

Organische Synthese – wohin?

Von Dieter Seebach *

Es wird der Versuch unternommen, wichtige Entwicklungen auf dem Gebiet der Organischen Synthese in den letzten 25 Jahren zu skizzieren und in die Zukunft zu projizieren. – Die wichtigsten Motive für die Durchführung einer Naturstoffsynthese existieren nicht mehr: Statt der Zielstruktur als solcher steht heute deren Funktion und Wirksamkeit im Mittelpunkt des Interesses. Inhibitoren mit Affinität zu allen wichtigen Enzymen und Rezeptoren der belebten Natur werden zu Zielmolekülen. – Neue Synthesemethoden werden am ehesten auf dem Gebiet der biologisch-chemischen und der metallorganischen Chemie entdeckt werden. Enzyme, ganze Mikroorganismen oder Zellkulturen werden schon heute im Forschungslabor wie auch in der Industrie zur enantioselektiven Herstellung bestimmter Verbindungen verwendet. Durch den Entwurf geeigneter Analoga von Übergangszuständen und Zwischenprodukten wird es zusätzlich möglich sein, unter Zuhilfenahme des Säugetier-Immunsystems und der Gentechnologie katalytisch wirksame monoklonale Antikörper für praktisch beliebige Reaktionen herzustellen und vor allem im industriellen Maßstab einzusetzen. Wirklich *neue* Reaktionen wird es wohl nur noch auf dem Gebiet der übergangsmetallorganischen Chemie geben, die uns in den nächsten Jahren weitere „Wunderreagentien“ bescheren wird. Bei den Derivaten der Hauptgruppenelemente („elementorganische“ Chemie) werden schrittweise Verbesserungen in der Versuchsführung und die Anwendung spezieller Techniken zu ungeahnter Effizienz und Selektivität bekannter Prozesse führen. Das Schwergewicht wird bei allen Synthesemethoden auf der Suche nach katalytischen und enantioselektiven Varianten liegen: Es wird nicht lange dauern, bis für alle Standardreaktionen, die von achiralen Edukten zu chiralen Produkten führen, entsprechende Modifikationen zur Verfügung stehen werden. Analytik, Spektroskopie, Strukturanalyse, Theorie und elektronische Datenverarbeitung sind für den Fortschritt auf dem Gebiet der Synthese unentbehrlich. Nur durch diese „Hilfsmittel“ werden immer größere und kompliziertere Systeme mit den Methoden der Chemie, d. h. auf molekularer oder supramolekularer Ebene, erfaßbar. – Zu allen erwähnten Themen werden Beispiele angeführt; eine sehr umfangreiche Literaturliste^[**] soll das weitere Studium erleichtern. – Wenn dieser Artikel dazu führt, daß weniger Kollegen als bisher die Organische Chemie als eine *reife Wissenschaft* ansehen und daß der Nachwuchs erkennt, wie lebendig und kraftvoll die Organische Synthese sich neuen Zielen zuwendet und alte Träume Wirklichkeit werden läßt, hat er seinen Zweck erfüllt.

Er zeigt uns so in seinem wissenschaftlichen Leben, daß die Chemie nicht von einer Theorie, nicht von einer Methode aus zu erschöpfen ist, und daß Erkenntnis und Nutzen in ihr untrennbar verwoben sind.
R. Koch über Louis Pasteur^[***]

1. Einleitung – ein schwieriges Thema!

1.1. Über die Problematik von Prognosen

*Man kann Forschung planen,
nicht aber ihre Ergebnisse!*
(Empfehlung an alle, die über die Verteilung
von Forschungsgeldern entscheiden!)

Der vorliegende Beitrag – zehn Jahre vor dem Ende dieses Jahrhunderts – ist ein Versuch, eine Bestandsaufnahme über

das Gebiet der Organischen Chemie anzufertigen und dabei auch einige zukünftige Entwicklungen abzuschätzen.

Natürlich ist es nicht möglich, im gegebenen Rahmen ein solches Thema ohne Einschränkungen zu behandeln. Zunächst gibt es bezüglich der Prognosen eine prinzipielle Grenze: Der Fortschritt der Wissenschaft setzt sich aus Entdecken, Erfinden, Entwickeln und Erklären zusammen, und definitionsgemäß ist die Entdeckung etwas – auch für den Entdecker – völlig Unerwartetes (*Columbus* hat einen Weg nach Indien gesucht und Amerika entdeckt); soweit man also dem Organiker Entdeckungen zutraut, kann man keine Vorhersagen machen. Bevorstehende Erfindungen, Erklärungen und am allerehesten Entwicklungen sind dagegen aus einer sorgfältigen Analyse gegenwärtiger Trends durch das dem Naturwissenschaftler vertraute Prinzip der Extrapolation prognostizierbar.

Auch Einflüsse von außen auf die Entwicklung eines Faches lassen sich nicht vorhersehen: Wer hätte Mitte der sechziger Jahre den Rückgang der weltweit dominierenden me-

[*] Prof. Dr. D. Seebach
Laboratorium für Organische Chemie
der Eidgenössischen Technischen Hochschule
ETH-Zentrum, Universitätstrasse 16, CH-8092 Zürich (Schweiz)

[**] Diese Liste kann dem interessierten Leser für die Suche nach Stichwörtern und Autorennamen in Form eines Word*-Dokumentes auf Diskette zur Verfügung gestellt werden.

[***] G. Bugge: *Das Buch der großen Chemiker*, Bd. 2, 4. Nachdruck, Verlag Chemie, Weinheim 1974.

chanistisch-physikalischen Organischen Chemie in den USA erwartet, der am Ende jenes Jahrzehnts durch die forschungspolitische Entscheidung der National Institutes of Health eingeleitet wurde, nur noch gesundheitsbezogene Untersuchungen zu finanzieren? Wie das Beispiel Japan zeigt, können neu in die Szene eintretende Nationen das Bild einer Wissenschaft in kürzester Zeit verändern. So wäre zu wünschen, daß im Rahmen der europäischen Vereinigung Elite-Hochschulen entstehen, welche wie die entsprechenden Institutionen in den USA die besten Talente auf einem Fachgebiet aus einem Bevölkerungsreservoir von fast 300 Millionen an sich ziehen werden.

Eine weitere Einschränkung eines jeden Themas ist durch die Person des Referenten gegeben, der es aus persönlicher Sicht behandelt und seine eigenen Erfahrungen einfließen läßt; im vorliegenden Fall führt dies zur Begrenzung auf die Organische Synthese und auf einen Beobachtungszeitraum von 25 Jahren. Ein viertel Jahrhundert ist mehr als genug, und die Synthese steht ehedem im Zentrum der Chemie: Unabhängig davon, was das Ziel einer Synthese sein mag, Synthetisieren und Analysieren sind Mittelpunkt der Tätigkeit eines Chemikers, an welchem Projekt auch immer er, wegweisend oder wegbegleitend, teil hat.

1.2. Die Organische Chemie in der Krise?

*Die Biologen picken oft die Rosinen heraus,
und die Chemiker machen die Kärrnerarbeit.*

(Urteil eines jungen Forschers nach dem
Postdoktorat in einer Gruppe, die sich mit
der Chemie der DNA beschäftigt)

Wir sind es schon gewohnt, und auch mitschuldig daran, daß die Chemie in den Medien und der Bevölkerung ein schlechtes Bild abgibt^[1]. Überraschender ist es, wenn ein gebildeter Laie wie *John Maddox*, der Herausgeber von *Nature*, schreibt^[2], die Wissenschaft Chemie habe ihre Identität verloren, und als eines der Symptome hierfür die Tatsache anführt, daß der Nobel-Preis für Chemie 1985 zwei Mathematikern^[3] verliehen worden sei. Traurig stimmt es schließlich, wenn geschätzte Fachkollegen die Organische Chemie und speziell die Synthese als eine „reife“ Wissenschaft bezeichnen^[4]. Man kann nicht umhin, dies als den Ausdruck einer Resignation, einer selbstbemitleidenden Nostalgie, ja einer Art Aussteigermentalität zu interpretieren. Tatsache ist doch vielmehr, daß die Grenzen zwischen den Naturwissenschaften (Mathematik, Physik, Chemie, Biologie, Medizin) und noch mehr zwischen den Disziplinen einer Wissenschaft (hier Anorganische, Biologische, Organische und Physikalische Chemie) in der Forschung an vorderster Front, ebenso wie schon lange in der Anwendung, nicht mehr existieren. Die Chemie hat nicht ihre Identität verloren, sondern sie hat, leider häufig nicht von Chemikern geführt, in die Domänen der anderen Fächer Einzug gehalten. Die wahren Fortschritte auf dem Gebiet der Biochemie, mehr und mehr auch der Medizin, resultieren aus dem Verständnis von Prozessen des Lebens auf molekularer und supramolekularer Ebene und sind damit Errungenschaften der Chemie. Was ist die DNA-Sequenzierung^[5] anderes als die Analyse der Struktur eines Makromoleküls, was die DNA^[6, 7] und Peptid-Synthesemaschine^[8] anderes als ein Automat zur

Durchführung einer Reihe gleichartiger Syntheseschritte mit demselben Reagens und sehr ähnlichen Synthesebausteinen in hoher Ausbeute? Auf dem Gebiet der Polymere hat die Blockpolymerisation über *O*-Silylketenacetale, ursprünglich für die Organische Synthese entwickelte Zwischenprodukte, zu Materialien mit überlegenen Eigenschaften geführt^[9], und zur Verklebung von Grenzflächen werden gezielt eingegebaut, „funktionelle“ Gruppen unter Bildung kovalenter Bindungen miteinander umgesetzt^[10]. Tatsache ist auch, daß soeben Palitoxin, eine Verbindung mit 68 stereogenen Einheiten, synthetisiert wurde^[11] und daß die Organische Synthese in der Pharmaindustrie wahre Triumphe feiert und somit tagtäglich ihren Beitrag zur Rettung von Leben liefert.

