

- [201] J. Thompson, M. C. Baird, *Can. J. Chem.* 48 (1970) 3443; *Inorg. Chim. Acta* 12 (1975) 105.
[202] P. W. N. M. van Leeuwen, C. F. Roobeek, R. Huis, *J. Organomet. Chem.* 142 (1977) 233.
[203] G. M. Whitesides, J. F. Gaasch, E. R. Stedronsky, *J. Am. Chem. Soc.* 94 (1972) 5258.
[204] O. Hackelberg, A. Wojcicki, *Inorg. Chim. Acta* 44 (1980) L63.
[205] G. Phillips, R. J. Puddephatt, C. F. H. Tipper, *J. Organomet. Chem.* 131 (1977) 467.
[206] D. C. L. Perkins, R. J. Puddephatt, C. F. H. Tipper, *J. Organomet. Chem.* 154 (1978) C16; 191 (1980) 481.
[207] M. P. Brown, A. Hollings, K. J. Houston, R. J. Puddephatt, M. Rashidi, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 1976, 786.
[208] D. C. L. Perkins, R. J. Puddephatt, C. F. H. Tipper, *J. Organomet. Chem.* 166 (1979) 261.
[209] R. H. Hill, R. J. Puddephatt, *Organometallics* 2 (1983) 1472.
[210] G. M. Whitesides, D. E. Bergbreiter, P. E. Kendall, *J. Am. Chem. Soc.* 96 (1974) 2806.
[211] P. W. N. M. van Leeuwen, R. Kaptein, R. Huis, C. F. Roobeek, *J. Organomet. Chem.* 104 (1976) C44.
[212] C. M. Mitchel, F. G. A. Stone, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 1972, 102.
[213] D. G. Kalina, T. J. Marks, W. A. Wachter, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 3877.
[214] T. J. Marks, W. A. Wachter, *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1976) 703.
[215] E. Klähne, C. Giannotti, H. Marquet-Ellis, G. Folcher, R. D. Fischer, *J. Organomet. Chem.* 201 (1980) 399.
[216] M. Burton, H. Marquet-Ellis, G. Folcher, C. Giannotti, *J. Organomet. Chem.* 229 (1982) 21.
[217] G. Erker, *J. Organomet. Chem.* 134 (1977) 189.
[218] G. Erker, *Acc. Chem. Res.* 17 (1984) 103.

Chirale Makrocyclen als Reagentien und Katalysatoren**

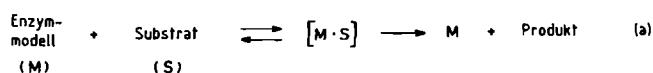
Von Richard M. Kellogg*

Natürliche und synthetische Ionophore komplexieren Gast-Ionen über nicht-kovalente Bindungen. Diese Komplexierung erinnert – zumindest oberflächlich – an die Wechselwirkung von Enzymen bzw. ihren aktiven Zentren mit Substraten. Ionophore als Enzym-Analoga zu betrachten ist noch mehr gerechtfertigt, wenn sie funktionelle Gruppen tragen, die mit dem Gastmolekül reagieren können. Es gelang uns, in einen chiralen Makrocyclus, der ein schwacher Ionophor ist, ein 1,4-Dihydropyridin mit Eigenschaften des Coenzyms NADH einzubauen. Die künstlichen Hydrogenasen unterscheiden in voraussagbarer Weise zwischen den prochiralen Seiten von Carbonylverbindungen. Bei der Entwicklung dieser Enzymmodelle fanden wir eine allgemein anwendbare Methode zur Synthese von Makrocyclen, die sich außergewöhnliche chemische Eigenschaften des Caesium-Ions zunutze macht. Die beschriebenen Makrocyclen dienen auch der Untersuchung zur Reaktionsweise von 3-Phosphoglycerinaldehyd-Dehydrogenase. Ferner erörtern wir eine neue Variante der Aldol-Kondensation unter Verwendung chiraler Templat-Verbindungen und eine neue Methode zur Übergangsmetallkatalysierten CC-Verknüpfung, bei der chirale Makrocyclen als Liganden für die Übergangsmetalle dienen.

1. Einleitung

Das heute zur Verfügung stehende Arsenal an Synthesemethoden und die Kenntnis von Reaktionsmechanismen, die zuverlässige Voraussagen über den Ausgang einer Umsetzung gestattet, haben den Chemiker zu einem Molekülbameister werden lassen. Er kann molekulare Katalysatoren maßschneidern, die ein Substrat einschließlich seiner Chiralität erkennen, die komplementär zur Struktur des Übergangszustandes der katalysierten Reaktion sind^[1] und die schließlich die Reaktionsprodukte freisetzen und ihre aktive Form selbst regenerieren. Enzyme, Wunder der Natur, leisten all dies und noch einiges mehr, doch haben sie beängstigend komplizierte Strukturen. Es ist nicht besonders erstaunlich, daß Chemiker, die molekulare Katalysatoren synthetisieren möchten, zweierlei miteinander ver-

binden: Sie lassen sich vom Bau der Enzyme, besonders dem der aktiven Zentren, inspirieren, und sie bedienen sich der gewaltigen Menge chemischen Wissens, das anderen Quellen entstammt. Es ist unwahrscheinlich, daß die Produkte des Chemikers in irgendeiner Weise an die Komplexität der meisten Enzyme heranreichen, doch ist dies auch gar nicht notwendig. Welche auch immer die Quellen der Inspiration sein mögen, in jedem Falle muß eines beherrscht werden: die *nicht-kovalente Bindung*. Diese Forderung leitet sich aus der Überlegung ab, daß ein Katalysator („Enzymmodell“) wenigstens einige der Eigenschaften haben sollte, die nach der klassischen Michaelis-Menten-Theorie ein Enzym auszeichnen [Gl. (a)][²]. Ähnlich einem Enzym soll der Katalysator einen Komplex mit dem Substrat bilden und es in einer definierten Orientierung fixieren. Dazu ist es notwendig, das Spiel mit den nicht-kovalenten Bindungen zu beherrschen.

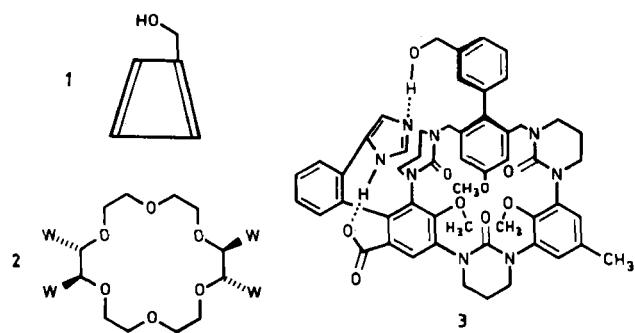


[*] Prof. Dr. R. M. Kellogg

Department of Organic Chemistry, University of Groningen
Zernikelaan, NL-9747 AG Groningen (Niederlande)

[**] Erweiterter Vortrag anlässlich der „Middle Rhine Lecture Tour“ im November 1983.

Ein allgemein bekannter Weg zu molekularen Katalysatoren, der viele der vorstehenden Betrachtungen verdeutlicht, benutzt die natürlich vorkommenden Cyclodextrine. 1 zeigt eine schematische Seitenansicht des Torus, den diese cyclischen Glucoseoligomere bilden. Der Rand der engen Öffnung ist mit primären Hydroxygruppen gespickt, und am anderen Ende befinden sich die sekundären Hydroxygruppen der Pyranoseringe. Ein „Substrat“ kann aus einer wässrigen Lösung in den hydrophoben Hohlraum extrahiert werden, in dem es sich dann als Gastmolekül frei bewegen kann^[3].



Besonders Tabushi^[2,3] und Breslow^[4] haben gezeigt, wie über die Hydroxyreste katalytisch wirksame Gruppen am Rand des Cyclodextrins gebunden werden können; diese Gruppen können enzymähnlich mit eingeschlossenen Substraten reagieren. Im Gegensatz zu den Cyclodextrinen sind Kronenether wie 2 völlig synthetisch; wie Cram in eleganter Weise gezeigt hat, wird ein im Hohlraum eingeschlossenes Ammonium-Ion RNH_3^+ über drei der Sauerstoffatome via Wasserstoffbrücken komplexiert. Funktionalisierte „Arme“ an passender Stelle der Peripherie, in der Formel als „W“ dargestellt, können mit Substituenten R am Ammonium-Ion reagieren; mit solchen Systemen haben sich Lehn et al. beschäftigt^[5].

Ein Meisterwerk von Moleküldesign ist das von Cram et al.^[6] als Modell für eine Protease entworfene Molekül 3. Es ist bisher noch nicht vollständig synthetisiert worden. Die Sphärandstruktur bietet einen Hohlraum, passend für ein Ammonium-Ion, das über die Amidsauerstoffatome fest gebunden wird. An der Peripherie gebundene Gruppen, die die Kombination von Serin-Hydroxyimidazol-Aspartat in Hydrolasen wie Chymotrypsin simulieren, können Ester und Amidfunktionen, die in dem Rest R der komplexierten Ammonium-Ionen eingebaut sind, in enzymaloger Weise spalten.

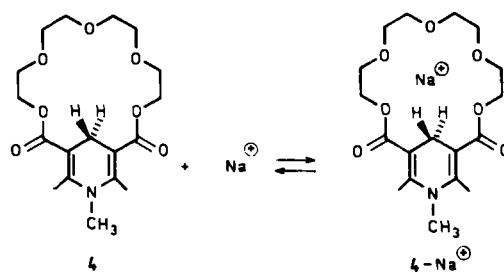
1–3 sind populäre Enzymmodelle; unzählige Varianten sind erdacht und verwirklicht worden. Wir werden uns hier auf solche Moleküle konzentrieren, in die durch gezielte Synthese (möglichst unter Nutzung des großzügigen Angebotes der Natur in Form von Cyclodextrinen, Aminosäuren etc.) vorab ein großer Teil struktureller Information mit dem Ziel eingebaut worden ist, das Substrat durch nicht-kovalente Bindung zu fixieren und Ionen oder neutrale Moleküle zu aktivieren. Die Ergebnisse vereinen Aspekte aus Organischer und Anorganischer Chemie, was in bestimmten Fällen für das Verständnis verwandter Enzymsysteme wichtig sein kann. Davon unabhängig sind die in diesem Fortschrittsbericht geschilderten Befunde auch

als eigenständige Erweiterung des bestehenden chemischen Wissens interessant.

2. Enantioselektive Reduktionen mit chiralen überbrückten 1,4-Dihydropyridinen

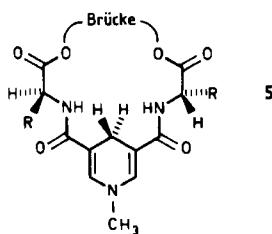
Gemäß den einleitenden Betrachtungen haben wir Makrocyclen als „Template“ für chemische Reaktionen verwendet. Teilweise wurden wir durch die einfallsreichen Arbeiten über Kronenether, Cryptanden und Cyclodextrine inspiriert^[7]. Wir haben Macrocyclen synthetisiert, die funktionelle Gruppen im oder am Ring tragen, und wir konnten die definierte Geometrie sowie die komplexbildenden Eigenschaften dieser Verbindungen nutzen, um Reaktionen am makrocyclischen Templat zu steuern. Die bisher verwendeten „funktionalen Gruppen“ sind vornehmlich Coenzym-Analoga, vor allem des Redoxpaars $\text{NAD(P)H}/\text{NAD(P)}^+$ ^[8].

Vorweg sollte betont werden, daß die größte Schwierigkeit, auf die wir gestoßen sind, nicht vom Moleküldesign herrührt, sondern vielmehr auf der unvollständigen Kenntnis der Reaktionsmechanismen und dem Auftreten einzigartiger, nicht vorhergesehener (und nach meiner Meinung auch nicht vorhersehbarer) Chemie beruht. Wir begannen unsere Untersuchungen mit Verbindung 4, in der ein 1,4-Dihydropyridin, das durch Hantzsch-Synthese erhältlich ist, in die Peripherie eines makrocyclischen Kronenethers eingebaut ist. Durch die Störung der Peripherie ist zwar die Affinität dieses Makrocyclus zu Kationen geringer als bei 18-Krone-6, der Stammverbindung, dennoch erfolgt mit NaClO_4 Komplexbildung; es entsteht ein isolierbares Salz, das 1 mol Lösungsmittel pro mol Komplex enthält^[9].



