die einer chemischen Distanz von acht entspricht. Die Summe der chemischen Distanzen der Einzelschritte beträgt bei den von Schleyer ausgewählten Reaktionswegen zwanzig. Verliefe die Reaktion von Kohlenwasserstoff zu Kohlenwasserstoff, so müßten die fettgedruckten Bindungen in (17) gebrochen werden und die in (18) neu geknüpft. Die

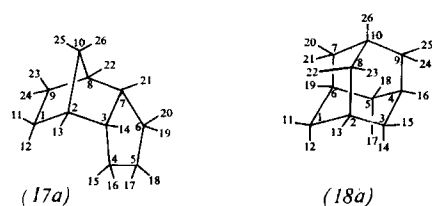
Tabelle 1. Minimale chemische Distanz zwischen den Carbenium-Ionen von Tetrahydrodicyclopentadien (17) und Adamantan (18) [beziffert nach (17a) bzw. (18a)]. Es ist dabei zu

Reaktion Nr.	Carbenium-Ion in		entfernte H-Atome in		Chemische Distanz	gebrochene Bindungen in (17a)		geknüpfte Bindungen in (18a)	
	(17a)	(18a)	(17a)	(18a)					
1	1	1	11	12	6	2-10 5-18	6-7	2-3 4-9 7-20	
2	2	1	13	12	8	1-12 5-18	2-10 6-7	1-11 4-9 7-20	2-3 7-20
3	3	1	14	12	8	3-4 8-10	5-18 9-24	1-11 4-9 7-20	5-17 8-10
4	4	1	15	12	6	1-9 6-20	3-7	3-4 9-24	6-7
5	5	1	17	12	6	1-12 6-7	2-10	2-3 7-20	4-9
6	10	1	26	12	8	1-9 4-16	3-7 6-20	3-4 7-10	5-17 8-23
7	1	10	12	26	8	1-11 5-18	2-10 6-7	2-3 7-20	5-17 8-10
8	2	10	13	26	8	3-4 8-10	5-18 9-24	1-11 5-6	4-9 8-23
9	3	10	14	26	8	1-12 5-18	2-10 6-7	1-2 8-23	5-6 9-24
10	4	10	16	26	8	1-9 4-15	3-7 6-20	1-6 8-23	5-17 9-10
11	5	10	18	26	8	3-4 8-10	5-17 9-24	3-15 6-7	5-17 8-10
12	10	10	26	26	10	1-11 2-10 5-18	1-12 6-7	2-3 5-18 7-20	3-15 8-10

Bezifferung der Atome in (18) zeigt ihre jeweilige Herkunft aus (17) an.



Als nächstes untersuchten wir, ob die Gesamtveränderung der Bindungsverhältnisse noch weiter in mechanistisch plausible Schritte zerlegt werden kann. Um eine Klassifizierung der denkbaren Reaktionswege zu erhalten, verglichen wir die minimale chemische Distanz der zwölf Reaktionswege, die von den sechs isomeren Carbenium-Ionen von (17) zu einem der beiden isomeren Carbenium-Ionen von (18) führen (vgl. Tabelle 1).



Bei allen Beispielen werden die Atome in (17) wie in (17a) und in (18) wie in (18a) beziffert, um den Bezug zu den ge-

brochenen und geknüpften Bindungen herzustellen. Bei der wechselseitigen Umwandlung der Carbenium-Ionen sind zwei Bindungen weniger beteiligt als bei der Umwandlung der Kohlenwasserstoffe. Somit kann man für die Carbenium-Ionen eine minimale chemische Distanz von sechs erwarten. Dieser Wert wird nur für die Paare in den Zeilen 1, 4 und 5 gefunden. Es ist bemerkenswert, daß alle Reaktionswege, deren chemische Distanz sechs beträgt, sekundäre Carbenium-Ionen verbinden. In jedem dieser Fälle entspricht das sekundäre Carbenium-Zentrum in (18) einem ursprünglich tertiären C-Atom in (17).

5.3. Analyse von Synthesen

Die strategische Planung von Synthesen erfordert die Fähigkeit, die Synthesewege vom Syntheseziel bis zu den Ausgangsstoffen vorzusehen^[19,20]. Im allgemeinen umfaßt diese Vorausschau nur Teile von Synthesewegen, und nur die genialsten Synthesen scheinen mit vollständiger Vorausschau vom Syntheseziel bis zu den Ausgangsstoffen konzipiert worden zu sein.