Man muß den krassen Widerspruch zwischen den Leistungen und der Anerkennung der Wissenschaft Chemie, von der die Organische Synthese ein wesentlicher Teil ist, sowie ihrer technischen Anwendungen als dramatisch bezeichnen^[12, 13].

Im folgenden werden die neuen Ziele der Organischen Synthese, die zur Verfügung stehenden neuen Hilfsmittel zur Reinigung, Isolierung und Identifizierung, die Schwerpunkte in der Entwicklung verbesserter Techniken und in der Synthesemethodikforschung, der Erkenntnisgewinn bei Untersuchungen uralter Reaktionen sowie einige technische Anwendungen im Pharmasynthesebereich beschrieben. Dabei wird eine sehr persönliche Auswahl aus der Vielzahl möglicher Beispiele getroffen, mit denen man auch demonstrieren könnte, wie lebendig und wie stark in Bewegung die Organische Chemie und Synthese ist^[14].

2. Alte und neue Zielstrukturen der Organischen Synthese – nicht nur Modetrends!

*La chimie crée son objet.
Cette faculté créatrice, semblable à celle
de l'art lui-même, la distingue essentiellement
des sciences naturelles et historiques.*
M. Berthelot (1860)

2.1. Von den Naturstoffen zu Überstrukturen

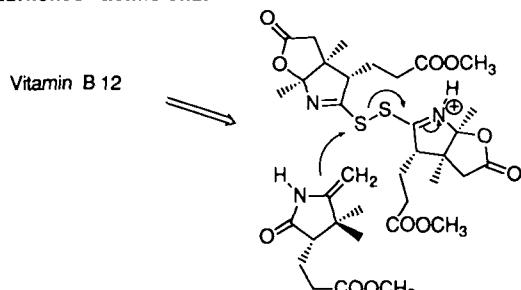
Traditionsgemäß sind neue Synthesemethoden aus zwei Quellen hervorgegangen: a) Aus der Notwendigkeit, auf dem Weg zu einem natürlichen oder unnatürlichen Zielmolekül eine neue Reaktion zu erfinden oder zu entwickeln, und b) aus dem Studium der Reaktivität neuer Kohlenstoffderivate (metallorganische und elementorganische Chemie); hinzu kam, von *E. J. Corey*^[15, 16] initiiert, c) die gezielte Suche nach Reaktivitäten, durch die bestimmte synthetische Transformationen möglich werden (Begriffe *Synthon*^[17], *Retron*, *Transform*^[16]), sowie die systematische *Umpolung* der Reaktivität^[18]. Einige Beispiele sind in Schema 1 zusammengestellt.

Die höchste Kunst der Synthese war die Herstellung von immer größeren und komplizierteren Naturstoffen, wozu Kreativität, Intelligenz und Ausdauer Bedingung sind. Die Meister auf diesem Gebiet haben sich in klassischen Werken verewigt, ihre Namen sind in den Annalen der Chemie und in der Liste der Nobel-Preisträger eingetragen^[36–45]. Sie haben sich und uns andere überzeugt, daß man praktisch

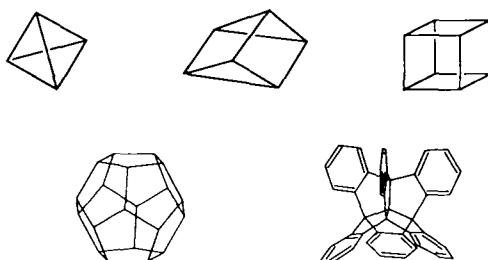
jedes Molekül synthetisieren kann. Sie haben, zusammen mit den Nicht-Naturstoffsynthetikern, den Synthesemethodikern und den Elementorganikern fast jede Reaktion gefunden, die es zu entdecken gibt (für Überraschungen gut ist in dieser Beziehung wohl nur noch die Übergangsmetallchemie, siehe Abschnitt 6). Auch was wir von der Beschäftigung mit ungewöhnlichen Molekülen über die chemische Bindung lernen können, haben wir wahrscheinlich gelernt. Damit sind die wesentlichen, früher geltenden Kriterien, sich an eine Synthese zu machen, nicht mehr vorhanden: der Strukturbeweis, die Suche nach neuen Reaktionen oder neuen strukturellen Effekten, und der intellektuelle Anreiz und Ehrgeiz zu zeigen, daß es möglich ist „hinzukommen“. Ausnahmen^[46–51] bestätigen die Regel (siehe Schema 2). Die Syn-

these eines Naturstoffes mit interessanter biologischer, medizinisch relevanter Wirksamkeit anzugehen, weil er aus natürlichen Quellen nicht in den für Tests nötigen Mengen gewonnen werden kann, ist vor allem finanziell attraktiv, weil man dafür von staatlichen Institutionen oder von Firmen Forschungsgelder bewilligt bekommt. Auch die Tatsache, daß eine vielstufige Synthese einem Doktoranden die breiteste Ausbildung in Organischer Chemie und damit die beste Vorbereitung für eine Stellung in der pharmazeutisch-chemischen Industrie ermöglicht, ist eher mit unserer Lehrverpflichtung als mit unserer Aufgabe vereinbar, an den