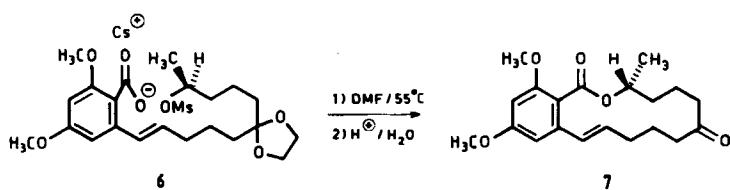
Obwohl $4-\text{Na}^+$ keine erhöhte Reaktivität besitzt, ermutigte uns diese Beobachtung zu Versuchen, das Moleküldesign zu verbessern. Außerdem wurden wir bestärkt, unser Konzept weiter zu verfolgen, da 4 bestimmte Sulfoniumsalze nach vorheriger Komplexbildung des Sulfonium-Ions schnell reduziert^[10]. Ein sinnvolles Synthesziel waren Verbindungen der allgemeinen Struktur 5, die ihre Chiralität dem Einbau von zwei gleichen Aminosäureresten verdanken. Solange die Brücke symmetrisch ist, hat das Molekül eine C_2 -Achse. Die beiden Seiten des 1,4-Dihydropyridins sind in diesem Falle äquivalent, und die beiden Protonen in 4-Position sind homotop und nicht diastereotop wie in NAD(P)H .

Bevor wir den Grund für die Wahl von 5 als Zielmolekül diskutieren, muß zunächst ein pragmatisches Problem bei der Synthese solcher Macrocyclen angesprochen werden. Wir hatten im Zusammenhang mit ähnlichen Problemen eine Methode unter Verwendung von Caesiumsalzen



5

entwickelt, bei der der Makrocyclus in einer S_N2 -Reaktion geschlossen wird. Diese Methode ist immer dann besonders wirkungsvoll, wenn die Wahrscheinlichkeit für einen „Templat-Effekt“ wegen der Abwesenheit günstig angeordneter Heteroatome in der zu cyclisierenden Kette gering ist. Eine Demonstration des Caesiumeffektes bietet die Synthese von (*R*)-Zearalenon-dimethylether 7 aus (*S*)-6, die mit 80% Ausbeute und der erwarteten Inversion am sekundären Kohlenstoffatom erfolgt^[11].

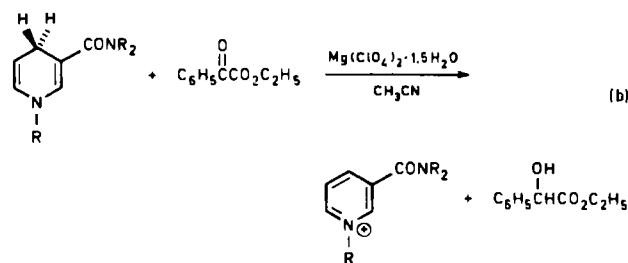


Ähnlich ermutigende Ergebnisse findet man bei der Synthese einer großen Vielfalt makrocyclischer Lactone. Es wird vermutet, daß dieses unerwartete Verhalten der Caesium-Kationen mit der Bildung von Kontaktionenpaaren in Dimethylformamid (DMF) zusammenhängt^[11, 12]. Derzeit untersuchen wir die Eigenschaften solcher Ionenpaare mit der ^{133}Cs -NMR-Spektroskopie^[13].

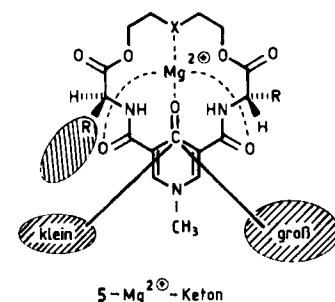
Mit der „Caesiumsalz-Methode“ lassen sich auch Dilactone wie 9 synthetisieren, die durch weitere Standardumwandlungen in 5 übergeführt werden können. Dabei muß die Brücke mindestens vier Atome enthalten, so daß ein wenigstens 17gliedriger Makrocyclus entsteht, und die C-Atome am Ende der Brücke sollten primäre sein, um eine glatte S_N2 -Substitution zu gewährleisten und zusätzliche stereochemische Probleme auszuschließen. Wegen seiner guten Löslichkeit und Polarität wurde als Aminosäure sehr oft Valin (dessen natürliches L-Enantiomer in den Formeln dargestellt ist) verwendet. Phenylalanin, Alanin und Prolin sind eingesetzt worden, um weitere Informationen zu erhalten. Auch Derivate des Phenylglycins sind hergestellt worden, wobei aber Schwierigkeiten infolge teilweiser Racemisierung auftreten^[14]. Anstatt hier umfangreiche Substanzlisten vorzustellen, möchte ich mehr die Prinzipien verdeutlichen. Eine erschöpfende Schilderung der Details findet sich in anderen Veröffentlichungen^[14].

Kehren wir aber zurück zu den Gründen, die zu einer Entscheidung für die Verwendung von 5 geführt haben,

und betrachten wir zunächst enantioselektive Reduktionen. Aktivierte Carbonylverbindungen, vor allem Phenylglyoxylsäurealkylester, werden in Gegenwart von Metallionen, besonders von Mg^{2+} , durch 1,4-Dihydronicotinamid-Derivate reduziert [Gl. (b)]^[15].



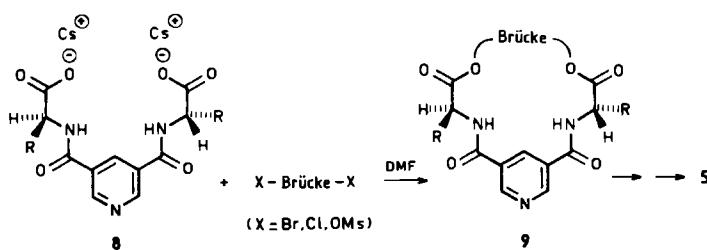
Das verwendete Metallsalz $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ enthält auch nach ausgiebigem Trocknen noch etwa 1.5 Äquivalente H_2O . In eleganten Versuchen hatten Ohno et al.^[16] gezeigt, daß mit 4-Methyl-1,4-dihydropyridinen, deren Carboxamidgruppe eine (optisch aktive) Aminosäure enthält, ein hoher Enantiomerenüberschuß (*ee*) erzielt werden konnte. Wir vermuteten, daß es vorteilhaft wäre, wenn sich intermedial ein ternärer Komplex bildete, in dem Mg^{2+} eine definierte Position im Makrocyclus 5 einnimmt. Das Carbonylsauerstoffatom des zu reduzierenden Phenylglyoxylates sollte dann mit Mg^{2+} koordinieren; um sterische Wechselwirkungen zu minimieren, sollte das Keton parallel zur Oberfläche des Makrocyclus angeordnet sein, wie es in Schema 1 gezeigt ist. Damit befände sich das zu reduzierende Kohlenstoffatom in einer stereoelektronisch günstigen Lage di-

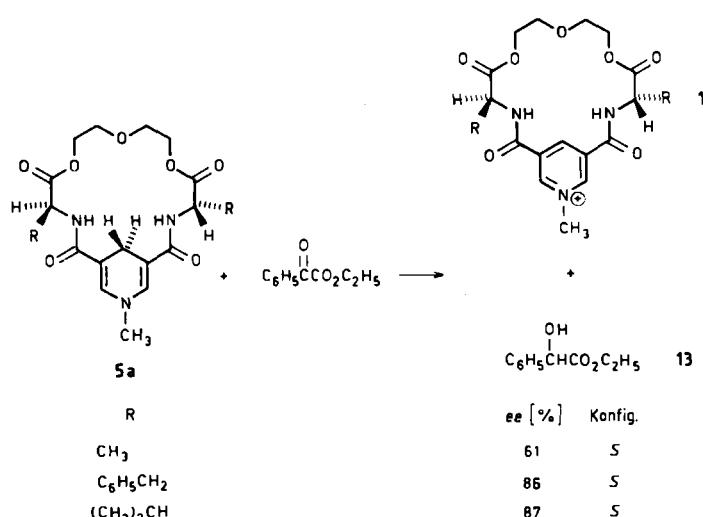


Schema 1. Struktur des ternären Komplexes 5- Mg^{2+} -Keton

rekt gegenüber der 4-Position des 1,4-Dihydropyridinringes^[17]. Die Aminosäuresubstituenten, die durch eine C_2 -Operation miteinander zur Deckung gebracht werden können, beeinflussen aufgrund ihrer Sperrigkeit die faciale Selektivität des Angriffs auf die Carbonylgruppe. Die Koordination des Substrates bringt, so wie sie abgebildet ist, eine Drehung von Teilen des Makrocyclus aus der Molekülebene heraus mit sich, was die Einbeziehung der Carboxamidgruppe in die Komplexbildung gestattet. Obwohl dieses Modell übertrieben idealisiert ist, sind die Vorhersagen, die es ermöglicht, vor allem hinsichtlich der absoluten Konfiguration des gebildeten Alkohols, bemerkenswert.

Vorhersagen über die Chiralitätserkennung beruhen auf der Kenntnis sterischer Effekte, die von den Aminosäureresten herrühren. Daß diese – gar nicht einmal sehr großen – Substituenten tatsächlich eine Wirkung haben, demonstriert der Vergleich in Schema 2^[14, 18].

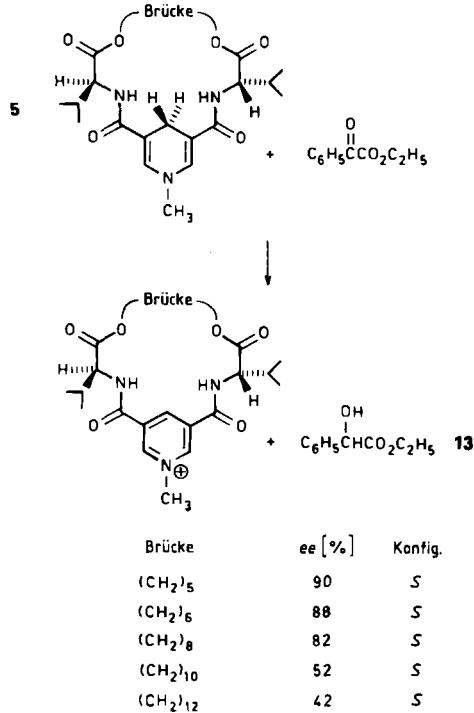




Schema 2.

Ein Makrocyclus, der eine (*S*)-Aminosäure enthält, liefert das (*S*)-Enantiomer des Mandelsäureethylesters. Im Vergleich mit den nicht überbrückten Analoga tritt jedoch keine signifikante Beschleunigung der Reaktion auf. Die Enantiomerenüberschüsse, die bei dieser Reduktion bei Raumtemperatur erhalten werden, sind gut, und sie stehen, wie man am Komplex **5-Mg²⁺-Keton** kontrollieren kann, in Einklang mit der Vorhersage unseres simplen Modells, daß die Carbonylgruppe an ihrer *re*-Seite angegriffen werden sollte, wenn man annimmt, daß Phenyl der „große“ Rest von Phenylglyoxalat ist.

Dieses Konzept und insbesondere die stereochemischen Implikationen werden noch plausibler, wenn man die Auswirkungen kennt, die eine Variierung von Form und Größe der Brücke zwischen den beiden Aminosäureresten mit sich bringt. In Schema 3 sind die Enantiomerenüber-

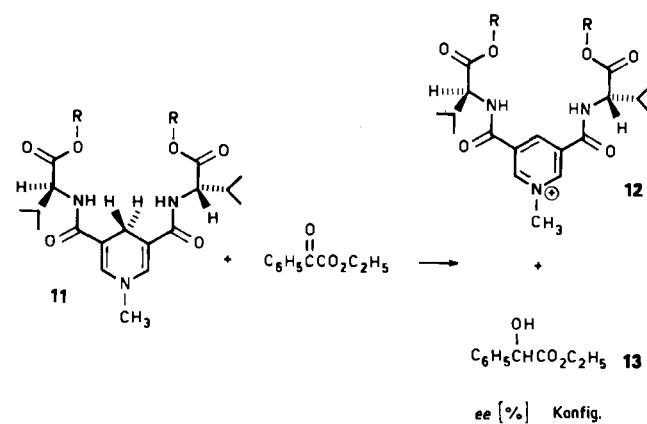


Schema 3.

schüsse für Verbindungen mit Polymethylenketten zunehmender Länge dargestellt; die Enantiomerenüberschüsse sind bei Verwendung überbrückter Dihydropyridine bis zu einschließlich acht Methylengruppen ausgezeichnet. Selbst von der Verbindung mit einer Dodecamethylenbrücke, die immerhin einen 25gliedrigen Makrocyclus enthält, wird die Chiralität noch erstaunlich gut übertragen, und zwar mit der gleichen stereochemischen Vorzugsrichtung. Die Reaktion scheint nach einem in weiten Grenzen gültigen Mechanismus zu verlaufen.