Mit dem PMCD haben wir ein Rüstzeug, das es ermöglicht, die größte Menge größter gemeinsamer Substrukturen in einem Paar isomerer EM zu finden. Bei der Syntheseplanung repräsentieren das Syntheseziel und seine Coprodukte einerseits sowie das Sortiment der Ausgangsstoffe andererseits ein solches Paar isomerer EM. Die Auswahl eines geeigneten Sortiments von Ausgangsstoffen aus einer Liste erfordert den wertenden Vergleich mehrerer Ausgangsstoff-Sortimente. Jede geeignete Kombination von Ausgangsstoffen

beachten, daß Atome mit gleichem Index nicht einander entsprechen müssen; sie werden vielmehr gemäß der letzten Spalte aufeinander abgebildet.

Atomindices in (17a)																									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
zugeordnet auf Atome in (18a)																									
1	2	6	5	4	3	7	10	8	9	[12]	13	11	19	17	18	16	20	15	14	21	26	22	23	24	25
2	1	6	5	4	3	7	10	8	9	13	11	[12]	19	17	18	16	20	15	14	21	26	22	23	24	25
3	2	1	9	10	7	6	5	4	8	14	15	13	[12]	24	25	26	17	20	21	19	18	16	11	22	23
3	2	1	6	5	4	9	10	7	8	14	15	13	11	[12]	19	17	18	16	24	25	26	20	21	22	23
2	1	6	5	4	3	7	10	8	9	13	20	11	19	17	18	[12]	16	15	14	21	26	22	23	24	25
3	2	8	10	9	4	5	6	7	1	14	15	13	22	26	17	24	25	16	23	18	19	20	21	11	[12]
10	7	6	1	2	8	5	4	9	3	17	[26]	21	19	11	12	13	20	22	23	18	16	24	25	14	15
7	10	8	5	4	3	2	1	6	9	20	21	[26]	22	17	18	16	23	14	15	13	12	19	11	24	25
2	8	10	7	6	1	9	4	3	5	13	24	22	[26]	20	21	19	23	11	12	25	16	14	15	17	18
1	2	8	10	7	6	5	4	9	3	11	12	13	22	23	[26]	20	21	19	17	18	16	24	25	14	15
1	2	3	7	10	9	4	5	6	8	11	12	13	14	20	21	17	[26]	24	25	16	18	19	15	22	23
10	7	6	1	2	8	5	4	9	3	15	18	21	19	11	12	13	20	22	23	17	16	24	25	14	[26]

aus der Liste muß Substrukturen enthalten, deren Vereinigung das Synthesziel abdeckt. Die übrigbleibenden Substrukturen der Ausgangsstoffe müssen denkbare Coprodukte des Synthesziels ergeben. Auf der Grundlage dieser Konzeption besteht die Syntheseplanung aus zwei Teilen: erstens der Auswahl eines passenden Sortiments von Ausgangsstoffen und zweitens der Suche nach optimalen Synthesewegen, die von den Ausgangsstoffen zum Synthesziel (und seinen Coprodukten) führen.

Um die Möglichkeiten zu erkunden, welche das PMCD-Programm beim letztgenannten Teil der Syntheseplanung eröffnen kann, wendeten wir das Programm auf Synthesziel, Coprodukte und Ausgangsstoffe mehrerer bekannter Synthesen an. Wir betrachten im folgenden die Wege, die bei den gleichen Ausgangsstoffen *EM(B)* beginnen und zum gleichen Zielensemble *EM(E)* führen. Gewöhnlich sind viele Synthesewege denkbar, auf welchen ein Zielensemble *EM(E)* aus gegebenen Ausgangsstoffen *EM(B)* entstehen kann. Neben den beteiligten chemischen Verbindungen kennzeichnen die Bindungen, welche gebrochen und geknüpft werden, sowie die Reihenfolge dieser Vorgänge die einzelnen Synthesewege.