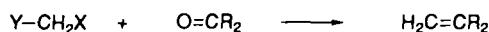
Natürliche Zielmoleküle



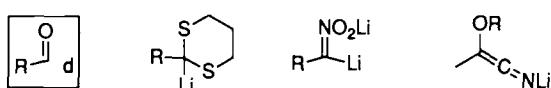
Nicht natürliche Zielmoleküle



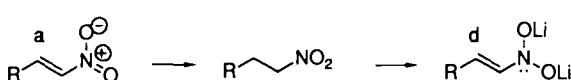
Olefinierung einer Carbonylverbindung



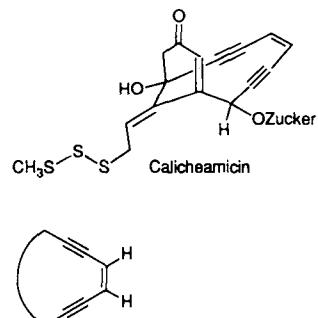
Synthetisch äquivalente Reagenzien



Umpolung der Nitroolefin-Reaktivität



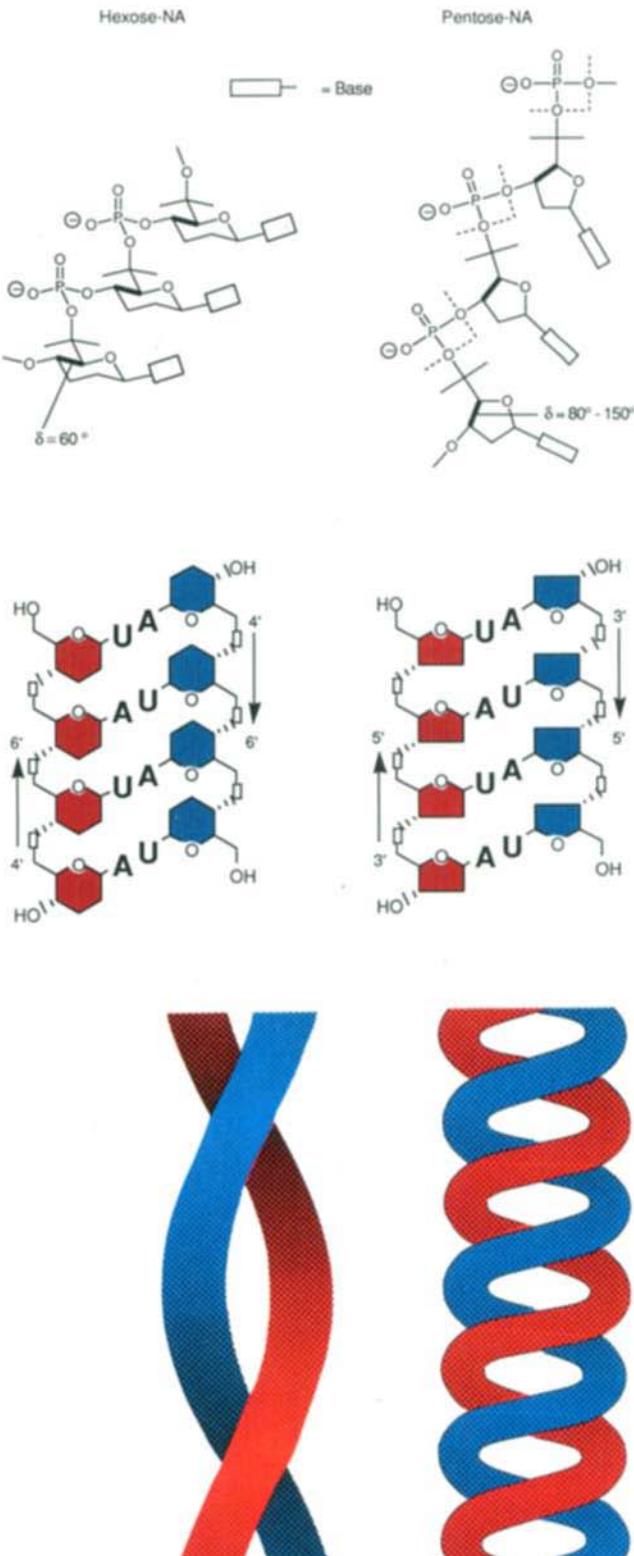
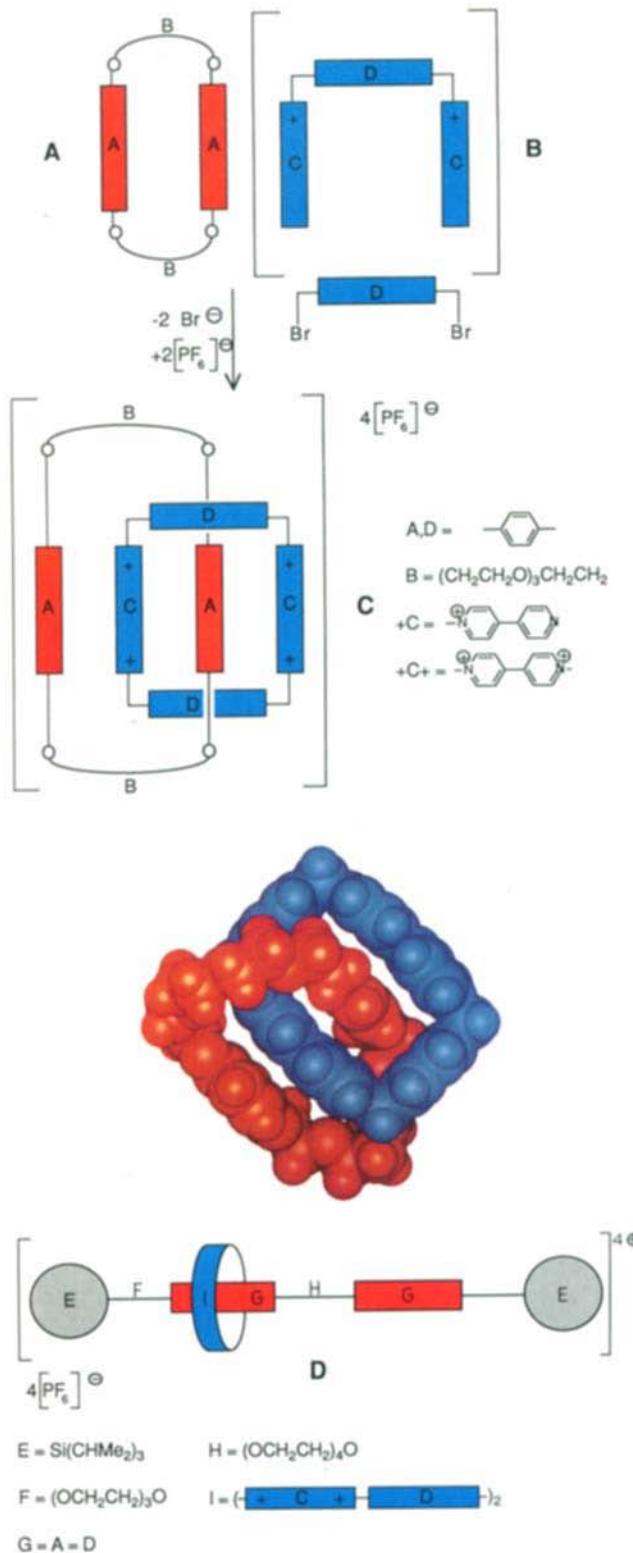
Schema 1. Neue Synthesemethoden fallen als „Nebenprodukte“ von Naturstoffsynthesen (Sulfidkontraktion [19, 20]) oder bei der Herstellung ungewöhnlicher, nicht natürlicher Verbindungen wie Tetrahedran [21], Prisman [22], Cuban [23], Dodecahedran [24] und Centrohexaindian [25] an. Olefinierungen entspringen der Beschäftigung mit heteroatomsubstituierten metallorganischen Reagentien [26–30]. Nucleophile Acylierungen über Dithiane [31], doppelt metallierte Nitroalkane [32] oder Cyanhydriderivate [33, 34] sowie die Umpolung eines Nitroalkens zu einem Super-Enamin [35] sind das Resultat systematischer Suche.



Schema 2. Neuartiger Naturstofftyp mit *cis*-En-diin-Struktur. Mehrere Derivate mit diesem charakteristischen Gerüst wurden isoliert (Neocarcinostatin [46], Esperamycin [47a], Calicheamicin [47b], Dynemicin A [47c]). Die hohe Antitumor-Aktivität beruht [48] auf einer raffinierten Auslösung der gezeigten Ringschlußreaktion zu einem aromatischen Diradikal (1,4-Dehydrobenzol [49]), das sich mit einem Nucleotid-Baustein der DNA unter Strangbruch umsetzt. Zahlreiche synthetisch orientierte Forschungsgruppen der USA arbeiten zur Zeit intensiv an der Synthese dieser Naturstoffe und vor allem einfacher Analoga [50].

Hochschulen Grundlagenforschung zu betreiben^[52a]. Kein Wunder, daß diejenigen, welche sich nicht neuen Zielen zuwenden vermögen, von der Organischen Chemie als einer *reifen* Wissenschaft reden^[52b].

Was sind die neuen Zielstrukturen der Organischen Synthese? Man muß an die Feststellung eines Zürcher Kollegen aus der theoretischen Physikalischen Chemie denken, der 1982 in einem Vortrag vor der hiesigen Chemischen Gesellschaft sagte: „Das molekulare Programm der Chemie ist erfolgreich abgeschlossen“ (H. Primas). Damit wollte er sagen, daß der Schwerpunkt der Forschung nicht mehr auf Gebieten liegen dürfte, die man mit einem einfachen molekularen Modell bearbeiten kann, sondern daß wir uns an kompliziertere Systeme wagen sollten, deren Strukturen und Eigenschaften durch nicht-kovalente Wechselwirkungen bestimmt werden. Genau dies ist geschehen. In allen Gebieten der Organischen Chemie, seien es die Zielstrukturen, die Analytik, die Synthesemethodik oder mechanistische Untersuchungen, ist die Rede von molekularer Erkennung, supramolekularer Chemie (Übermoleküle im Lehnischen Sinne)^[53], Einschlußverbindungen (Clathrate)^[54], Selbstzusammenbau, Selbstorganisation^[53, 55], ja Selbstreproduktion, Selbstreplikation^[56] von Strukturen; man findet in Titeln von Vorträgen und von Veröffentlichungen Ausdrücke wie: Gast-Gastgeber (Wirt)^[57], Ineinandergreifen molekularer Fäden^[58], Informationsspeicherung und -verarbeitung^[53], molekulare Architektur^[59], molekulare Aufzeichnung^[60], molekulare Computer^[60], molekulare Funk-



tionseinheiten^[53], molekulare Hohlräume^[62], molekulare Kybernetik^[61], molekulares Lego^[60], molekulare Mechanismen der Biomineralsierung^[63], molekulare Roboter^[12b, 64], molekulare Spalten^[56], Moleküle in Molekülen^[57], Nanochemie^[53], programmierte molekulare Systeme^[53], spontane Strukturerzeugung^[53], Starburst-Dendrimere (Steuerung von Grösse, Gestalt und Oberfläche)^[65], Synzymes^[62, 66], Templat-assoziierte synthetische Proteine^[67], Tripel-Helix-Bildung zur nicht-enzymatischen Spaltung von DNA^[68], van-der-Waals-Moleküle^[57]. Die Namen einiger Hauptakteure auf diesem Gebiet finden sich in den angegebenen Literaturzitaten und Fußnoten. Ein besonders im Vergleich mit klassischen Catenan- und Rotaxansynthesen^[69] eindrucksvolles Beispiel ist in Schema 3 skizziert. In Schema 4 finden sich die Struktur der vor kurzem synthetisierten Homo-DNA und ein Vergleich mit normaler DNA. In Schema 5 sind zwei sich von selbst anordnende Doppelhelices mit Bipyridyl-Metall-Komplexbildung statt der Basenpaarung bei DNA gezeigt.