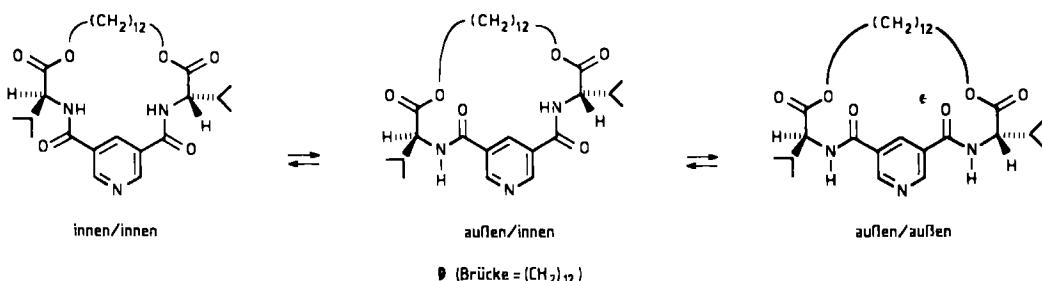
Der Eindruck, daß allgemeine Prinzipien in all diesen Reduktionen eine Rolle spielen können, wird noch dadurch verstärkt, daß wir unter den 28 chiralen überbrückten 1,4-Dihydropyridinen, die wir dargestellt und untersucht haben, und in denen Länge, Zusammensetzung und Gestalt der Brücke breit variiert worden sind, nicht eine einzige Ausnahme von dem oben beschriebenen stereochemischen Muster beobachtet haben.

Bevor allerdings versucht wird, allgemeine Prinzipien zu formulieren, müssen noch einige weitere Anmerkungen gemacht werden. Die beiden „Arme“ des Dihydropyridins müssen verbrückt sein, um eine angemessene Übertragung der Chiralität zu erreichen. Einige typische Ergebnisse für nicht überbrückte Verbindungen zeigt Schema 4. Offensichtlich können die Seitenketten eine Vielzahl von Konformationen einnehmen, von denen aus eine Reaktion erfolgen kann^[19]. Nach dem „Einfrieren“ einer Konformation durch Verbinden der beiden Arme ist die Chiralitätserkennung wesentlich besser.



Schema 4.

Eine Brücke blockiert Konformationsumwandlungen nicht vollständig; die Konformationen dieser Makrocyclen mit unterschiedlicher Länge der Brücken können sehr verschieden sein. Es muß irgendeinen Faktor geben, der ein Konformer stabilisiert. Anhand der Verbindungen vom Typ **9** kann dieser Punkt am besten erläutert werden, weil sie den höchsten Grad an konformationeller Beweglichkeit haben. Drei energiearme Konformationen sind möglich (Schema 5): Eine, in der beide Amidwasserstoffatome innerhalb des Makrocyclus liegen (innen/innen), eine, in der eins außen und eins innen ist (außen/innen), und eine dritte, in der beide Amidgruppen gedreht sind (außen/außen).



Schema 5.

Wir nehmen an, daß die Amidgruppen nicht von der *trans*-Konformation abweichen, und es gibt gute Gründe für diese Annahme. Die außen/innen- und die außen/außen-Konformationen sind nur bei Brücken mit zehn oder mehr Atomen zugänglich; andernfalls wird die Verbindung in ihrer innen/innen-Konformation gehalten und hat wegen der Starrheit von Amidbindung und aromatischem Ring nur begrenzte Möglichkeiten zu konformationellen Bewegungen. Diese Argumente beruhen auf Messungen der Temperaturabhängigkeit des Circulardichroismus sowie auf ^{13}C -NMR-Untersuchungen^[20]. Die Messungen wurden aus Gründen der Stabilität an den Pyridinen **9** ausgeführt. Die gleiche Argumentation gilt aber auch für 1,4-Dihydropyridine **5**.

Die Morphologien der außen/innen- und außen/außen-Konformere unterscheiden sich sehr von denjenigen des innen/innen-Konformers, besonders hinsichtlich der Lage der Gruppen, die die Chiralitätserkennung bewirken. (Wir haben gerade überbrückte Pyridine und 1,4-Dihydropyridine verglichen; die letzten sind für Konformationsuntersuchungen im allgemeinen zu instabil. Es gibt jedoch keinen Grund anzunehmen, daß die räumlichen Verhältnisse

bei überbrückten 1,4-Dihydropyridinen völlig anders sind als bei Pyridinen). Die grundlegenden Unterschiede in der Morphologie der innen/innen- und der außen/außen-Konformere verdeutlicht Abbildung 1. Warum hat ein solcher Unterschied keinen Einfluß auf den Enantiomerenüberschuß bei der Verwendung dieser Makrocyclen als Reagentien zur Reduktion prochiraler Carbonylverbindungen?

Eine weitere Feststellung muß noch getroffen werden: Die Stabilitätskonstanten der Komplexe dieser Macrocyclen mit Mg^{2+} sind nicht groß. Wie aus den Daten in Abb. 2 hervorgeht, wurden die großen Veränderungen der Peripherie des Macrocyclus mit hohen Verlusten der Komplexbildungskraft erkauft (die Einbußen im Enantiomerenüberschuß sind dagegen geringer).

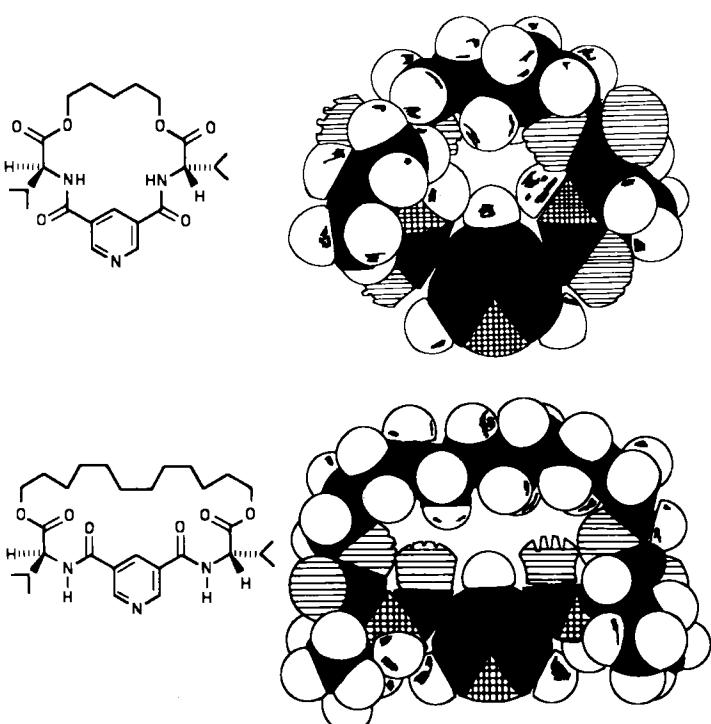


Abb. 1. Kalottenmodelle (rechts) der Vorzugskonformationen eines innen/innen- und eines außen/außen-Konformers zweier Pyridin-Makrocyclen. Beim Kalottenmodell ist die Blickrichtung von oben; Pyridin- und Amid-stickstoffatome sind kreuzschraffiert.

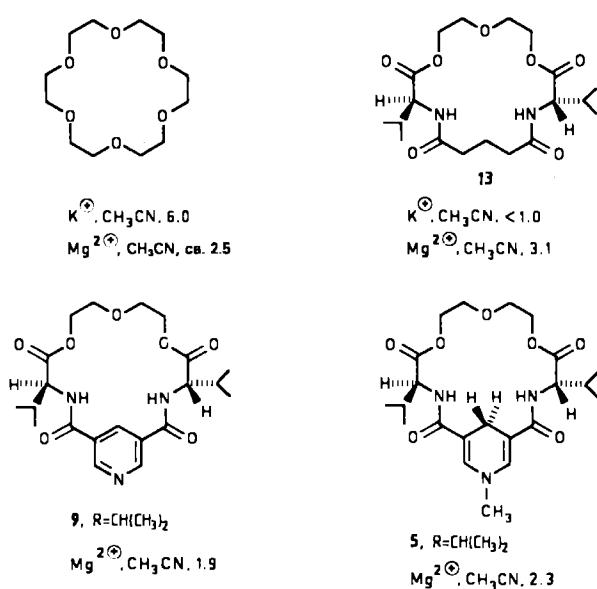


Abb. 2. Verbindungen, deren Komplexbildungseigenschaften vergleichend untersucht worden sind. Die Assoziationskonstanten von **5**, **9** und **13** wurden konduktometrisch bestimmt. Der Wert für 18-Krone-6 mit K^+ wurde von H. K. Frensdorff (*J. Am. Chem. Soc.* 93 (1973) 600) gemessen. Unter den Formeln sind das Kation, das Lösungsmittel und $\lg K_{\text{aa}}$ angegeben.

Eine Hauptfunktion der stark elektrophilen Mg^{2+} -Ionen muß darin bestehen, dem Macrocyclus eine Struktur aufzuzwingen, aus der heraus die Reaktion stattfinden kann; Abbildung 3 veranschaulicht diese Vorstellung. Das Mg^{2+} -Ion assoziiert gleichzeitig mit dem Sauerstoffatom einer Amidgruppe und dem der zu reduzierenden Carbonylgruppe. Wenn wir uns auf Phenylglyoxylsäureester als Substrat beschränken, so kann man vorhersagen, daß sich der Komplexe Teil Carbonylgruppe- Mg^{2+} *trans* zum Amino-

säurerest orientieren wird. In Abbildung 3 ist dies durch eine Komplexierung der rechten Molekülseite dargestellt (diese Auswahl ist willkürlich, da die beiden Amidgruppen im unkomplexierten Makrocyclus durch eine C₂-Operation ineinander übergehen). Bei der Bildung des Komplexes geht dieses Symmetrieelement verloren. Für den Erfolg der Reduktion ist es notwendig, daß die Carbonylgruppe eine Position oberhalb der 4-Stellung des 1,4-Dihydropyridins einnimmt. Dies kann nur erreicht werden, wenn die Substituenten der Carbonylgruppe „rittlings“ auf der chiralen Barriere an der linken Seite des Moleküls liegen. Nach CPK-Modellen ist der Phenylring tatsächlich oberhalb des Dihydropyridinrings angeordnet^[21].

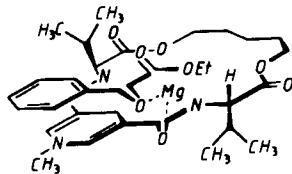


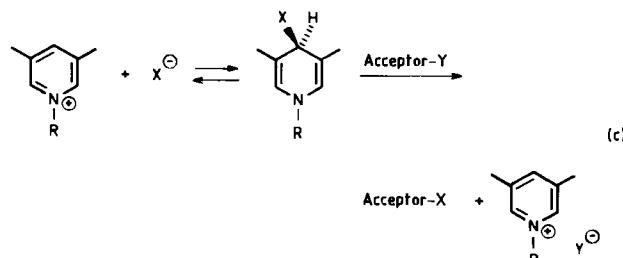
Abb. 3. Ansicht des ternären Komplexes, der vermutlich die entscheidende Zwischenstufe bei der Reduktion ist.

Die in Abbildung 3 dargestellte Struktur des Komplexes 5-Mg²⁺ unterscheidet sich von der ursprünglich angenommenen (siehe S. 771) dadurch, daß keine Komplexierung durch die Brücke beteiligt ist. Untersuchungen zur Struktur-Wirkungs-Beziehung haben dies deutlich gezeigt. In Abbildung 3 ist die Carbonylgruppe um 90° gedreht; trotzdem ist die *re*-Seite der Carbonylgruppe dem Angriff des „Hydrids“ ausgesetzt. Wichtig ist, daß Mg²⁺, obwohl es nur relativ schwach komplexiert, doch die Struktur des Makrocyclus *organisiert*; dies geschieht über nicht-kovalente Bindungen. Organisierende Kräfte dieser Art sind in der Chemie recht weit verbreitet, auch wenn sie sich nicht immer so drastisch auswirken wie hier.