Jeder Schritt einer mehrstufigen Synthese hat eine charakteristische chemische Distanz; die Summe dieser chemischen Distanzen ist ein charakteristisches Merkmal einer gegebenen Reaktionssequenz. Der Gesamtveränderung der Valenzelektronenverteilung im Verlaufe einer Synthese können ein Elektronenverschiebungsmuster und eine chemische Distanz zugeordnet werden. Intermediäre Veränderungen, die während der Synthese wieder rückgängig gemacht werden, z. B. das Verknüpfen mit Schutzgruppen und deren Abspaltung, erscheinen im obengenannten Gesamtschema nicht. Die Summe der chemischen Distanzen der Einzelschritte kann offenbar größer sein als die chemische Gesamtdistanz einer Synthese, und diese kann wiederum größer sein als die minimale chemische Distanz zwischen *EM(B)* und *EM(E)*.

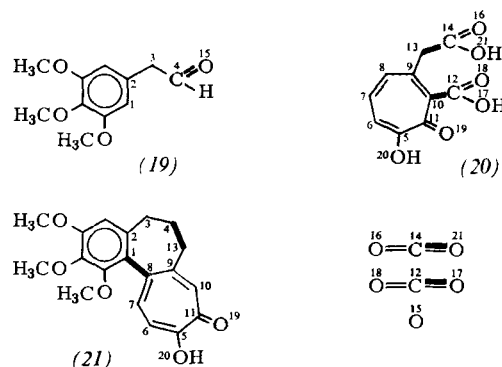
Wir vermuten, daß sich bei der Syntheseplanung die besten Synthesewege von *EM(B)* nach *EM(E)* unter denjenigen finden, für welche die chemische Distanz gleich oder annähernd gleich der minimalen chemischen Distanz zwischen *EM(B)* und *EM(E)* ist. Dies wird durch die nachstehenden Beispiele erläutert, bei denen die wesentlichen Teile literaturbekannter Synthesen auf ihre chemische Distanz hin untersucht werden. Wir haben hier eigens solche Sequenzen von Synthesereaktionen ausgewählt, durch die komplizierte, nicht unmittelbar überblickbare chemische Veränderungen bewirkt werden.

Colchicin hat bei Synthese-Chemikern wegen seiner bemerkenswerten pharmakologischen Eigenschaften und seiner ungewöhnlichen Struktur lebhaftes Interesse gefunden. Von den vielen Synthesen haben wir fünf ausgewählt; sie alle entsprechen chemischen Veränderungen, die auf den ersten Blick recht unübersichtlich wirken. Innerhalb dieser Synthesen werden solche Schrittfolgen besprochen, die jeweils für das Gesamtkonzept der Synthese charakteristisch sind. Bei keiner dieser Reaktionsfolgen ist es möglich, das Muster des Einbaus der Ausgangsstoffe in das Synthesziel auf Anhieb zu erkennen.

Bei Naturstoffsynthesen besteht die Hauptaufgabe im Aufbau des Molekülskeletts. Aus diesem Grund und weil sich die Wasserstoffatome leicht verschieben können, haben wir uns bei der Bestimmung der minimalen chemischen Di-

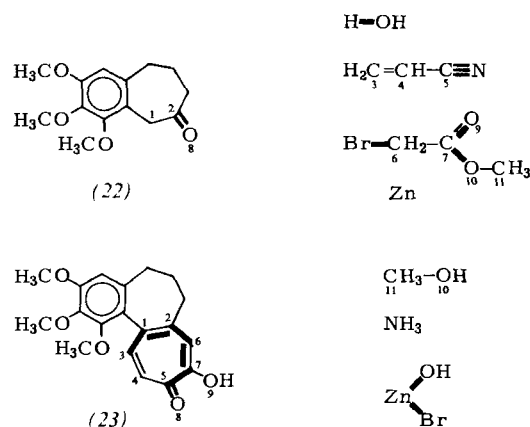
stanz nur mit den Bindungen zwischen den Nicht-Wasserstoffatomen befaßt.

Die Scottsche Synthese^[21] ist wohl diejenige, bei welcher sich das Einbaumuster der Ausgangsstoffe in Desacetamidocolchicin (21) noch am leichtesten erraten läßt.