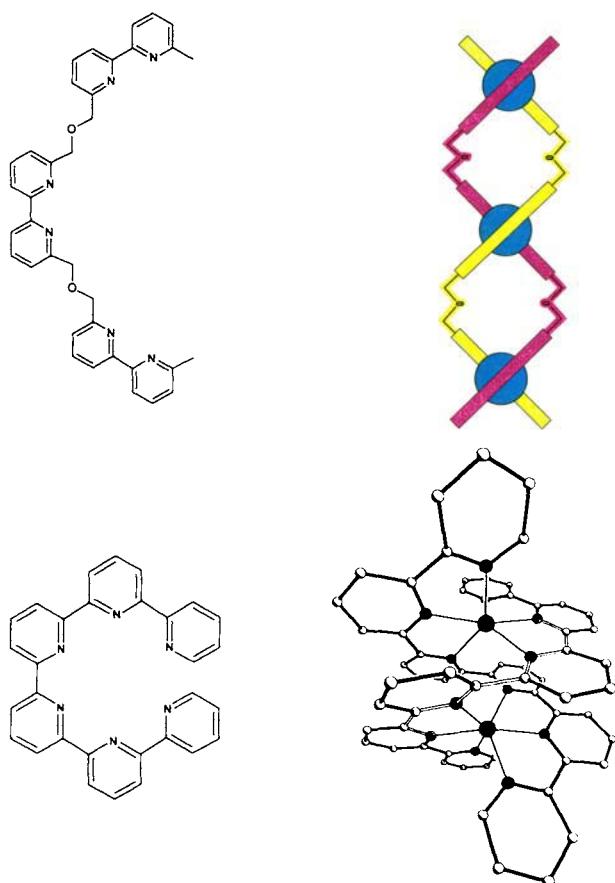
Ziele sind also nicht mehr Moleküle „um ihrer selbst willen“, sondern es sind Funktionen und Eigenschaften des her-

gestellten Gebildes (Schema 6). Organiker sind dabei, neue Materialien^[10, 73, 74] zu entwerfen, und zwar nicht nur über die Polymerchemie^[9, 75], welche – abgesehen von gewissen Biopolymeren – Produkte mit Gauss-Verteilungen von Molekulargewichten produziert und untersucht. Der molekulare

Moleküle mit folgender

Form:	Funktion:
- Kugellager	- Knoten
- Perlenschnur	- Leiter
- Gürtel	- Netz
- Käfig	- Feder
- Kette	- Stapel
- Schornstein	- Streifen
- Spalte	- Dichtungsring
- Spirale	- Draht
- Kragen	- Motor
	- Rechenbrett - Nieten/Bolzen
	- Kondensator - Widerstand
	- Katalysator - Schraube
	- Stromkreis - Halbleiter
	- Uhr - Sensor
	- Leiter - Webschiffchen
	- Dynamo - Supraleiter
	- Membran - Schalter
	- Motor

Schema 6. Stoddarts Liste von Gegenständen und Funktionen, mit denen wir im täglichen Leben vertraut sind und die er auf molekularer Ebene zu realisieren vorschlägt (nach einem Vortrag von Professor Stoddart an der ETH Zürich, 5. Feb. 1990) [60].



Schema 5. „Anorganische“ Doppelhelices, die sich aus zweifach methylierten, $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$ -verbrückten Bipyridinliganden und Kupfer(II)-Ionen (oben) [53] oder aus Sexipyridin und Cadmium(II)-Ionen (unten) [71] bilden. Im ersten Fall wurde gezeigt, a) daß die Komplexbildung einer positiven Kooperativität unterliegt, b) daß beim Mischen von Bipyridinliganden mit unterschiedlicher Zahl von bpy-Einheiten eine „Selbst-Erkennung“ eintritt, d. h. Komplexe mit zwei Liganden gleicher Länge bilden sich bevorzugt, und c) daß durch Anbringen chiraler Substituenten an je einem der Pyridinringen pro bpy-Einheit sich eine von den beiden enantiomeren Helices bevorzugt (diastereoselektiv!) bildet. Im zweiten Fall wird die Doppelhelix wahrscheinlich zusätzlich durch Stapelungswechselwirkungen zwischen übereinanderliegenden Pyridinringen stabilisiert. Zur Synthese der Liganden dient eine Veretherung (oben) bzw. eine Kröhnke-Reaktion [72] (unten).

re Entwurf („Design“) einer (Über)Struktur^[76] steht im Vordergrund der Überlegungen, und die Synthese tritt in den Hintergrund; es werden häufig ganz einfache Reaktionen wie Acetalisierung, Alkylierung, Veretherung, Veresterung, die Bildung von Amiden und Sulfonamiden oder die elektrophile aromatische Substitution eingesetzt. Auch auf diesem Gebiet werden aber in Zukunft die interessantesten Ziele und die anspruchsvollsten Themen von denjenigen erfolgreich bearbeitet werden, die synthetisieren können!

2.2. Über Hemmer, Suizid-Substrate und Flustrate

Für die Biochemie braucht man mindestens so viel organische Chemie wie für die organische Chemie.
L. Ruzicka (1964)

Ein anderes neues Ziel der Organischen Synthese sind die aktiven Zentren der biologischen Katalysatoren (Enzyme, Rezeptoren, Transport- und Kanalproteine, Ribosome). Eine förmlich explosionsartige Zunahme der Zahl von charakterisierten Proteinen aus der gesamten belebten Natur, von den Viren über die Mikroorganismen, die Pflanzen und Tiere bis hin zum Menschen ist der Gentechnologie und den modernen Methoden zur Strukturaufklärung zu verdanken. So wird die Sequenzierung des menschlichen Genoms den Schlüssel zu sämtlichen Proteinen unseres Körpers liefern, die man dann in anderen, für die Herstellung in größerem Umfang geeigneten Organismen produzieren kann. Mit den auf diese Weise heute allgemein, innerhalb kurzer Zeit und in ausreichender Menge zugänglichen Proteinen haben Kristallisierungsversuche für die Röntgenstrukturanalyse (siehe Abschnitt 3.2) eine viel größere Aussicht auf Erfolg als frü-

her^[77]. Parallel studiert man die Struktur in Lösung NMR-spektroskopisch, unterstützt von leistungsfähiger Computer-Modellierung und -Dynamik (siehe Abschnitt 3). Mit der Identifizierung des aktiven Zentrums, oft sogar des Substrat-Enzym-Komplexes, kommt die Organische Synthese ins Spiel. Man versucht, die Wechselwirkungen zwischen Enzym und Substrat zu verstehen, um sich in die Lage zu versetzen, Inhibitoren zu entwerfen. Die Medizinische Chemie ist auf dem Weg, Hemmer für sämtliche zentral wichtigen

Enzyme des Säugetierorganismus gezielt herzustellen. Aber auch die Forschung auf dem Gebiet der Agrochemie geht immer mehr dazu über, in die Zellchemie von Pflanze und Schädlings selektiv einzugreifen. Hierzu sind Phantasie, das Wissen des Chemikers über Struktur und Reaktivität sowie Erfahrung im effizienten Aufbau komplizierter Verbindungen vonnöten, aber auch seine Bereitschaft, die „Sprache“ der Biochemie, Biologie und Medizin zu erlernen^[78, 79]. Der Anteil der Biologischen Chemie, wie im vorliegenden Abschnitt und in den Abschnitten 2.3 und 7.2.1 umrissen, geht aus der Zahl von Beiträgen im neuartigen Referateorgan *Chemtracts (Organic Chemistry)*^[80] hervor: im Jahre 1988 waren es 90 von 500, 1989 gar 130 von 400 Seiten! Einige repräsentative Beispiele sind in den letztjährigen Nobel-Vorträgen beschrieben^[81, 82]. Auswirkungen auf die Methodik der Organischen Synthese können z. B. aus innovativen Untersuchungen über Compactin und dessen Analoga^[83] (Senkung des Cholesterinspiegels) sowie aus Synthesen von Statin^[84] und anderen Reninhibitoren (Blutdrucksenkern)^[85] ersehen werden. So sind auf dem zuletzt genannten Gebiet neuartige Wege zu nicht-proteinogenen Aminosäuren^[86], Peptiden und deren Analoga gefragt (siehe Abschnitt 7)^[87].