3. Das Problem der Ionenpaarbildung beim Pyridinium-Ion/Thiolat-Addukt

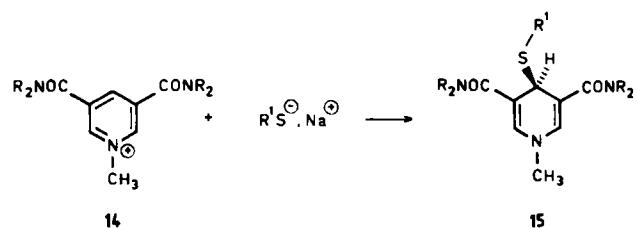
Als Ergänzung zu den beschriebenen Reduktionen suchten wir für die chiralen Makrocyclen nach anderen Anwendungen. Wir fragten uns, inwieweit ein Pyridiniumsalz (oder ein anderer positiv geladener Heterocyclus) imstande ist, neben Hydrid noch andere Gruppen zu übertragen. Eine schematische Illustration des zugrundeliegenden Prozesses zeigt Gleichung (c). Für viele Anionen X[⊖] sind Additionen an Pyridiniumsalze beschrieben^[23].

Zur Vereinfachung sei angenommen, daß die Addition eines Anions X[⊖] nur an der 4-Position erfolgt^[22]. X tritt zunächst als Anion in die Reaktion ein, wird kovalent gebun-

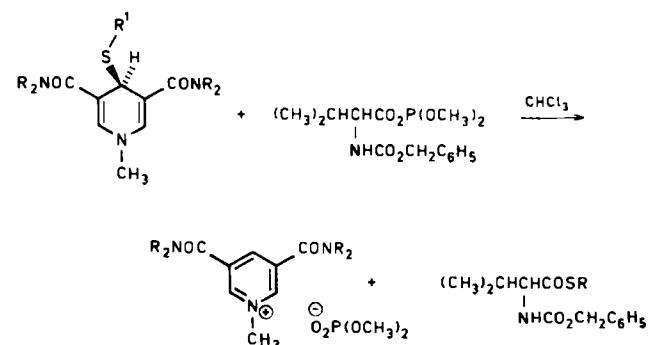


den und wird danach auf ein Substrat (Acceptor-Y) übertragen. Könnten aus diesem umständlichen Weg irgendwelche Vorteile resultieren? Bei der Hydridübertragung scheint dies der Fall zu sein, denn es ist die normale Funktion des NAD⁺/NAD(H)-Coenzympaars!

Salze mit dem Kation 14 von Pyridin-3,5-dicarbonsäureamiden, dem Grundbaustein der Macrocycle 9, reagieren mit Thiolat ebenfalls glatt regioselektiv zu den kovalenten Addukten 15.

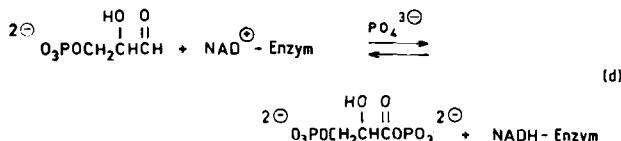


Die Addukte 15 können den Thiolatrest unter milden Bedingungen beispielsweise auf aktive Ester übertragen. Diese Möglichkeit ist in Schema 6 für die Synthese eines Aminosäurethioesters dargestellt^[23h]. Hier ist die Reinigung des Thioesters besonders einfach, weil das polare Pyridiniumsalz das einzige Coprodukt ist. Mit den chiralen überbrückten Pyridiniumsalzen bietet dieser Reaktionstyp die Möglichkeit, Thiolate mit asymmetrischer Induktion zu übertragen. Man kann sich eine Verwirklichung dieser Idee auf verschiedenen Wegen vorstellen. Unsere Untersuchungen zeigten an diesem Punkt große Überraschungen.



Schema 6.

Unternehmen wir aber, bevor wir zu den Überraschungen kommen, einen aufschlußreichen Umweg über die Biochemie. Die Addition von Thiolat an ein Pyridinium-Ion, genauer gesagt an NAD⁺, ist für den Wirkungsmechanismus des Enzyms Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase bedeutsam. Im aktiven Zentrum dieses Enzyms befindet sich ein reaktiver Cysteinrest (Cys-149), der nicht nur an der Katalyse, sondern auch in irgendeiner Weise an der Entstehung der für dieses Enzym charakteristischen gelben Farbe beteiligt ist. Die Anordnung der Gruppen im aktiven Zentrum zeigt Abbildung 4. Das Enzym katalysiert die Gesamtreaktion von Glycerinaldehyd-3-phosphat zum Acylphosphat [Gl. (d)]. Zunächst entsteht dabei jedoch ein Thioester mit Cys-149, der in einem zweiten aktiven Zentrum des Enzyms phosphoryliert wird. Abbildung 5 zeigt ein vollständiges Reaktionsschema^[24]. Wenn jedoch Cys-



149 zuerst an NAD⁺ addiert würde, so entstünde 17. Diese Verbindung kann aber nur als Zwischenstufe auftreten, wenn sie zum Hemithioacetal umgewandelt werden kann, das in Abbildung 5 als Primärprodukt gezeigt ist [siehe Gl. (e)].

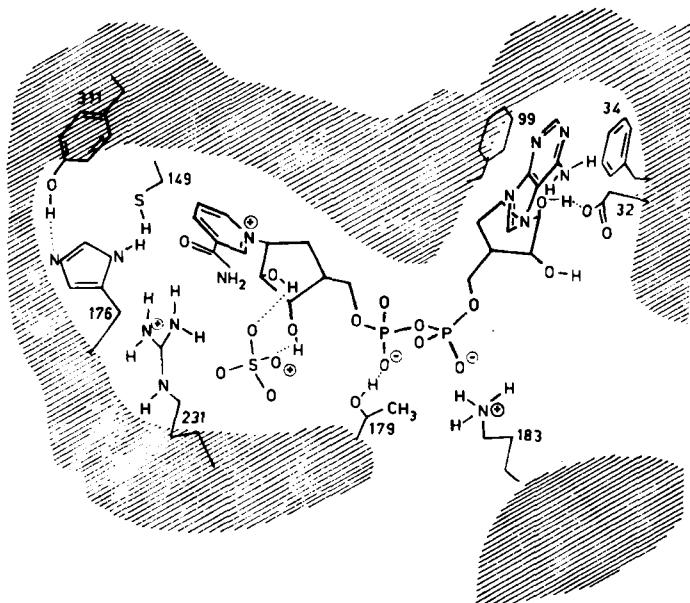
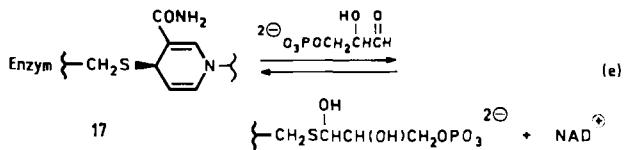
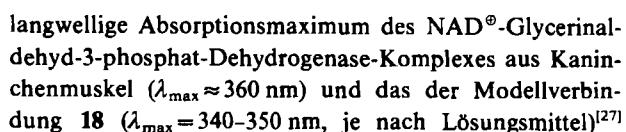
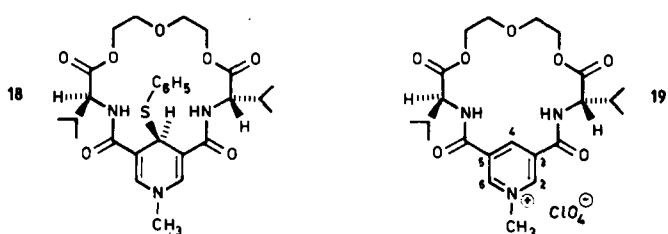


Abb. 4. Ansicht des aktiven Zentrums der Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase mit gebundenem NAD⁺. Mit Genehmigung des Herausgebers entnommen aus: M. Rossman et al. in P. Boyer: *The Enzymes*, Vol. 11, Academic Press, New York 1975, S. 87.

Der Vorschlag einer Thiolat-Addition an NAD⁶ wurde von Racker und Krimsky schon vor mehr als dreißig Jahren gemacht^[25], doch scheint dies in Vergessenheit geraten zu sein; die Ursache der gelben Farbe sieht man in Charge-Transfer-Prozessen^[26]. Es ist jedoch verblüffend, daß das



nahe beieinander liegen. Das UV-Spektrum von **18** ist charakteristisch für Additionsprodukte von Thiolat an 3-mono- oder 3,5-disubstituierte Carboxamidpyridiniumsalze^[27].



Kommen wir nun zu den Überraschungen: Die ^1H - und ^{13}C -NMR-spektroskopischen Daten von **18** und von verwandten überbrückten und nicht überbrückten Verbindungen (und die atypische Reaktivität dieser Substanzen, die eine gründliche Analyse der Spektren notwendig machte) sind in einer auf den ersten Blick verwirrenden Weise vom Lösungsmittel abhängig. Die wichtigsten Aspekte des NMR-spektroskopischen Verhaltens sind in den Abbildungen 6 und 7 zusammengefaßt (die Temperaturabhängigkeit der Spektren wurde nicht untersucht). Die Verbindungen zeigen in CD_3OD , CD_3COCD_3 , CD_3CN und CD_3SOCD_3 ähnliches spektroskopisches Verhalten. Besonders bemerkenswert ist, daß die Signale von C-4 und H-4 tieffeldverschoben werden (in Richtung auf die für Pyridiniumsalze charakteristischen Signallagen), wenn die Substanzen in polaren Solventien gelöst sind. Bei den Signalen von C-2, C-6, H-2, H-6 und NCH_3 ist dieser Effekt kleiner.

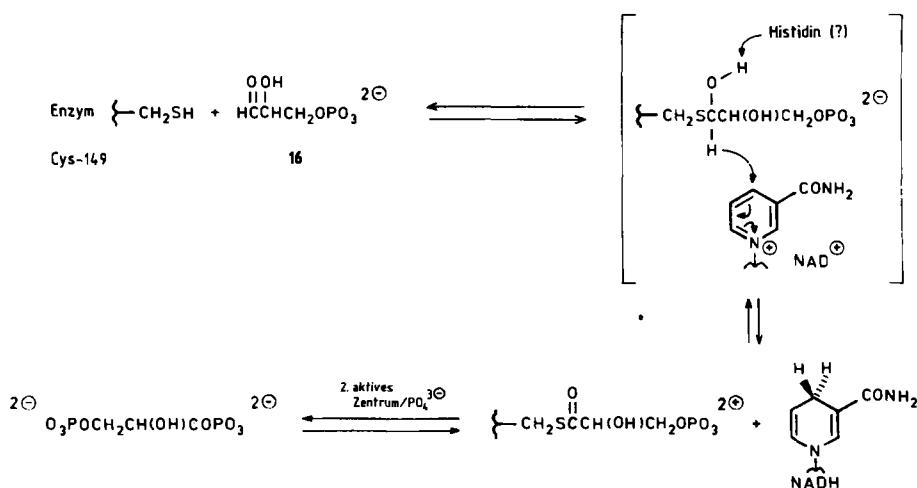


Abb. 5. Mechanismus der Umwandlung von Glycerinaldehyd-3-phosphat durch Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase.

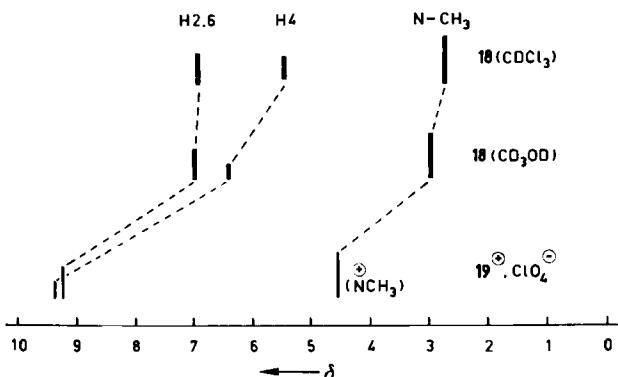


Abb. 6. Lösungsmittelabhängige ^1H -NMR-Signale (alle übrigen Signale sind der Übersichtlichkeit halber nicht berücksichtigt) von **18** in CDCl_3 (oben) und CD_3OD (Mitte); zum Vergleich sind die Signale des Pyridiniumsalzes **19** angegeben (unten). In polaren Lösungsmitteln verschieben sich die Signale von NCH_3 , H-4 und H-2/H-6 von **18** in Richtung auf die entsprechenden Signale von **19**. Einzelheiten siehe [27].