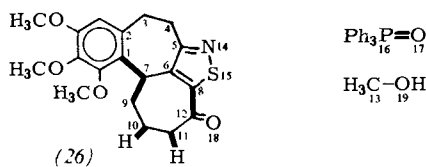
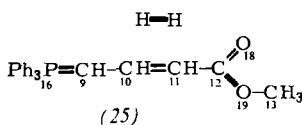
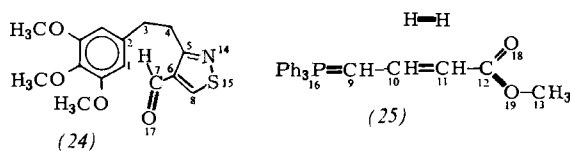
Mit dem PMCD-Programm erhalten wir für die Umwandlung von (19) und (20) in (21) + O + 2CO₂ eine minimale chemische Distanz und eine Substruktur-Korrelation, welche der Gesamtheit der Bindungsveränderungen bei der tatsächlich durchgeführten Synthese entspricht. Die Kürze und Eleganz dieser Synthese läßt sich an ihrer geringen chemischen Distanz von acht erkennen.

Die Umwandlung von (22), Acrylnitril und Bromessigsäure-methylester in (23) ist das Kernstück der Synthese von *van Tamelen* et al.^[22]. Für diese finden wir eine minimale chemische Distanz von 18 und ein Gesamtschema der Bindungsveränderungen, welches mit der publizierten Synthese übereinstimmt. Die im Vergleich zur Synthese von *Scott* et al. größere chemische Distanz ist eine Folge der kleineren Substrukturen, die hier vereinigt wurden, sowie der Elektronenverschiebung innerhalb des Mehrfachbindungs-Systems.

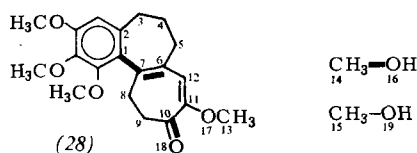
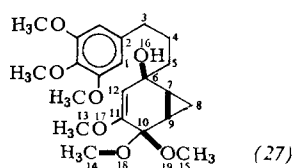


Bei der Colchicin-Synthese von *Woodward* et al.^[23] entsprechen die Gesamtveränderungen während des Aufbaus des Molekülskeletts [(24) + (25) → (26)] ebenfalls der minimalen chemischen Distanz (= 14)^[*].

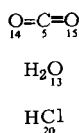
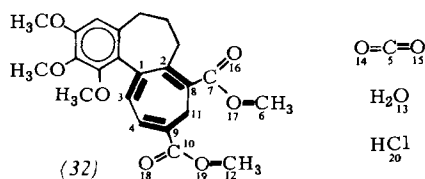
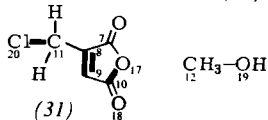
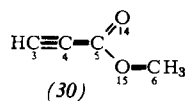
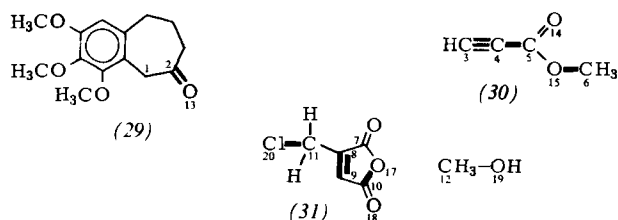
[*] Diese Synthese läßt sich nicht ohne Beteiligung einiger Wasserstoffatome diskutieren.



Die Colchicin-Synthese von *Evans et al.*^[24] [(27)→(28)] ist durch eine tiefgreifende Umordnung des Bindungssystems gekennzeichnet. Daher ist es etwas überraschend, daß das PMCD-Programm auch hier genau das Bindungsveränderungs-Schema fand, welches dieser Synthese zugrundeliegt. Die minimale chemische Distanz dieser Umwandlung (27)→(28) beträgt acht.



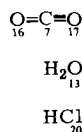
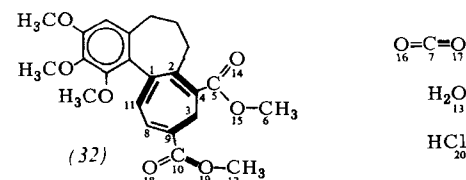
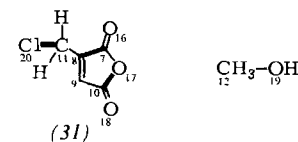
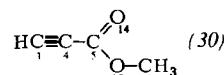
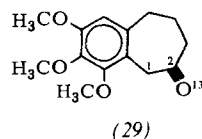
Die Colchicin-Synthese von *Eschenmoser et al.*^[25] zeigt, daß das PMCD bei der Syntheseplanung keine Regel ohne Ausnahmen ist. Das Formelschema [(29) + (30) + (31)→(32)] gibt das Wesentliche dieser Synthese wieder, welche einer chemischen Distanz von 20 entspricht.