Bei Synthesen von Hemmstoffen (Inhibitoren), Substrat-analoga, sogenannten enzymatischen oder metabolischen

Bindungsenergie [kJ mol⁻¹]

C-H 416 C-F 485 C-Cl 328

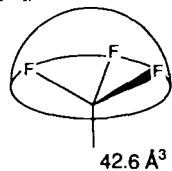
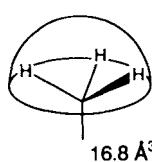
Bindungslänge [Å]

C-H 1.09 C-F 1.38 C-Cl 1.78

van-der-Waals-Radius [Å]

CH₃ 2.0 CF₃ 2.7 CCl₃ 3.5 C(CH₃)₃ 3.5

van-der-Waals-Volumen (Halbkugel [Å³])



Elektronegativität (nach Pauling)

H 2.1 C 2.5 Cl 3.0 F 4.0

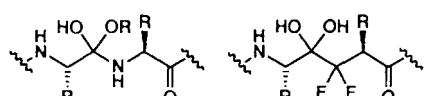
Polarisierbarkeit (für CH₃X [10⁻²⁴ cm³])

H 2.59 F 2.97 Cl 4.72 Br 6.03

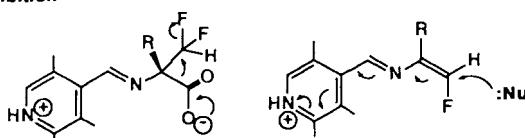
Magnetische Eigenschaften (relative Empfindlichkeit)

¹H (Spin 1/2) 1.00 ¹⁹F (Spin 1/2) 0.83 ¹³C (Spin 1/2) 0.016

Kompetitive Hemmung

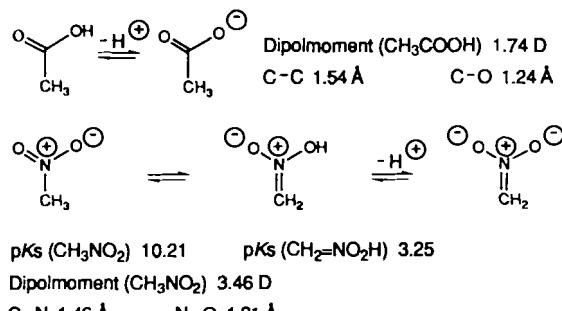


Suizid-Inhibition



Schema 7. Einige Merkmale fluororganischer Verbindungen [91, 92]. Die CF₃-Bindung ist besonders fest; von allen Bindungen des Kohlenstoffs ist nach der CH- die CF₃-Bindung die kürzeste; trotz ihres etwa doppelt so großen van-der-Waals-Volumens kann eine CF₃-Gruppe in Kristallen die CH₃-Gruppe statistisch ersetzen (feste Lösungen [94a]); trotz der hohen Polarität der CF₃-Bindung ist sie unter den meisten Bedingungen sehr stabil; trotz der großen Elektronegativität von Fluor sind Fluorverbindungen sehr flüchtig, und der Ersatz von CH, CH₂ oder CH₃ durch CF, CF₂ bzw. CF₃ erhöht die Lipophilie einer Verbindung (geringe Polarisierbarkeit der Elektronen am F). Die Fluor-substitution hat aber gewaltige Effekte auf die Eigenschaften funktioneller Gruppen: pK_a (C₂H₅OH) 16, (CF₃CH₂OH) 12.4, d. h. 21 kJ mol⁻¹ Stabilisierung des Alkoholates [92]. F-Substituenten an Benzolringen in Pharmaka können oft, bei sonst fast gleichbleibenden Eigenschaften, oxidativen Metabolismus verhindern (Erhöhung der Bioverfügbarkeit, Dosiserniedrigung, Patentumgehung; die ersten F-haltigen Wirkstoffe waren Frieds Fluorsteriole [98]); ein α -CF₃-Keton liegt in Wasser hydratisiert vor, siehe die Ähnlichkeit des resultierenden Hydrates mit dem tetraedrischen Zwischenprodukt einer Peptid-Serinase-Spaltung [92, 99]; α -Difluormethyl-aminosäuren [91d] wirken als irreversible Inhibitoren („Suizid-Inhibitoren“), indem sie im Pyridoxalphosphatstoffwechsel am aktiven Zentrum des Enzyms zur Erzeugung eines Michael-Acceptors führen, an dem sich eine benachbarte Gruppe des Proteins nucleophil addiert [100]. Die magnetischen Eigenschaften des ¹⁹F-Kernes ermöglichen – von anderen magnetischen Kernen ungestörte – Rezeptor- und Metabolismusstudien [101]. (Für die angegebenen Daten über Fluorverbindungen siehe [102].)

Eigenschaften von Carboxy- und Nitrogruppe



Relative Bindungskonstanten von Carboxylat-Enzymsubstraten und den Nitronatanaloga

HOOC-CH ₂ -COO ⁻	1	NH ₂ -CH ₂ -COO ⁻	1
HOOC-CH ₂ -NO ₂ ⁻	65000	NH ₂ -CH ₂ -NO ₂ ⁻	1600
HOOC-CH(OH)-COOH	1	HOOC-CH(OH)-COO ⁻	1
HOOC-CH(OH)-COOH	72000	HOOC-CH(OH)-NO ₂ ⁻	900

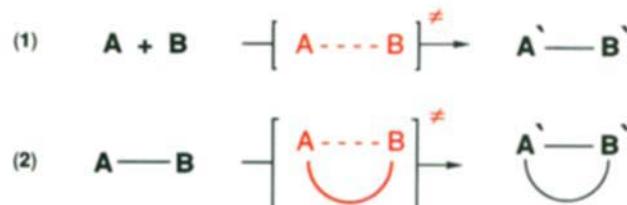
Schema 8. Vergleich der Nitronat- mit der Carboxylatgruppe. Die Nitronatgruppe ahmt in Geometrie, Polarität und Ladung die Carboxylatgruppe nach [103]; trotz der großen Polarität der Nitrogruppe [102] verhalten sich Nitroaliphäten, z. B. bei der Chromatographie auf Silicagel, wie unpolare Verbindungen (NO₂ ist ein schlechter Partner für Wasserstoffbrücken, vgl. F-Derivate in Schema 7); einige präparative Studien des Autors und neuere Übersichten siehe [95, 96, 104, 105]. Daß Nitronatanaloga eine viel größere Enzym-Affinität als Carboxylatsubstrate haben, führt zu einer – offensichtlich sehr erfolgreichen – kompetitiven Hemmung [103].

Sonden, Antimetaboliten, „Übergangszustandsanologa“^[88a] und „Suizid-Substraten oder -Inhibitoren“^[88b] werden häufig fluororganische Verbindungen eingesetzt. Es herrscht ein wahrer Boom auf diesem Gebiet^[89, 90], was zu intensiven Aktivitäten in Hochschulen und Industrie geführt hat; diese werden zweifelsohne zu verbesserten Methoden der Synthese fluororganischer Verbindungen führen^[91, 92], aber auch zu einem tieferen Verständnis der Effekte von Fluor auf die physikalischen Eigenschaften und die oft unerwartete Reaktivität dieser Verbindungsklasse^[91–97]. Einige Aspekte sind in Schema 7 zusammengestellt; man möchte ob der förmlich hektischen Aktivitäten auf diesem Gebiet und der oft unerwarteten Resultate der scheinbar einfachsten Umsetzungen von Fluorderivaten beinahe von „Flustraten“ (≡fluorhaltige Substrate) sprechen.

Noch nicht ganz so entwickelt, aber unter ähnlichen Aspekten untersucht werden Nitro- und Sila-Analoga physiologisch wirksamer Verbindungen, wofür in den Schemata 8 und 9 einige Beispiele gezeigt sind. Vor allem die Sila-Iso-

bindungen) mit ähnlichen Bindungsgeometrien, wie sie für Verbindungen aus der ersten Periode des Periodensystems typisch sind (Verbindungen mit C-H-, C-N-, C-C-, C-O-Bindungen, R₃N, R₂O usw.), aber größeren Bindungslängen (Verbindungen mit Si-H-, Sn-H-, C-P-, C-Si-, C-S-Bindungen, R₃P, R₃As, R₂S, R₂Se usw.) dürfte dasselbe gelten (siehe dazu die Diskussion im folgenden Abschnitt und in den Schemata 10 und 11).