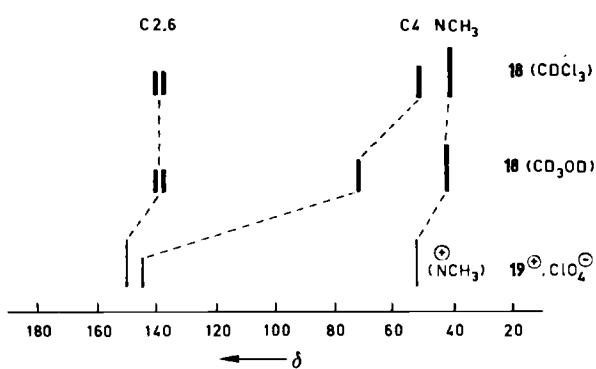
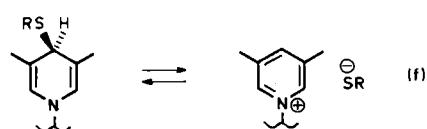


Abb. 7. Lösungsmittelabhängige protonenentkoppelte ^{13}C -NMR-Signale von NCH_3 , C-4 und C-2/C-6 von **18** in CDCl_3 (oben) und CD_3OD (Mitte); zum Vergleich sind die Signale des Pyridiniumsalzes **19** angegeben (unten). Alle übrigen Signale sind der Übersichtlichkeit halber nicht dargestellt. Einzelheiten siehe [27]. Man beachte, daß sich bei den Kohlenstoffatomen C-2 und C-6 die Diastereotropie auswirkt.

Für dieses Verhalten könnte es eine vernünftige und nicht sonderlich überraschende Erklärung geben: In Lösungsmitteln wie CDCl_3 sind die Thiolataddukte kovalent gebunden, während in polaren Lösungsmitteln ein Pyridinium-Thiolat-Ionenpaar existieren könnte, wie dies in Gleichung (f) ausgedrückt ist.



Wären die Konzentration an Thiolat gering und die Geschwindigkeit von Dissoziation und Rekombination von gleicher Größenordnung wie die Zeitskala der NMR-Messung, läge eine einfache und nicht besonders dramatische Erklärung des anomalen spektroskopischen Verhaltens auf der Hand. Dies ist jedoch nicht der Fall. Wir konnten für **18** und verwandte Verbindungen zeigen^[27], daß:

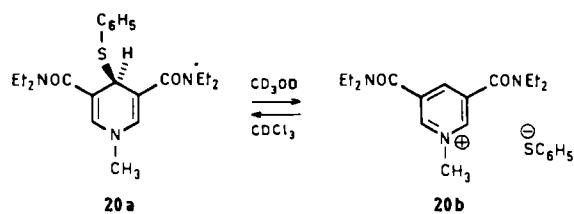
- a) Thiolat und Pyridin nicht dissoziieren. Man findet keine Kreuzreaktion, wie es für ein Ionenpaar nach Gleichung (f) zu erwarten wäre;

b) beim Wechsel des Lösungsmittels keine wesentliche Änderung der Kopplungskonstante $^1J_{\text{H},\text{13C}}$ des Kohlenstoffatoms C-4 in **18** (ca. 150 Hz) beobachtet werden kann. Im Pyridiniumsalz **19** entspricht $^1J_{\text{H},\text{13C}}$ mit 180 Hz dem Wert, den man für ein sp^2 -Kohlenstoffatom erwartet;

c) die Größe der Tieffeldverschiebung qualitativ mit der Basizität der Thiolate korreliert. Während das Addukt von 4-Nitrothiophenolat an **19** dissoziiert, verhält sich das aus Benzylthiolat und **19** wie das Phenylthiolat-Addukt **18**. Zwar sind die Tieffeldverschiebungen hier kleiner, sie nehmen jedoch mit der Temperatur zu;

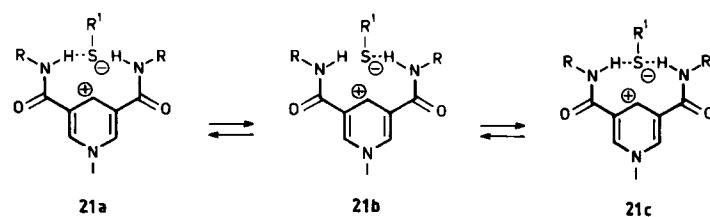
d) eine Isomerisierung zu 1,2-disubstituierten Verbindungen nicht stattfindet;

e) dieses anomale Verhalten nur dann auftritt, wenn die Amidreste ein Proton tragen. Die Verbindung **20a** beispielweise verdeutlicht den Unterschied: Beim Lösen in CD_3OD oder anderen polaren Lösungsmitteln dissoziiert sie praktisch augenblicklich und vollständig zum Pyridiniumthiolat **20b**;



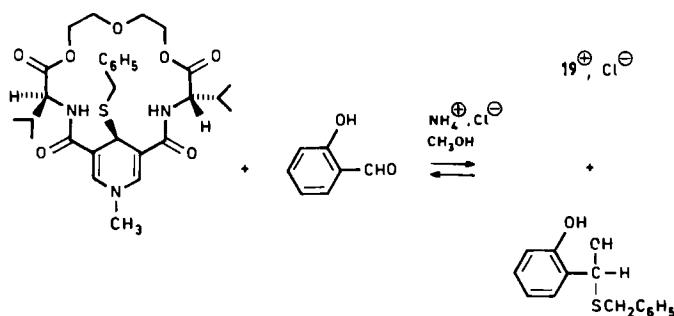
f) UV-spektroskopische Befunde die NMR-Beobachtungen stützen; auch sie deuten darauf hin, daß in polaren Lösungsmitteln eine Zwischenstufe gebildet wird, die kein Pyridiniumsalz ist.

Die Ähnlichkeit all dieser Resultate mit den vor fünfundzwanzig Jahren von Wallenfels et al.^[23a] in grundlegenden Publikationen über eine Vielzahl von Additionsprodukten von Nucleophilen an Pyridiniumsalze beschriebenen ist offensichtlich. Wallenfels verfügte bei seiner Arbeit allerdings nicht über ein so leistungsfähiges Werkzeug wie die NMR-Spektroskopie. Wir haben zur Erklärung unserer Beobachtungen eine Zwischenstufe vorgeschlagen^[27], der wir die allgemeine Struktur **21a-c** zuschreiben. Die vollständige solvolytische Abspaltung des Thiolates in polaren, mäßig nucleophilen Lösungsmitteln wird durch eine Wasserstoffbrückenbindung mit dem Amidproton (bzw. einem Deuterium unter den Bedingungen der NMR-Messung) verhindert. Die genaue Hybridisierung von C-4 in **21** ist im Augenblick noch eine offene Frage. Wir betrachten **21** als enges Ionenpaar im Sinne der Definition von Sneen^[28]. Zweifellos müssen unsere Beobachtungen auch im Zusammenhang mit den eleganten Untersuchungen von Steglich und Höfle an anderen Pyridiniumsalz-Ionenpaaren gesehen werden^[29].



Wenden wir uns wieder der möglichen Bedeutung dieser Ergebnisse für die Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase^[30] zu. Die in Schema 7 beschriebene reversible Reaktion läuft in CH_3OH glatt, in CHCl_3 , jedoch nicht. Dies entspricht völlig dem Enzymmechanismus, der in Gleichung (e) postuliert ist.

Es bleiben viele unbeantwortete Fragen. Hinsichtlich der Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase kann nur mit geeigneten biochemischen Experimenten festgestellt werden, ob unsere mechanistische Vorstellung gültig ist oder nicht. Wegen der Bedeutung der Wasserstoffbrücken dürfte den Carboxamidgruppen in 21 eine besondere Rolle zukommen. Man kann vermuten, daß auch im System NAD^+ /NADH ähnliche Wasserstoffbrücken wichtig sind, ein Gedanke, der in anderem Zusammenhang bereits von *Buck* und *Donkersloot*^[31] aufgrund von ab-initio-Berechnungen geäußert worden ist. Insbesondere könnte die Konformation der Carboxamidgruppe bezüglich des Rings einen Beitrag zur Reaktivitätssteuerung liefern. Andere



Schema 7.

offene Fragen betreffen die exakte Struktur von 21. Handelt es sich dabei wirklich um ein Ionenpaar mit nicht-kovalenter Bindung zwischen Pyridinium- und Thiolat-Ion, oder liegt eine Art gedehnte Kohlenstoff-Schwefel-Bindung vor? Und wie gelingt es 21 im Gegensatz zu seiner kovalenten Vorstufe, Thiolat zu übertragen? Wir vermuten, daß auch hier allgemeingültige, aber noch nicht erkannte Prinzipien eine Rolle spielen, und wir hoffen, diesen auf die Spur zu kommen.

4. Transfer anderer Nucleophile

Während der Beschäftigung mit den im vorangegangenen Abschnitt beschriebenen Untersuchungen kam der Gedanke auf, diese chiralen überbrückten Pyridiniumsalze auch als Matrize (Templat) für enantioselektive Aldolkondensationen zu verwenden^[32]. Abbildung 8 illustriert das Prinzip.

Man kann erwarten, daß in Gegenwart eines Elektrophils wie SnCl_4 , $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$, $\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ das Enolat aus 23 leicht abgespalten wird, wobei das aromatische Pyridinium-Ion 22 zurückbleibt. Dieses Konzept kann jedoch nur gelingen, wenn einige Voraussetzungen gegeben sind; die beiden wichtigsten sind: a) Eine regioselektive Addition von Enolaten oder Enolat-Äquivalenten an 22 ist möglich; b) die Aldolkondensation findet an der Oberfläche des chiralen Pyridinium-Ions statt und nicht über ein achirales Metallenolat, das vor der eigentlichen Reaktion aus 23 abgespalten wird. Offenbar spielt die Ionenpaarbil-

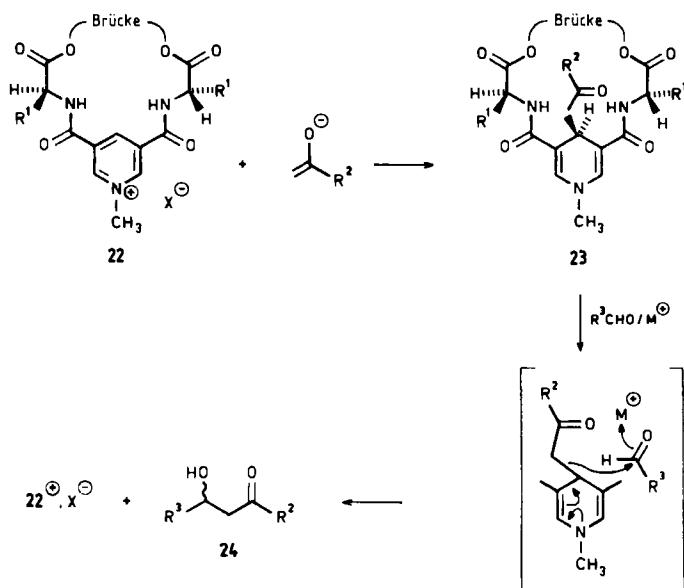
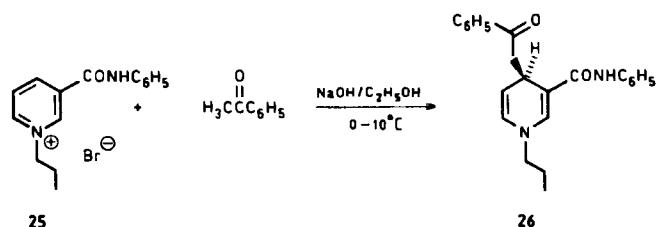


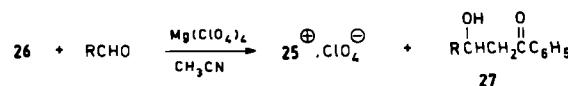
Abb. 8. Schematischer Mechanismus der Aldolkondensation unter Verwendung von 22 als Matrize.

dung, die im vorigen Abschnitt diskutiert wurde, hier eine wichtige Rolle.