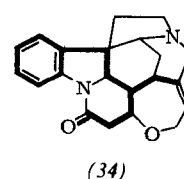
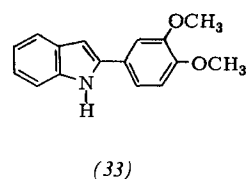
Für die Umwandlung der Edukte dieser Synthese in die Produkte findet unser Programm eine minimale chemische Distanz von 14 und das nachstehende Schema für die Bindungsumordnung.

Bei der Formulierung des PMCD haben wir eigens die kategorische Forderung vermieden, daß das Ergebnis jeglicher

Reaktionsfolgen auf einem Wege minimaler chemischer Distanz erreicht werden muß. Eine Reaktion oder Folge von Reaktionen muß nicht unbedingt unter Verschiebung einer Minimalanzahl von Valenzelektronen stattfinden. Es kann leicht sein, daß bei einer gegebenen chemischen Umwandlung ein Reaktionsweg, dessen chemische Distanz größer ist als die minimale, gegenüber einem Reaktionsweg mit minimaler chemischer Distanz bevorzugt ist.

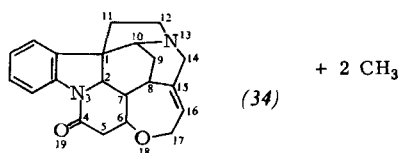
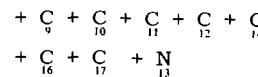
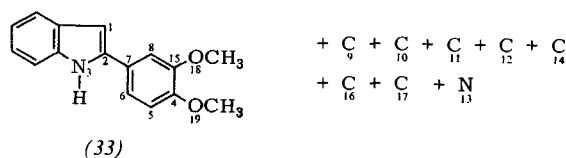


Strychnin! Für seine Molekülgröße ist es die komplizierteste Struktur, die man kennt. Diese Worte kennzeichnen die Totalsynthese des Strychnins von *Woodward et al.*^[26] als einen der Meilensteine der synthetischen Chemie. Eines der genialen Details dieser Synthese ist der Gebrauch des Veratrol-Derivats (33) als eines der Edukte und die Art seines Einbaus in das Synthesziel (34) (fett gedruckt).



Gerade das schwierige Problem der Planung der Strychnin-Synthese erschien geeignet, um Möglichkeiten und Grenzen des PMCD-Programms kennenzulernen.

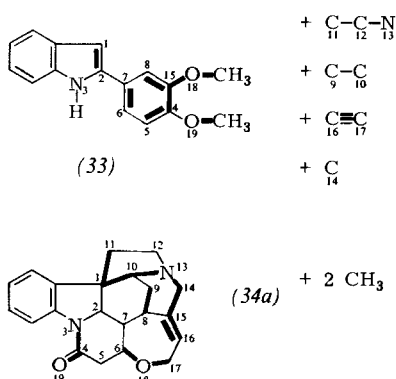
Als erstes wollten wir sehen, wie das Programm das Veratrol-Derivat (33) in Strychnin einbaut. Zu diesem Zweck ergänzten wir (33) durch sieben Kohlenstoffatome und ein Stickstoffatom zu einem *EM*, welches das gleiche Sortiment von Nicht-Wasserstoffatomen enthält wie Strychnin. Es wur-



den zwei optimale Korrelationen erhalten, von denen eine dem Einbau von (33) in Strychnin à la Woodward et al. entspricht.

Die andere Korrelation unterscheidet sich davon lediglich durch die Koinzidenz von C-15 in (33) mit C-9 in Strychnin (statt C-15). Dieses Ergebnis wäre kaum durch eines der üblichen Substruktur-Korrelations-Programme erhalten worden. Beim üblichen Vorgehen wäre entweder die gesamte Struktur von (33) oder eine der heuristisch gewählten Substrukturen (z. B. Indolyl oder Dimethoxyphenyl) mit Strychnin verglichen worden. Substrukturen müssen normalerweise heuristisch ausgewählt werden, denn die Menge aller Substrukturen ist zu groß [(33) enthält bis zu 19! Substrukturen], um sie mit heutigen Mitteln zu bewältigen. Bei unserem Vorgehen wird nach der größten Menge größter Substrukturen gesucht, indem Bindungen während des Korrelationsprozesses selektiv gebrochen werden, mit der minimalen chemischen Distanz als lenkendem Prinzip. Somit ist es nicht verwunderlich, daß das PMCD-Programm einen Benzolring mit einer Kette von sechs Kohlenstoffatomen korreliert.