Zu katalysierende Reaktionen



Gesuchtes stabiles Molekül (Haptengruppe)

$A^\neq - B^\neq$ soll dem ÜZ möglichst ähnlich sein

Überführung des Haptens in ein Antigen

Anbringen eines Armes ("Spacer", 6–8 Å lang)

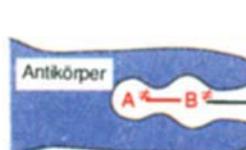


Anbringen eines Proteins (Trägermolekül)

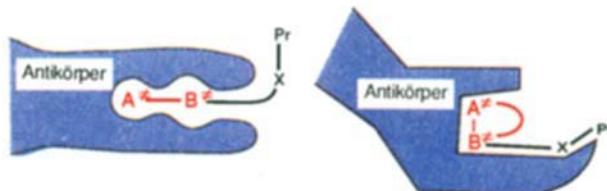


Herstellung von monoklonalen Antikörpern gegen das Antigen

für Reaktion (1)



für Reaktion (2)



Bedingungen für einen als enzymartiger Katalysator wirksamen Antikörper

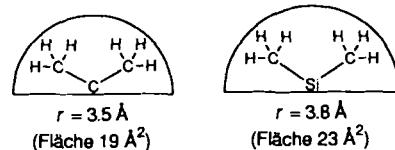
„Aktives Zentrum“ muss Anordnung des Übergangszustands oder das Zwischenprodukt stärker binden als das Edukt oder Produkt

Schema 10. Herstellung von monoklonalen Antikörpern mit „Erkennungsvermögen“ für die Anordnung von Übergangszuständen oder Zwischenprodukten; es gibt noch andere Methoden, nach denen katalytisch aktive Antikörper (Abzyme) hergestellt werden können [114b].

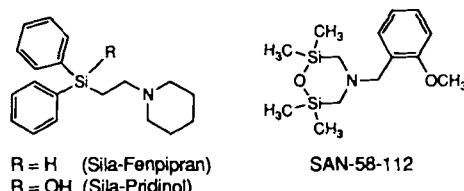
Bindungslänge [Å] CX vs. SiX

C–H 1.09	C–C 1.54	C–O 1.41
Si–H 1.48	Si–C 1.86	Si–O 1.50

van-der-Waals-Radien [Å] C(CH₃)₂ vs. Si(CH₃)₂



Bioisosteres Verhältnis zwischen C/Si-Analoga



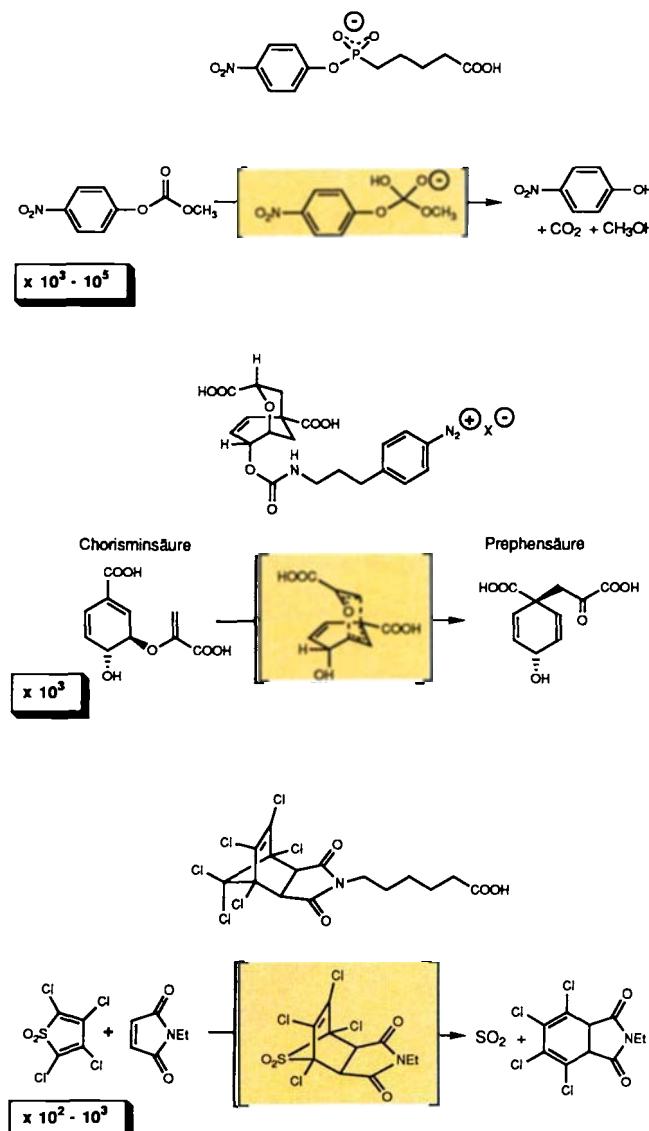
Schema 9. Vergleich von isosteren C- und Si-Verbindungen. Die abgebildeten Si-Isostere von Wirkstoffen [106] zeigen interessante Unterschiede zu den Stammverbindungen; wiederum ist die räumliche Gestalt [102, 107b] der Moleküle durch den Einbau von Si kaum verändert, wohl aber sind es Reaktivität (Metabolisierbarkeit) und elektronische Eigenschaften (Möglichkeit der Bildung hypervalenter Spezies [107], σ -Donorwirkung der Si-C-Bindung [108, 109]). – Deuterierte Derivate werden bisher nicht eingesetzt, obwohl die etwas geringere Größe, z. B. von CD₃ gegenüber CH₃ [110], und kinetische Isotopeneffekte [111] auf die Wechselwirkungen mit Rezeptoren und auf Metabolisierungsgeschwindigkeiten in der medizinischen Zeitskala beachtliche Effekte haben sollten.

sterne von Kohlenstoffverbindungen könnten in Zukunft noch in einem ganz anderen Zusammenhang für die Synthese wichtig werden: Sie haben, bei sonst gleicher Geometrie, eine etwas größere van-der-Waals-Ausdehnung als die C-Derivate und könnten in gewissen Fällen als Übergangszustandsanaloge für die Herstellung von katalytischen Antikörpern dienen, welche dann die zur entsprechenden Kohlenstoffverbindung führende Reaktion beschleunigen; für andere Heteroatom-Derivate („elementorganische“ Ver-

2.3. Antikörper als Katalysatoren für die Synthese – von Abzymen bis Diels-Alder-Asen

Ziel der im vorigen Abschnitt besprochenen Molekülden waren die aktiven Zentren von Enzymen und Rezeptoren. Vor vier Jahren haben zwei Gruppen^[112, 113] in den USA gezeigt, daß der Chemiker sich mit Hilfe des Immunsystems^[179] selektive Katalysatoren mit Antikörperstruktur (Immunglobuline, Protein-Riesenmoleküle von ca. 150 000

Dalton) herstellen kann, die man **Abzyme** (*antibody-enzyme*)^[112] nennt. Dies erfordert mehr als alles andere Intuition und Wissen des Chemikers. Bei einer Variante geht man dabei etwa^[114] folgendermaßen vor (Schema 10, 11): Man



Schema 11. Drei Beispiele für abzymkatalysierte Reaktionen. Die beobachteten Beschleunigungen bei der Esterhydrolyse [114b, 115] und bei der Umlagerung von Chorismin- in Prephensäure [116] sind noch deutlich geringer als die durch die natürlichen Enzyme (Esterasen bzw. Chorismat-Mutase [117]) bewirkten. Bei der Diels-Alder-Reaktion [118] muß der gegen das Hapten gezählte und vervielfältigte monoklonale Antikörper mit $\text{CH}_3\text{O}/\text{NaCNBH}_3$ methyliert werden, damit er nicht mit dem Tetrachlorthiophendioxid reagiert (vgl. Suizid-Substrat). In den drei Beispielen ist jeweils oben das Hapten mit Arm gezeigt und darunter die katalysierte Reaktion mit Übergangszustand oder Zwischenprodukt und Angabe der erreichten Beschleunigung.

stellt ein Molekül her, dessen Gestalt dem Übergangszustand oder einer kurzlebigen Zwischenstufe der zu katalysierenden Reaktion möglichst ähnlich ist. Dieses wird als Hapten mit einem Trägermolekül (z. B. einem Protein) verknüpft, so daß ein immunogen wirksames Gebilde (Antigen) entsteht. Man bringt dieses Antigen in den Blutkreislauf eines Säugetieres^[119], welches in einer Immunreaktion Antikörper dagegen produziert. Diese Antikörper werden isoliert

und sortiert. Diejenigen mit der höchsten Affinität werden anschließend monoklonal vermehrt^[120]. Die katalytische Wirksamkeit zur Beschleunigung der gewünschten Reaktion wird dann getestet. Auf diese Weise hat man Abzyme erhalten^[114], welche z. B. Ester-^[115, 121], Amid-^[114b] und Peptid-Bindungen^[122] spalten, Lactonisierungen bewirken^[123], ja sogar Claisen-Umlagerungen^[116], Diels-Alder-Reaktionen (Katalyse durch Diels-Alder-ase)^[118] und Redoxreaktionen^[124] um Faktoren bis 10^5 beschleunigen. Selbstverständlich sind die Reaktionen – wo angebracht – enantioselektiv.