Für die Addition von Enolaten an Pyridiniumsalze sind genügend Präzedenzfälle bekannt^[23j-o,33], und überdies ist ein ungewöhnliches Beispiel für die in Abbildung 8 umrissene Transformation von *Steglich* und *Höfle* beschrieben worden^[23m,34]. Wir vergewissern uns zunächst, daß mit einem racemischen Enolat-Pyridiniumsalz-Addukt die Übertragung von Enolat, wie sie in Abbildung 8 dargestellt ist, generell möglich ist. Das Addukt 26 kann aus 25 in guter Ausbeute und mit hoher Regioselektivität hergestellt werden.



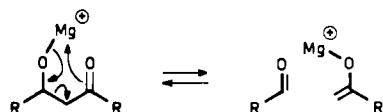
Mit stöchiometrischen Mengen $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 1.5 \text{H}_2\text{O}$ in CH_3CN ergibt die Kondensation von Aldehyden mit 26 bei Raumtemperatur glatt das β -Hydroxyketon 27 in 37-90% Ausbeute^[35].



a, R = C_6H_5 (78-85%); b, R = $2-\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (85%); c, 2-Furyl (90%); d, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ (47%); e, trans- $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CH}_2$ (67%); f, 2-HOC₆H₄ (37%)

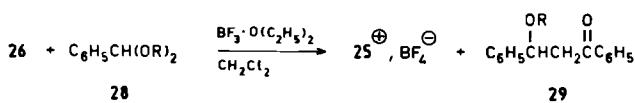
Obwohl diese Ergebnisse insofern ermutigend waren, als die erwartete Reaktion stattfand, traten doch zwei Probleme zutage: Erstens waren die Additionen von Enolaten an andere Pyridiniumsalze, besonders an solche der allge-

meinen Struktur 22 (Abb. 8) nicht sehr regioselektiv; beträchtliche Anteile an 1,2-Addukten wurden ebenfalls gebildet. Erstaunlich ist das nicht, denn härtere Nucleophile, z. B. C-Nucleophile, neigen mehr zum ladungskontrollierten Angriff auf die elektronenärmere 2-Position^[22, 36]. Die weicheren S-Nucleophile greifen dagegen innerhalb der Nachweisgrenzen der NMR-Spektroskopie ausschließlich in 4-Stellung an. Zweitens ist die Aldolreaktion unter den verwendeten Reaktionsbedingungen sicherlich reversibel; bei der Rückreaktion geht die gesamte einmal von 23 übertragene Chiralität wieder verloren (Schema 8)^[37].



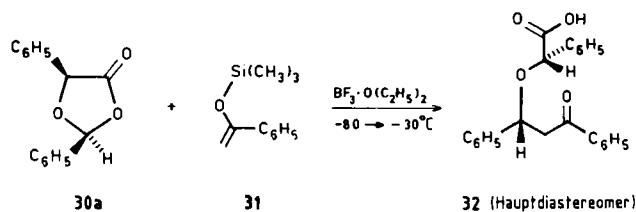
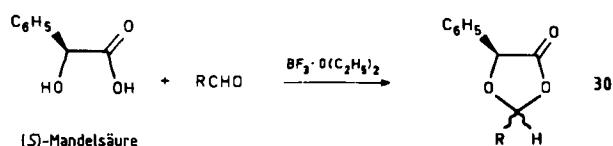
Schema 8.

Für das Regioselektivitätsproblem werden wir eine zufriedenstellende Lösung noch finden müssen. Die mit der Reversibilität zusammenhängende Schwierigkeit kann dagegen einfacher überwunden werden; statt der Carbonylgruppe als Enolat-Acceptoren sind nur die entsprechenden Acetale zu verwenden. Im wesentlichen ist dies eine Variation der Methode von Mukaiyama et al.^[38]. Beispielsweise kann 26 glatt mit dem Dimethylacetal 28a oder mit dem Diacetoxyderivat 28b von Benzaldehyd kondensiert werden. Aus den Verbindungen, die bei der Verwendung von 28b oder ähnlichen 1,1-Diacetaten irreversibel entstehen, können die β -Hydroxyketone leicht freigesetzt werden. Für 29a und andere Methylether gilt das nicht. Die Übertragung dieser Methode auf die überbrückten chiralen Pyridiniumsalze steht wegen der erwähnten Schwierigkeiten bei der regioselektiven Addition noch aus.

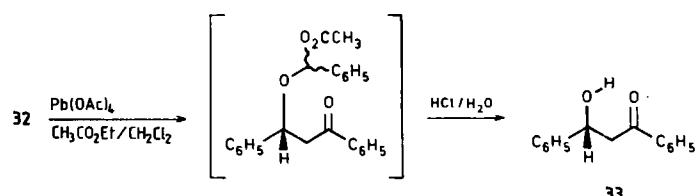


a, R=CH₃; b, R=COCH₃

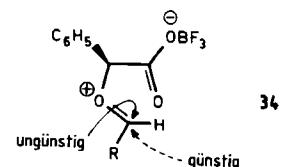
Die Befunde ermöglichen uns jedoch eine andere Anwendung, die kurz erwähnt werden soll. Die Leichtigkeit, mit der die Diacetoxyderivate von Benzaldehyd mit 26 reagieren, brachte uns auf den Gedanken, Verbindungen vom Typ 30, dargestellt durch Kondensation der entsprechenden Mandelsäure (gezeigt ist das (S)-Enantiomer), mit Aldehyden oder Ketonen in Gegenwart von $BF_3 \cdot O(C_2H_5)_2$ ^[39] umzusetzen. Aus Konformationsgründen sind die *cis*-Isomere von 30 am stabilsten^[40], und sie können meist recht einfach isoliert werden. Unter den Bedingungen, die Mukaiyama et al. entwickelt haben^[38a], kondensiert 30a mit 31 in 98% Ausbeute zu einem Gemisch der Diastereomere 32 im Verhältnis 93.5:6.5.



Die reaktivere Carboxygruppe hat unter den Reaktionsbedingungen erwartungsgemäß selektiv als Abgangsgruppe fungiert. Das Hauptdiastereomer 32 kann durch Flash-Chromatographie leicht rein erhalten werden. Der Mandelsäurerest wird dann durch oxidative Decarboxylierung und Hydrolyse abgespalten, und man erhält so das optisch reine β -Hydroxyketon 33^[41].



Diese Methode ist mit Trimethylallylsilan und dem Trimethylsilylether von Isobutyraldehyd als Enolkomponenten sowie den 1,3-Dioxolan-4-onen 30 aus Furfural, Acetophenon, Propionaldehyd und Isobutyraldehyd als Aczeptoren angewandt worden. Dabei werden gute Diastereomerenüberschüsse erhalten; da beide Enantiomere der Mandelsäure im Handel sind, können beide Enantiomere des gewünschten Produktes hergestellt werden. Die Stereochemie der Reaktion lässt sich mit der Annahme von 34 als



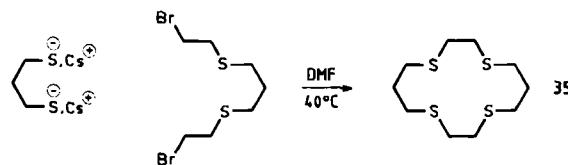
gemeinsamem Zwischenprodukt erklären; 34 wird bevorzugt *trans* zur Phenylgruppe des Mandelsäurerestes angegriffen. Wenn 34 ein gemeinsames Zwischenprodukt ist, sollte die ursprüngliche Konfiguration von 30 nicht im Endprodukt erscheinen. Dies wurde im wesentlichen experimentell bestätigt (und in der Tat equilibrieren die *cis*- und *trans*-Isomere von 30 unter den Versuchsbedingungen). Das bei der Synthese entstehende *cis,trans*-Gemisch 30 kann damit ohne vorherige Trennung der Isomere weiterverwendet werden^[42].

5. Makrocyclen als chirale Liganden für übergangsmetallkatalysierte Reaktionen

Ein Problem, das uns besonders beschäftigt hat, sind die „Turnover“-Zahlen bei Makrocyclen; anders ausgedrückt: Wie stellt man einen Makrocyclus her, der sich nach jedem Reaktionsszyklus regeneriert? Die Antwort darauf hängt natürlich von der betreffenden Reaktion ab^[43]. Das Problem wird vollständig umgangen, wenn die Umsetzung von vornherein katalytisch ist. Viele der wichtigen über-

gangsmetallkatalysierten Reaktionen zur Knüpfung von CC-Bindungen erfüllen diese Bedingung^[44].

Wir begannen, uns für solche Reaktionen zu interessieren, nachdem wir festgestellt hatten, daß mit der in Abschnitt 2 erwähnten Caesiumsalz-Methode auch makrocyclische Sulfide herstellbar sind^[45]. Der Nutzen dieser Reaktion wird durch die Tatsache verdeutlicht, daß die Ausbeute an **35**, einem Liganden für Kupfer-Ionen, nach Schema 9, allerdings mit K^+ als Gegenion (in Ethanol) nur 7.5% beträgt^[46]; mit Cs^+ wird **35** routinemäßig mit 75–80% Ausbeute erhalten^[45, 47].



Schema 9.

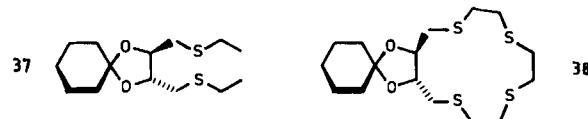
Caesiumsalze wurden auch von anderen Arbeitsgruppen mit Erfolg zur Synthese von Makrocyclen verwendet^[48]; sie sind in Dimethylformamid (DMF) oder Dimethylsulfoxid (DMSO) im allgemeinen sehr nucleophil. Diese Eigenschaft wurde verwendet, um Sauerstoff^[49] oder Schwefelfunktionen^[50] durch $\text{S}_{\text{N}}2$ -Reaktionen unter glatter Inversion an solchen Zentren einzuführen, die zu Racemisierung oder Eliminierung neigen. Über die verschiedenen Anwendungen von Caesiumsalzen^[52] haben Vögtle et al. kürzlich zusammenfassend berichtet^[51].

Sulfide stehen im Ruf, Übergangsmetallkatalysierte Prozesse zu vergiften. Wir hielten es für angeraten, einfache makrocyclische Liganden mit Schwefelatomen im Ring zuerst daraufhin zu untersuchen, ob sie mit einer Reaktion verträglich sind, in der unter Übergangsmetallkatalyse eine Bindung geknüpft wird. Als Modellreaktion wählten wir die Synthese von 3-Phenyl-1-butene **36**, die in allen Einzelheiten von Consiglio et al.^[53] und Kumada et al.^[54] studiert wurde.



Nickeldichlorid wird mit Hilfe eines Liganden wie 1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan in Lösung gebracht. Man nimmt an, daß der katalytische Prozeß über eine $\text{Ni}(0)$ -Zwischenstufe verläuft, die dann oxidativ an Vinylbromid addiert wird; Ligandenaustausch mit dem Grignard-Reagens, gefolgt von einer reduktiven Eliminierung, ergibt das Kupplungsprodukt **36**. Obwohl ihr Anwendungsbereich noch begrenzt ist, ist diese Reaktion doch gut geeignet, den Einfluß von Strukturänderungen im Liganden zu untersuchen. Chirale Phosphane als Liganden haben in dieser Reaktion Enantiomerenüberschüsse von bis zu 83% erbracht^[54b]. Ermutigenderweise fanden wir, daß mit 0.5% NiCl_2 und einem Äquivalent des achiralen **35** racemisches **36** nahezu quantitativ gebildet wird. Das Sulfid **35** vergiftet also die Reaktion nicht, es ist vielmehr ein wirksamer Ligand. Die chiralen Sulfide **37** und **38** sind aus (*S,S*)-Weinsäure leicht zugänglich. Der Makrocyclus wird mit der Caesiumsalz-Methode aufgebaut. Die Kupplungsreak-

tion erfolgt in Gegenwart von **37** nur schleppend und ergibt praktisch racemisches **36** in 53% Ausbeute. Das cyclische Analogon **38** ist ein guter Ligand, der mit einer katalytischen Menge NiCl_2 glatt die Bildung von **36** mit quan-



titativer Ausbeute und einem mäßigen Enantiomerenüberschuß von 17% induziert^[55]. In der Zwischenzeit ist eine Serie makrocyclischer Sulfide dargestellt worden, die durch eingebaute Aminosäurereste chiral sind. Verwendet man diese Liganden bei der Synthese von **36**, so ergeben sich Enantiomerenüberschüsse von etwa 50%. Wir entwickeln das „Design“ dieser Liganden ständig weiter und arbeiten zur Zeit an einer Übertragung auf andere enantioselektive CC-Verknüpfungen^[56].