Bei Woodward's Synthese wurden neben (33) zwei C₂-Einheiten (Acetylen und Ethylglyoxalat), eine C₂N-Einheit (aus Formaldehyd und Cyanid) und eine C₁-Einheit zum Aufbau des Strychninskeletts verwendet. Also untersuchten wir im zweiten Teil unserer Studie die gleichzeitige Korrelation der letztgenannten Bausteine und von (33) mit Strychnin. Es wurden etliche Korrelationen gefunden, auch das Muster der Woodward'schen Synthese. Die Bindungen, die während dieser Synthese geknüpft wurden, sind in Formel (34a) fettgedruckt.



Dieses Ergebnis ist besonders beachtenswert, wenn man die große Anzahl der Synthesestufen bedenkt, die man für Strychnin benötigt. Das Beispiel zeigt die Vorausschau-Fähigkeit („look ahead capability“) des PMCD-Programms. Es zeigt auch, daß das PMCD-Programm zur Minimierung derjenigen Anteile der Ausgangsstoffe dienen kann, welche nicht in das Synthesziel eingebaut werden, sondern in dessen Coprodukte.

Die Atom-für-Atom-Korrelationen und Elektronenverschiebungsschemata vielstufiger Synthesen werden hier durch Minimieren der chemischen Distanz unter völliger Vernachlässigung des stereochemischen Aspektes erhalten. Es sei jedoch angemerkt, daß jegliche effizienten Synthesewege, welche dem stereochemischen Aspekt Rechnung tragen, ebenfalls zur Menge der Synthesewege mit minimaler chemischer Distanz gehören sollten. Die von uns analysierten Fälle bestätigen dies.

6. Schlußbetrachtung

Das PMCD ist ein Prinzip, das innerhalb der Chemie breit anwendbar ist. Da viele Regeln, die chemische Erfahrungen wiedergeben, so z. B. die Regel der minimalen Strukturänderung, mit dem PMCD eng verwandt oder ihm äquivalent sind, werden die meisten Chemiker das Gefühl haben, das PMCD intuitiv längst zu kennen. Es sei deshalb nochmals betont, daß die chemische Distanz ein quantitatives Effizienz-Maß chemischer Reaktionen ist, dessen Konzeption aus einer algebraischen Theorie der konstitutionellen Chemie entwickelt wurde.

Der Grund, warum das PMCD erst so spät formuliert wurde, ist darin zu sehen, daß dieses Prinzip – trotz seiner begrifflichen Einfachheit – nicht praktisch anwendbar ist, solange man nicht über einen Algorithmus verfügt, mit dem die zugehörigen kombinatorischen Hindernisse seiner Anwendung überwunden werden können. Durch das hier beschriebene PMCD-Programm ist es nun möglich geworden, das PMCD anzuwenden und seine Grenzen und Möglichkeiten zu erforschen. Für das PMCD-Programm als solches lassen sich viele Anwendungsmöglichkeiten voraussehen. Seine Hauptbedeutung dürfte jedoch in seinen künftigen Anwendungen als Untereinheit modularer Computer-Programme bestehen. Es ist zu erwarten, daß die computer-unterstützte Syntheseplanung und Ermittlung von Reaktionsmechanismen vom PMCD-Programm zunehmend Gebrauch machen wird.

Die künftige Entwicklung von Computerprogrammen zur Lösung chemischer Probleme ist gekennzeichnet durch das Bemühen, die Gesamtheit der jeweils denkbaren Lösungen zu berücksichtigen und zur Vermeidung einer „kombinatorischen Explosion“ aus ihrer großen Vielfalt nach möglichst willkürfreien heuristischen Regeln und Prinzipien die jeweils optimalen Lösungen auszuwählen. Die große Zahl der Möglichkeiten hat bisher meist dazu gezwungen, viele denkbare Lösungen mit mehr oder weniger Willkür zu vernachlässigen, sei es durch Verwerfen ganzer Kategorien von Lösungen, sei es durch Beschränkung auf Teilmengen von Lösungen, die durch vorhandene empirische Information vorgegeben sind. Die Suche nach willkürfreien Auswahlregeln und chemischen Ähnlichkeitsmaßen und deren algorithmische Formulierung wird für den Fortschritt auf diesem Gebiet von entscheidender Bedeutung sein.