Es ist nicht zu erwarten, daß der Synthetiker sich zur Durchführung des nächsten Schrittes einer Vielstufensynthese im Labormaßstab für ein beliebiges Zwischenprodukt mal schnell ein Abzym macht. Der Industriechemiker, der größere Mengen Feinchemikalien oder Pharmaka zu produzieren hat, wird jedoch den Aufwand nicht scheuen, sich so einen maßgeschneiderten Katalysator herzustellen, ja sich vielleicht sogar für eine Reaktionskaskade ein Multi-Abzym-System zu erarbeiten, in welchem – mit einem irreversiblen letzten Schritt – mehrere, von verschiedenen Abzymen katalysierte Reaktionen nacheinander ablaufen. Wie andere enzymatische Transformationen^[125] werden solche Umsetzungen nicht nur in wäßrigen Medien möglich sein, und wie z. B. bei den durch Lipasen und Esterasen^[126] katalysierten Reaktionen wird man auch hier Katalysatoren finden, die für einen bestimmten Reaktionstyp relativ substratunabhängig einsetzbar sein werden (siehe auch Abschnitt 7.2.1).

Außer den erwähnten praktischen Aspekten für den organischen Synthetiker wird diese neue Entwicklung auch unser Wissen über intermolekulare Wechselwirkungen vertiefen: Man hat in einigen Fällen^[114b] schon Strukturuntersuchungen über die katalytischen Antikörper und ihre Komplexe mit Übergangszustandsanalogen durchgeführt und die Wechselwirkungen identifiziert, welche die Affinität zu den Haptene verursachen. Derartige Studien dürften in Zukunft erfolgreich mit der Methode der Punktmutation in der Proteinforschung („site-specific protein modification“) konkurrieren, weil eine ungleich größere Vielfalt von Substraten („die ganze Organische Chemie“) eingesetzt werden kann. Dieses Potential wird vielleicht in absehbarer Zeit durch den vor kurzem gelungenen, biosynthetischen spezifischen Einbau von nicht-proteinogenen Aminosäuren in Proteine noch verstärkt^[127–131].

3. Analytik, Computer und Theorie – keine Sprünge ohne Hilfe

– *citius, altius, fortius*
Motto der Olympischen Spiele von
Pierre de Coubertin

Sprunghafte Fortschritte in der Organischen Chemie sind eng mit neuen Methoden der – im weitesten Sinne definierten – Analytischen Chemie verknüpft. Schnelligkeit, Empfindlichkeit und Genauigkeit der Methode, mit der eine Reaktion verfolgt, das Ergebnis einer Reaktion festgelegt, die Zusammensetzung eines Gemisches oder die Struktur eines komplexen Moleküls bis hinauf zu einem Antikörper, der DNA oder einem durch nichtkovalente Kräfte zusammenge-

haltenen Übermolekül bestimmt werden kann, legt die Geschwindigkeit des Fortschritts fest. Es wäre nicht gerecht, würde man dies hier nicht zumindest erwähnen. Allerdings ist es nicht möglich, mehr zu tun als das, was man bei einem zwanglosen Fest „name dropping“ nennt, hier mit einigen einschlägigen Zitaten und eindrucksvollen Bildern belegt.

3.1. Chromatographie, NMR- und Massenspektroskopie

In den letzten 35 Jahren konnte man Zeuge der Einführung neuer bahnbrechender analytischer Verfahren werden, die man in drei Kategorien einteilen kann: Chromatographie, Spektroskopie und sonstige Methoden. Die Dünnsschicht- und Gaschromatographie^[132] kamen zuerst, dann die HPLC-Technik, schließlich die chiralen stationären Phasen für die Bestimmung des Enantiomerenverhältnis-

ses^[133, 134] (Abb. 1). Ganz neu die HPCE- („high performance capillary electrophoresis“)^[138] und die FFF-Methode^[139] („field flow fractionation“, vom Prinzip her eigentlich gar keine Chromatographie). Es ist die Rede von den *neochromatographischen* Techniken^[139, 140].

Am Anfang der oben angegebenen Periode wurde die NMR-Spektroskopie eingeführt, deren Siegeszug in der Chemie noch nicht zu Ende ist. Aus den kleinen Geräten mit Permanentmagnet, die nur für ¹H-Messungen dienten, wurden die Hochfeld-Maschinen mit Magnetschläufen aus supraleitendem Material. Die Pulstechnik und die Fourier-Transform-Analyse wurden in die Multikerngeräte eingebaut. 2D-^[141] und 3D-Spektroskopie^[142] (Abb. 2) sowie die Messung dynamischer Prozesse mit raffinierten Pulsfrequenzen^[144] wurden möglich. Aber auch Zusatzapparaturen für automatische Probeneingabe und zur Messung schneller Prozesse bei tiefer Temperatur wurden erfunden [RI-NMR-Methode („rapid injection“), Abb. 3]^[145, 147]. Chirale Ver-