6. Perspektiven

In diesem Fortschrittsbericht wurden Reaktionen der Organischen und Metallorganischen Chemie beschrieben, in denen Makrocyclen eine zentrale Rolle spielen, Makrocyclen, die routinemäßig in Grammengen in wenigen Tagen hergestellt werden können. Damit sind sie zwar noch keine allgemein gebräuchlichen Reagentien, aber es ist doch schon möglich, Chemie mit ihnen zu betreiben; vor wenigen Jahren noch verdamten die Schwierigkeiten der Synthese die meisten Makrocyclen auf die Liste chemischer Kuriositäten. Dennoch würden wir diese Verbindungen lieber in katalytischen Prozessen einsetzen – aus dem ganz pragmatischen Grund, einen größeren Ertrag aus den Syntheseanstrengungen zu erzielen. Daher röhrt unser Interesse an metallkatalysierten Reaktionen.

Die Makrocyclen, die wir hier beschrieben haben, sind zwar keine Enzyme, doch üben sie in einigen Fällen Funktionen aus, die an Enzyme erinnern, z. B. die enantioselektiven Reduktionen und die katalytische CC-Verknüpfung; es sind jedoch völlig abiotische Bedingungen notwendig. Dies ist aber auch vorteilhaft, da so das Potential der chemischen Synthese ohne die Einschränkungen, die das Lösungsmittel Wasser oder niedrige Temperaturen mit sich bringen, ausgeschöpft werden kann.

Vielelleicht werden sich Makrocyclen auf lange Sicht nicht als die beste Alternative zu Enzymen erweisen. Auf der einen Seite besteht die Möglichkeit, die für eine bestimmte Reaktion notwendigen funktionellen Gruppen optimal zu positionieren; auf der anderen Seite beruhen die besten bisher gefundenen Systeme der katalytischen asymmetrischen Synthese großteils auf der Selbstorganisation der Reaktanten. Man kann hier die Sharpless-Epoxydierung von Allylalkoholen^[57], die Alkaloid-katalysierten Michael-Additionen von Hiemstra und Wynberg^[58], die Alkylierungen von Enolaten^[59] sowie die von Knowles et al.^[60] entwickelte Rhodium-katalysierte Hydrierung α,β -ungesättigter Aminosäuren nennen; weitere Beispiele ließen sich anführen^[61]. Die Fähigkeit von Molekülen, sich selbst spontan zu organisieren, wird kaum woanders so deutlich wie bei Micellen und Vesikeln; einige Aspekte

dieser Chemie sind kürzlich von *Fendler* diskutiert worden^[62].

Meiner Ansicht nach ist es nahezu unmöglich (und nicht einmal besonders wünschenswert), ein „künstliches Enzym“, d. h. ein synthetisches Molekül, das die Funktionen eines natürlichen Enzyms in allen Einzelheiten nachahmt, auf dem hier beschriebenen chemischen Wege zu synthetisieren. Die Peptidstruktur der Enzyme spielt eine zu wichtige Rolle. Man kann sich in der Tat kaum vorstellen, wie zum Beispiel lokale Dipolmomente erzeugt werden können, die die α -Helix am aktiven Zentrum einer Thiol-Protease wie Papain^[63] induziert, es sei denn, daß man das Peptidstück direkt synthetisiert und mit passender Orientierung in das künstliche Enzym einbaut. Solche strukturellen Aspekte sind praktisch nicht nachzuahmen. Die gezielte Synthese von Peptiden, wie sie kürzlich *Kaiser* und *Kézdy*^[64] diskutierten, könnte es im Prinzip ermöglichen, Enzyme mit speziellen Eigenschaften zu rekonstruieren (das Wort „imitieren“ wäre dann aber fehl am Platz).

Die Chemiker sind dabei zu lernen, wie man Baupläne für Moleküle entwirft, die bestimmte Dinge leisten sollen. In dem Maße, wie biologische Strukturen immer mehr enträtselt werden, wird die Kombination dieser architektonischen Fähigkeiten mit der enormen Kenntnis von Reaktionsmechanismen und Synthesemethoden, die in den letzten Jahrzehnten gewonnen wurde, Wege zu neuem Wissen eröffnen. Ein Problem wird aber immer bleiben: Das Wissen – das a priori weder Fluch noch Segen ist – richtig anzuwenden.

Ein beträchtlicher Teil dieser Übersicht beruht auf Doktorarbeiten von J. G. de Vries (1979), C. B. Troostwijk (1981), B. J. van Keulen (1984) und A. G. Talma (1984). Außerdem müssen die wertvollen Beiträge erwähnt werden, die J. Buter, W. H. Kruizinga, S. H. Mashraqui, M. Lemaire, P. Jouin, B. K. Vriesema und T. J. van Bergen im Laufe der Jahre geleistet haben. Ich hatte das Vergnügen, mit diesen und anderen, in den Zitaten genannten, begabten Mitarbeitern zusammenarbeiten zu können. Chemische Forschung ist heute nur durch Kooperation vieler möglich; mein Dank gilt allen, die mit viel gutem Willen, mit Hingabe und mit Begeisterung diese Zusammenarbeit möglich gemacht haben.

Eingegangen am 12. Juni 1984 [A 509]
Übersetzt von Dr. Karl Röser, Hirschberg

- [1] a) L. Pauling, *Am. Sci.* 36 (1948) 58; b) G. F. Lienhard, *Science* 180 (1973) 149.
- [2] Eine ausführliche Diskussion der kinetischen und thermodynamischen Aspekte findet sich in: I. Tabushi, *Tetrahedron* 40 (1984) 269.
- [3] Die Grundlagen der Komplexierung durch Cyclodextrine und die Verwendung strukturmodifizierter Cyclodextrine wird diskutiert in: I. Tabushi, *Acc. Chem. Res.* 15 (1982) 66; zit. Lit.
- [4] Eine einführende Darstellung bietet: R. Breslow, *Science* 218 (1982) 532.
- [5] Siehe z. B. a) J. P. Behr, J. M. Girodeau, R. C. Hayward, J. M. Lehn, J. P. Sauvage, *Helv. Chim. Acta* 63 (1980) 2096.
- [6] D. J. Cram, H. E. Katz, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 135.
- [7] Andere Arbeiten, die eine Vorstellung von den Möglichkeiten bieten: a) R. Breslow, *Acc. Chem. Res.* 13 (1980) 170; b) J. M. Lehn, *Pure Appl. Chem.* 50 (1978) 871; c) F. Diederich, *Chem. Unserer Zeit* 17 (1983) 105.
- [8] R. M. Kellogg, *Top. Curr. Chem.* 101 (1982) 111.
- [9] R. H. van der Veen, R. M. Kellogg, A. Vos, T. J. van Bergen, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1978, 923.
- [10] a) T. J. van Bergen, R. M. Kellogg, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 3882; b) T. J. van Bergen, D. M. Hedstrand, W. H. Kruizinga, R. M. Kellogg, *J. Org. Chem.* 44 (1979) 4953.

- [11] a) W. H. Kruizinga, R. M. Kellogg, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 5183; siehe auch: b) B. J. van Keulen, R. M. Kellogg, O. Piepers, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1979, 285; c) J. Buter, R. M. Kellogg, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 4481; d) B. K. Vriesema, J. Buter, R. M. Kellogg, *ibid.* 49 (1984) 110.
- [12] Eine Publikation über die Veresterung von Cäsiumcarboxylaten *N*-geschützter Aminosäuren in Dimethylformamid hat unser Interesse für Cäsiumsalze geweckt: a) B. F. Gisin, *Helv. Chim. Acta* 56 (1973) 1476; siehe auch: b) S.-S. Wang, B. F. Gisin, D. P. Winter, R. Makofskie, I. D. Kulesha, C. Tzougraki, J. Meienhofer, *J. Org. Chem.* 42 (1977) 1286.
- [13] W. H. Kruizinga, G. Dijkstra, R. M. Kellogg, unveröffentlicht.
- [14] Einzelheiten werden publiziert: A. G. Talma, P. Jouin, J. G. de Vries, C. B. Troostwijk, G. Werumeus Buning, J. Waninge, J. Visscher, R. M. Kellogg, *J. Am. Chem. Soc.*, im Druck.
- [15] Siehe z. B.: a) Y. Ohnishi, M. Numakunai, A. Ohno, *Tetrahedron Lett.* 1975, 3813; b) A. Ohno, M. Ikeguchi, T. Kimura, S. Oka, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1978, 328; c) Y. Ohnishi, M. Kagami, A. Ohno, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975) 4766; d) R. A. Gase, U. K. Pandit, *ibid.* 101 (1979) 7059.
- [16] a) A. Ohno, T. Kimura, H. Yamamoto, S. G. Kim, S. Oka, Y. Ohnishi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 50 (1977) 1535; b) A. Ohno, M. Ikeguchi, T. Kimura, S. Oka, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 7036.
- [17] $Mg(ClO_4)_2$ ist ein starkes abiotisches Elektrophil. In der Alkohol-Dehydrogenase ist das katalytisch wirksame Metallion jedoch ein tetraedrisch koordiniertes Zn^{2+} , gebunden an zwei Cysteinreste und einen Histidinrest. Die vierte Koordinationsstelle wird von einem Wasser- oder einem Alkoholmolekül besetzt, das als Hydridonor für NAD^+ dient: a) H. Eklund, B. Nordström, E. Zeppelzauer, G. Söderlund, I. Ohlsson, T. Boine, C.-I. Brändén, *FEBS Lett.* 44 (1974) 200; b) H. Eklund, B. Nordström, E. Zeppelzauer, G. Söderlund, I. Ohlsson, T. Boine, B. O. Söderberg, O. Tapia, C.-I. Brändén, *J. Mol. Biol.* 102 (1976) 27; c) H. Eklund, C.-I. Brändén, J. Jörnvall, *ibid.* 102 (1976) 61. Wir sind gegenwärtig dabei, einen Zinkkomplex mit der gleichen Anordnung von Liganden darzustellen, um seine katalytischen Eigenschaften zu untersuchen.
- [18] a) J. G. de Vries, R. M. Kellogg, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 2759; b) P. Jouin, C. B. Troostwijk, R. M. Kellogg, *ibid.* 103 (1981) 2091.
- [19] Ohno et al. [16] haben mit 1,4-Dihydropyridinamiden, die nur eine Aminosäureketten enthalten, aber in 2- und 4-Position methyliert sind, ausgezeichnete Enantiomerenüberschüsse erhalten. Die Methylgruppen scheinen zu einer Einschränkung der Rotationsbewegungen der Bindung zwischen Carboxamid und Ring und damit zu einer Festlegung der Konformation dieser Verbindungen zu führen. Siehe auch: a) P. M. van Lier, G. H. W. M. Meulendijk, H. M. Buck, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 102 (1983) 337; b) H. J. G. van Hooff, P. M. van Lier, L. A. M. Bastiaansen, H. M. Buck, *ibid.* 101 (1982) 191; c) P. M. van Lier, M. C. A. Donkersloot, A. S. Koster, H. J. G. van Hooff, H. M. Buck, *ibid.* 101 (1982) 1982.
- [20] A. G. Talma, J. Waninge, G. Snatzke, R. M. Kellogg, unveröffentlicht.
- [21] Über die Orientierung der Carbonylgruppe bezüglich des Ringes hat es beträchtliche Meinungsverschiedenheiten gegeben. In dem am längsten bestehenden Modell, das *Prelog* vorgeschlagen hat, zeigt der Sauerstoff der Carbonylgruppe in Richtung auf das Pyridinium-Stickstoffatom: a) V. Prelog, *Pure Appl. Chem.* 9 (1964) 119; b) J. B. Jones in J. B. Jones, C. J. Sih, D. Perlman: *Applications of Biochemical Systems in Organic Chemistry, Part I* (A. Weissberger: *Techniques in Chemistry, Vol. 10*), Wiley, New York 1976, S. 107–401. In dem Modell, das wir hier vorschlagen, steht die Carbonylgruppe praktisch senkrecht zum 1,4-Dihydropyridinring. Die Abweichung von der optimalen Anordnung kann möglicherweise durch Ergebnisse von ab-initio-Rechnungen erklärt werden: Danach ist für die Hydridübertragung vom 1,4-Dihydropyridin auf die Carbonylgruppe ein linearer Übergangszustand erforderlich; für die Drehung der beiden Reaktanten zueinander gibt es jedoch keine Rotationsbarriere: S. M. van der Kerk, W. van Gerresheim, J. W. Verhoeven, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 103 (1984) 143; siehe auch: M. F. Powell, T. C. Bruice, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 7139.
- [22] Diese Annahme ist im großen und ganzen zutreffend für die kinetisch kontrollierte Addition von Nucleophilen, die sich von schwachen Säuren wie der Dithionigen Säure (dies führt zu den 1,4-Dihydroverbindungen), Thiolen und HCN ableiten. Für Nucleophile aus noch schwächeren Säuren wie z. B. einfachen Ketonen (mit Enolaten als Nucleophile) scheint sie jedoch weniger zuverlässig zu sein.
- [23] a) K. Wallenfels, H. Schüly, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 621 (1959) 86; siehe z. B. auch: b) R. Foster, C. A. Fyfe, *Tetrahedron* 25 (1969) 1489; c) R. N. Lindquist, E. H. Cordes, *J. Am. Chem. Soc.* 90 (1968) 1269; d) A. C. Lovesey, *J. Med. Chem.* 12 (1969) 1018; e) J. Kaválek, A. Lytka, V. Macháček, V. Šterba, *Collect. Czech. Chem. Commun.* 40 (1975) 1932; f) Übersichtsartikel: T. C. Bruice, S. Benkovic: *Bioorganic Mechanisms, Vol. 2*, Benjamin Press, New York 1966; Thiolate: g) K. Wallenfels, D. Hofmann, H. Schüly, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 621 (1959) 188; Phosphonate: h) O. Piepers, R. M. Kellogg, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1980, 1147; Enolate finden sich z. B. in: i) E. Kröhne, K. Ellegast, E. Bertram, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 600 (1956) 176, 198; j) E. Kröhne, I. Vogt, *ibid.* 600 (1956) 211; k) W. von E. Doering, W. E. McEwen, *J. Am. Chem. Soc.* 73 (1951) 2104; l) E. Wenkert, G. D. Reynolds, *Synth. Commun.* 1973, 241; m) W. Steglich, G. Höfle, *Chem. Ber.* 102 (1969)