Das PMCD als quantitativ formulierte heuristische Regel ist als ein Schritt in dieser Richtung anzusehen.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für die Förderung unserer Arbeiten. Für viele wertvolle Vorschläge und nützliche Ratschläge sind wir den Professoren R. E. Burkard, J. Dugundji, J. C. Martin, A. Streitwieser, Jr., M. R. Willcott III. und J. S. Showell zu Dank verbunden.

Eingegangen am 25. Januar 1979,
ergänzt am 14. April 1980 [A 323]

- [1] a) W. Hückel: Theoretische Grundlagen der Organischen Chemie. Akademische Verlagsgesellschaft, Leipzig 1934; b) G. W. Wheland: Advanced Organic Chemistry. Wiley, New York 1960.
- [2] J. Hine, Adv. Phys. Org. Chem. 15, 1 (1977).
- [3] F. O. Rice, E. Teller, J. Chem. Phys. 6, 489 (1938).
- [4] K. E. Schuler, J. Chem. Phys. 21, 624 (1953).
- [5] R. B. Woodward, R. Hoffmann, Angew. Chem. 81, 797 (1969); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 8, 781 (1969).

- [6] L. A. Paquette, R. A. Snow, J. L. Muthard, T. Cynowski, J. Am. Chem. Soc. 100, 1600 (1978).
- [7] J. Dugundji, I. Ugi, Top. Curr. Chem. 39, 19 (1973).
- [8] I. Ugi, J. Bauer, J. Brandt, J. Friedrich, J. Gasteiger, C. Jochum, W. Schubert, Angew. Chem. 91, 99 (1979); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 18, 111 (1979).
- [9] I. Ugi, J. Bauer, J. Brandt, J. Friedrich, J. Gasteiger, C. Jochum, W. Schubert, J. Dugundji: Informal Commun. Math. Chem. 6, 159 (1979).
- [10] C. Jochum, J. Gasteiger, I. Ugi, J. Dugundji, noch unveröffentlicht.
- [11] R. E. Burkard: Methoden der ganzzahligen Optimierung. Springer, Wien 1972.
- [12] R. E. Burkard, K. H. Stratmann, Naval Res. Logistics Quart. 25, 129 (1978).
- [13] R. E. Burkard, Z. Operat. Res. 19, 183 (1975).
- [14] K. H. Stratmann, Diplomarbeit, Universität Köln 1976.
- [15] V. V. Kane, R. K. Razdan, J. Am. Chem. Soc. 90, 6551 (1968).
- [16] R. Grewe, A. Mondon, Chem. Ber. 81, 279 (1948).
- [17] H. W. Whitlock, Jr., M. W. Siefken, J. Am. Chem. Soc. 90, 4929 (1968).
- [18] E. M. Engler, M. Farcasiu, A. Sevin, J. M. Cense, P. von R. Schleyer, J. Am. Chem. Soc. 95, 5769 (1973).
- [19] A. Todd: Perspectives in Organic Syntheses. Wiley-Interscience, New York 1956.
- [20] S. Turner: The Design of Organic Syntheses. Elsevier, New York 1976.
- [21] A. I. Scott, F. McCapra, R. L. Buchanan, A. C. Day, D. W. Young, Tetrahedron 21, 3605 (1965).
- [22] E. E. van Tamelen, T. A. Spencer, D. S. Allen, R. L. Orvis, Tetrahedron 14, 8 (1961).
- [23] R. B. Woodward, A. A. Patchett, D. H. R. Barton, D. A. J. Ives, R. B. Kelly, J. Chem. Soc. 1957, 1131.
- [24] D. A. Evans, D. J. Hart, P. M. Koelsch, J. Am. Chem. Soc. 100, 4593 (1978).
- [25] J. Schreiber, W. Leimgruber, M. Pesaro, P. Schudel, T. Threlfall, A. Eschenmoser, Helv. Chim. Acta 44, 540 (1961).
- [26] R. B. Woodward, M. P. Cava, W. D. Ollis, A. Hunger, H. U. Daniker, K. Schenker, J. Am. Chem. Soc. 76, 4749 (1954); Tetrahedron 19, 247 (1963).

Alkalimetall-Übergangsmetall- π -Komplexe^[**]

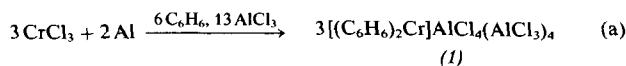
Von Klaus Jonas und Carl Krüger^[*]

In diesem Fortschrittsbericht wird ein neues Syntheseprinzip für Multimetall- π -Komplexe mit bisher nicht bekannten Strukturelementen diskutiert. Überraschenderweise reagieren die Olefin-Nickel(0)-Komplexe 1,5,9-Cyclododecatriennickel(0) und Bis(1,5-cyclooctadien)nickel(0) mit Hauptgruppenmetallen, insbesondere Alkalimetallen sowie deren Hydriden oder Organometall-Verbindungen, zu Nickel-Ligand-Einheiten mit Überschußladung. Diese Einheiten sind bestrebt, die Überschußladung auf π -Liganden wie Olefine oder Distickstoff weiterzugeben. Darüber hinaus konnten Multimetallkomplexe mit elektronenreichen Übergangsmetall- π -Ligand-Einheiten aus Metallocenen, Alkalimetallen und ungesättigten Verbindungen erhalten werden. Synthesen, Strukturen und Reaktionen dieser neuen Substanzklassen werden zusammenfassend besprochen.

1. Einleitung

In der Synthese von Organübergangsmetall-Verbindungen spielen die Hauptgruppenmetalle – vornehmlich die der 1. bis 3. Gruppe des Periodensystems – deren Hydride und Organometall-Verbindungen eine wichtige Rolle. Ihre Reaktion mit Übergangsmetallsalzen eröffnet den Zugang zu Komplexen niedervalenter Übergangsmetalle und ermöglicht die Synthese definierter Hydrido- oder Organübergangsmetall-Verbindungen sowie den Aufbau aktiver Katalysatorsysteme, zum Beispiel von Ziegler-Katalysatoren^[1].

Während elektropositive Hauptgruppenmetalle $M_M^{[1]}$, zum Beispiel Alkalimetalle, Magnesium oder Aluminium, Übergangsmetallsalze $M_T X_n$ reduzieren [Gl. (a) bis (c)]^[2-4], fungieren deren Organoverbindungen $M_M R_n$ oder Hydride $M_M H_n$ primär als Überträger von R-Gruppen bzw. H-Atomen.



Beispiele für Produkte dieser doppelten Umsetzung sind Organübergangsmetall-Verbindungen mit $M_T-C-\sigma$ -Bindungen wie (4)^[5], π -Komplexe wie Ferrocen (5)^[6] und Bis(π -allyl)nickel (6)^[7]. Unter Reduktion des Übergangsmetalls resultieren z. B. die Olefin-Nickel(0)-Komplexe^[8] (CDT)Ni⁰ (7) oder (COD)₂Ni⁰ (8).

[*] Priv.-Doz. Dr. K. Jonas, Priv.-Doz. Dr. C. Krüger^[***]
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung
Kaiser-Wilhelm-Platz 1, D-4330 Mülheim a. d. Ruhr

[**] Auszüge aus den Habilitationsschriften K. Jonas, Universität Bochum 1979, und C. Krüger, Gesamthochschule Wuppertal 1978. Nach präparativen Arbeiten von K. Blum, T. E. G. Daenen, E. Deffense, D. Habermann, U. Häusig, K. Jonas, K. R. Pörschke und L. Schieferstein.

[***] Röntgen-Strukturarbeiten zusammen mit D. J. Brauer, K. H. Claus, L. K. Liu, J. C. Sekutowski und Y.-H. Tsay.

[*] Abkürzungen: M = Metall, M_M = Hauptgruppenmetall, M_A = Alkalimetall, M_T = Übergangsmetall, acac = Acetylacetonato, CDT = Cyclododecatrien, COD = Cyclooctadien, COT = Cyclooctatetraen, DME = Dimethoxyethan, THF = Tetrahydrofuran, TMEDA = *N,N,N',N'*-Tetramethylethylen-diamin. Atomabstände in Å (10^{-10} m).