- 1129; n) J. Kaválek, A. Lyčka, V. Macháček, V. Šterba, *Collectr. Czech. Chem. Commun.* 41 (1976) 67; o) J. A. Zoltewicz, L. S. Helmick, J. K. O'Halloran, *J. Org. Chem.* 41 (1976) 13; Alkoxide und andere Nucleophile siehe: p) E. Wenkert, K. G. Dave, F. Haglid, R. G. Lewis, T. Oishi, R. V. Stevens, M. Terashima, *J. Org. Chem.* 33 (1968) 747; q) S. W. H. Damji, C. A. Fyfe, *ibid.* 44 (1979) 1757.
- [24] Siehe z. B. a) M. G. Rossman, A. Liljas, C.-I. Brändén, L. J. Banazak in P. D. Boyer: *The Enzymes, Vol. IX*, Academic Press, New York 1975, S. 61–102; b) C. Walsh: *Enzymatic Reaction Mechanisms*, Freeman, San Francisco 1979, S. 322–330.
- [25] a) I. Krimsky, E. Racker, *Science* 122 (1955) 319; b) E. Racker, I. Krimsky, *Nature* 169 (1952) 1043.
- [26] Eine ausgezeichnete Diskussion findet sich in: a) J. R. Herriott, A. Cameron, D. A. Deranleau, *J. Am. Chem. Soc.* 96 (1974) 158; b) J.-P. Behr, J. M. Lehn, *Helv. Chim. Acta* 63 (1980) 2112; zit. Lit.
- [27] B. J. van Keulen, R. M. Kellogg, *J. Am. Chem. Soc.*, im Druck.
- [28] R. A. Sneen, *Acc. Chem. Res.* 6 (1973) 46.
- [29] Siehe z. B.: W. Steglich, G. Höfle, *Chem. Ber.* 102 (1969) 1129.
- [30] Eine weiterführende Diskussion des Mechanismus dieses Enzyms und von Enzymen mit einer ähnlichen katalytischen Funktion findet sich in: a) J. I. Harris, M. Waters in F. D. Boyer: *The Enzymes, Vol. XIII, Part C*, 3. Aufl., Academic Press, New York 1976, S. 1–49; b) J. Drent, *Recl. Trav. Chim. Pays Bas* 99 (1980) 185.
- [31] M. C. A. Donkersloot, H. M. Buck, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 6549, 6554.
- [32] Allgemeine Probleme der stereokontrollierten Aldolkondensation werden diskutiert bei: a) D. Valentine, Jr., J. W. Scott, *Synthesis* 1978, 329; b) P. A. Bartlett, *Tetrahedron* 36 (1980) 3; c) T. Mukaiyama, *Org. React.* 28 (1982) 203; d) A. I. Meyers, *Pure Appl. Chem.* 55 (1979) 1255; e) C. H. Heathcock, *Science* 214 (1981) 395; f) D. A. Evans, J. V. Nelson, T. R. Taber, *Top. Stereochem.* 13 (1982) 1; g) D. Enders, H. Eichenauer, *Angew. Chem.* 91 (1979) 425; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 18 (1979) 397.
- [33] a) H. Ahlbrecht, F. Kröhnke, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 704 (1967) 133; b) E. Wenkert, C.-J. Chang, H. P. S. Chawla, D. W. Cochran, E. W. Haganian, J. C. King, K. Orita, *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1976) 3645; c) L. Ludowieg, N. Bhacca, A. Levy, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 14 (1964) 431; d) E. M. Kosower, *J. Am. Chem. Soc.* 78 (1956) 3497.
- [34] Der Wirkungsmechanismus von 4-Alkylaminopyridinen als Acylierungskatalysatoren wird diskutiert in: G. Höfle, W. Steglich, H. Vorbrüggen, *Angew. Chem.* 90 (1978) 602; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 17 (1978) 569.
- [35] S. H. Mashraqui, R. M. Kellogg, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 7792.
- [36] I. Fleming: *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Wiley, New York 1976, S. 66–68; die dort gegebene Analyse gilt auch für die hier verwendeten Pyridiniumsalze. Die Schlüsse, die sich aus der Regioselektivität der Addition von Enolaten ergeben, unterscheiden sich jedoch von denen, die Fleming zieht.
- [37] a) H. O. House: *Modern Synthetic Reactions*, 2. Aufl., Benjamin/Cummings, Menlo Park, CA, USA 1972, S. 629–733; b) N. Iwasawa, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* 1982, 1441; c) T. Mukaiyama, *Org. React.* 28 (1982) 203.
- [38] a) T. Mukaiyama, K. Narasaka, K. Bunno, *Chem. Lett.* 1973, 1011; einige Anwendungsbeispiele finden sich in: b) S. Murata, M. Suzuki, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 3248; c) J. M. McNamara, Y. Kishi, *ibid.* 104 (1982) 7371.
- [39] M. Farines, J. Soulier, *Bull. Chem. Soc. Fr.* 1970, 332.
- [40] a) K. Pilgram, M. Zapán, *J. Heterocycl. Chem.* 14 (1977) 1035; b) G. Frater, U. Müller, W. Günther, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 4221; c) D. Seebach, R. Naef, *Helv. Chim. Acta* 64 (1981) 2764.
- [41] S. H. Mashraqui, R. M. Kellogg, *J. Org. Chem.* 49 (1984) 2513.
- [42] Andere diastereoselektive Kondensationen unter elektrophilen Bedingungen beschreiben: a) J. D. Elliott, V. M. F. Choi, W. S. Johnson, *J. Org. Chem.* 48 (1983) 2293; b) P. A. Bartlett, W. S. Johnson, J. D. Elliot, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 2088; c) J. M. McNamara, Y. Kishi, *ibid.* 104 (1982) 7371; d) T. Mukaiyama, K. Narasaka, K. Bunno, *Chem. Lett.* 1973, 1011; e) S. Murata, M. Suzuki, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 3248; f) E. Nakamura, Y. Horiguchi, J.-I. Shimada, J. Kuwajima, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1983, 796.
- [43] Eine katalytische Addition von Organometallverbindungen in Gegenwart (allerdings stochiometrischer Mengen) eines Kronenethers beschreiben: J. P. Mazaleyrat, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 4585; siehe auch: D. Seebach, G. Crass, E. M. Wilka, D. Hilvert, E. Brunner, *Helv. Chim. Acta* 62 (1979) 2695; T. Mukaiyama, K. Soai, T. Sato, H. Shimizu, K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 1455.
- [44] Siehe z. B.: a) B. Bosnich, M. D. Fryzuk: *Asymmetric Synthesis Mediated by Transition Metal Complexes* (N. L. Allinger, E. L. Eliel: *Topics in Inorganic and Organometallic Stereochemistry, Vol. 12*), Wiley, New York 1981, S. 119–154; b) J. P. Collman, L. S. Hegedus: *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, University Science Books, Mill Valley, CA, USA 1980.
- [45] a) J. Buter, R. M. Kellogg, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 4481; b) *Org. Synth.* im Druck.
- [46] W. Rosen, D. H. Busch, *J. Am. Chem. Soc.* 91 (1969) 4694.
- [47] J. Buter, R. M. Kellogg, *Org. Synth.*, im Druck.
- [48] Siehe z. B.: a) K. T. Potts, M. J. Cipullo, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 3038; b) M. Barbier, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1982, 668; c) M. W. Hosseini, J. M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 3524; d) F. Vögtle, B. Klieser, *Synthesis* 1982, 294; e) C. O. Dietrich-Buchecker, J. P. Sauvage, J. P. Kintzinger, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 5095; f) S. Abrams, *Can. J. Chem.* 61 (1983) 2423.
- [49] W. H. Kruizinga, B. Strijtveen, R. M. Kellogg, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 4321.
- [50] B. Strijtveen, R. M. Kellogg, unveröffentlicht.
- [51] B. Klieser, L. Rossa, F. Vögtle, *Kontakte (Darmstadt)* 1984, Nr. 1, S. 3. Auch andere Anwendungen von Cäsiumsalzen werden in diesem Artikel besprochen.
- [52] Die hier beschriebene Methode ergänzt die Cäsiumfluorid-Methode zur Darstellung von Polyethylenglycolderivaten; sie ist jedoch mechanistisch völlig anderer Art. Siehe z. B.: D. N. Reinhoudt, F. de Jong, H. P. M. Thomassen, *Tetrahedron Lett.* 1979, 2067.
- [53] a) G. Consiglio, F. Morandini, O. Piccolo, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1983, 112; b) G. Consiglio, C. Botteghi, *Helv. Chim. Acta* 56 (1973) 460; c) G. Consiglio, F. Morandini, O. Piccolo, *Tetrahedron* 39 (1983) 2699.
- [54] a) T. Hayashi, M. Konishi, M. Fukushima, T. Mise, M. Kagobani, M. Tajika, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 180; b) T. Hayashi, M. Konishi, M. Fukushima, K. Kanehira, T. Hioki, M. Kumada, *J. Org. Chem.* 48 (1983) 2195.
- [55] M. Lemaire, J. Buter, B. K. Vriesema, R. M. Kellogg, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 309.
- [56] M. Lemaire, B. K. Vriesema, J. Griffin, unveröffentlicht.
- [57] T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 5974.
- [58] H. Hiemstra, H. Wynberg, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 417.
- [59] U.-H. Dolling, P. Davis, E. J. J. Grabowski, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 446.
- [60] a) W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard, *Adv. Chem. Res.* 132 (1974) 274; b) W. S. Knowles, M. J. Sabacky, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1968, 1445.
- [61] Siehe z. B.: a) T. H. Maugh, II, *Science* 221 (1983) 351; b) B. M. Trost, *ibid.* 219 (1983) 245; c) R. M. Kellogg, *La Recherche* 15 (1984) 819.
- [62] a) J. H. Fendler, *Chem. Eng. News* 62 (1984) Nr. 1, S. 25; b) *Science* 223 (1984) 888.
- [63] a) W. G. H. Hol, P. J. van Duijnen, H. J. C. Berendsen, *Nature* 273 (1978) 443; b) J. Drent, *Recl. Trav. Chim. Pays Bas* 99 (1980) 185.
- [64] E. T. Kaiser, F. J. Kézdy, *Science* 223 (1984) 249.