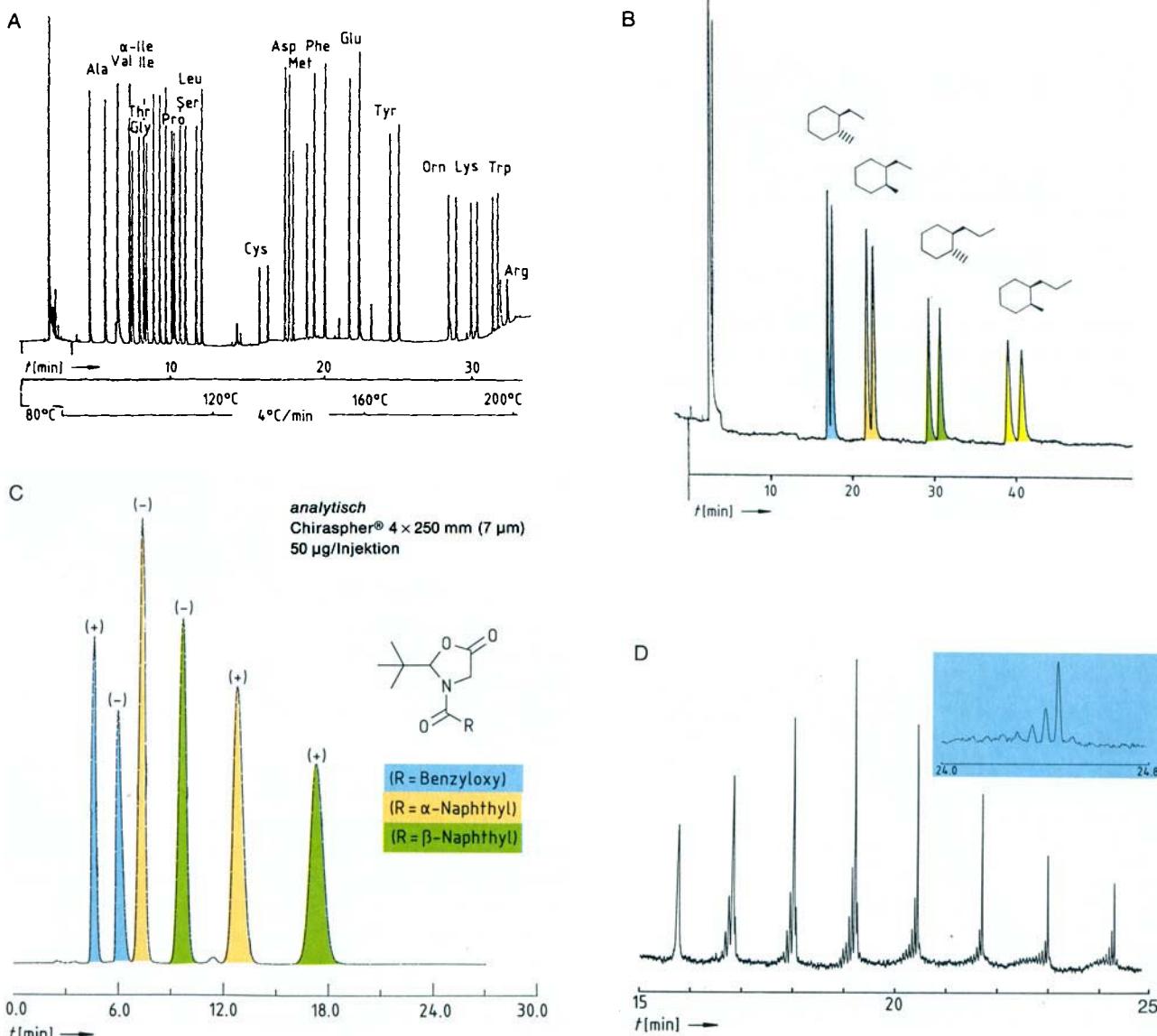


Abb. 1. Einige Beispiele für Trennungen mit modernen Analyseverfahren. A) Gaschromatogramm einer Mischung sämtlicher proteinogener Aminosäuren (racemische Gemische, als *N*-Pentafluorpropionyl-isopropylester). Chirasil*-L-Val-Säule mit 5% Kóvats-Phase [135]. B) Gaschromatogramm einer Mischung der racemischen Gemische von *cis*- und *trans*-1-Ethyl-2-methyl- und *cis*- und *trans*-1-Methyl-2-propyl-cyclohexan; Cyclodextrin-Säule [136]. C) HPLC-Trennung einer Mischung dreier racemischer Oxazolidinone für die Aminosäuresynthese, Chiraspher*-Säule [137]. D) HPCE-Trennung einer Poly-desoxy-thymidylsäure-Mischung mit Vergrößerung des Bereiches um 160 Nucleotideinheiten, Polyacrylamid-Gel, 3×10^7 Böden [138].

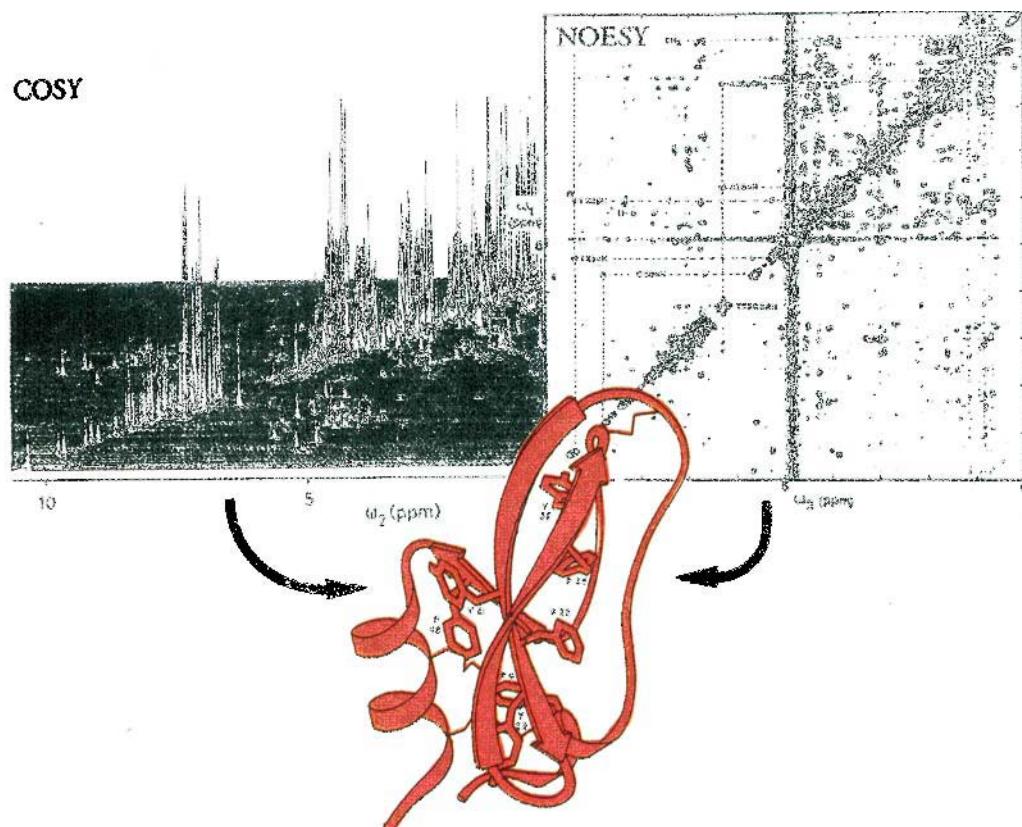


Abb. 2. 2D-NMR-Spektrum des basischen Trypsin-Inhibitors aus dem Pankreas [143]. Die Kombination von Röntgenstrukturanalyse, NMR-Spektroskopie und Modellierung bzw. Dynamikberechnung der Proteine mit Hilfe des Computers führt zu detaillierten Aussagen über Struktur und enzymatische Wirkung (siehe Abschnitt 3.3 und Abb. 8).

schiebungsreagentien ermöglichen die direkte NMR-spektroskopische Bestimmung der Enantiomerenreinheit^[134]. Die einfache Differenz-Kern-Overhauser-Effekt-Messung

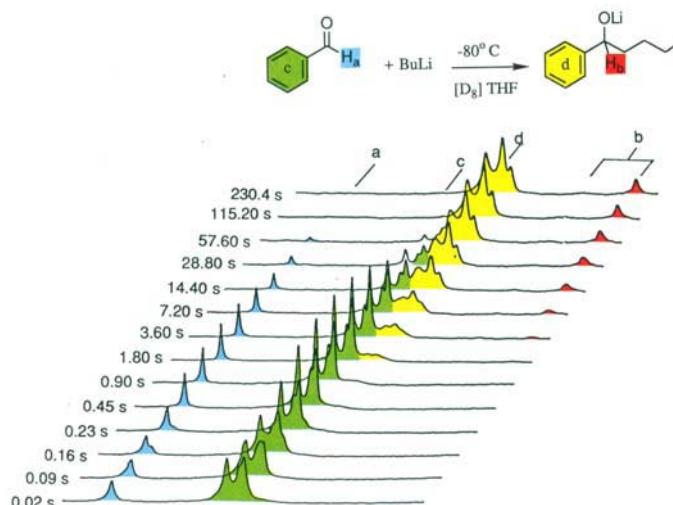


Abb. 3. Rapid-Injection-¹H-NMR-Messung (RI-NMR) [145] während der Reaktion von Butyllithium mit Benzaldehyd bei -80°C in Perdeuterio-tetrahydrofuran. Im 5-mm-Röhrchen (Rotationsfrequenz 10 Hz) wurde eine Benzaldehydlösung (2.3 mg in 250 μL $[\text{D}_6]\text{THF}$) vorgelegt und Butyllithium eingespritzt (15 μL , 2 M in Hexan). Nach den angegebenen Zeitintervallen wurde gepulst und Fourier-transformiert (Bruker, WH-360-Gerät) [146]. Weitere Anwendungen dieser Methode betreffen Untersuchungen von Reaktionen Li- und Mg-organischer Verbindungen [147, 148] sowie den Nachweis kurzlebiger Kationen [149].

liefert als Routinemethode Informationen über die Konfiguration einer Verbindung, die früher oft nur „naßchemisch“, d. h. durch chemische Korrelation, bestimmt werden konnte. Es ist abzusehen, daß man bei der NMR-Vermessung von Proteinen aus über 100 Aminosäuren eine Strukturauflösung von der Länge einer CC-Bindung (1.5 Å) erreichen wird; Wetten sind bekannt geworden, bei denen NMR-Spektroskopiker und Kristallstruktur-Analytiker Proteinstrukturen mit vergleichbarer Genauigkeit unabhängig bestimmen wollten. Die wesentlichen Unterschiede sind, daß die NMR-Methode die Struktur in Lösung liefert und man dynamische Prozesse messen kann^[141–152]. Die Festkörper-NMR-Spektroskopie ist dabei, eine Routinemethode zu werden^[153].

Ähnlich wichtige Entwicklungen wie die NMR-Spektroskopie hat die Methodik der Massenspektroskopie erfahren: Die FAB-Ionisation hat es erst ermöglicht, immer größere Moleküle zu studieren und nachzuweisen. Neue Ionisationstechniken^[154] wurden eingeführt und werden zur Zeit getestet (Abb. 4).

Die GC/MS-, die HPLC/MS- und die HPCE/MS-Kopplung erlauben es, die kompliziertesten Gemische auch hochmolekularer Verbindungen zu analysieren – für die Chemie ein großer Fortschritt, aber auch Anlaß zum Mißbrauch durch diejenigen, welche die heute noch gültige Paracelsus-sche Definition dessen, was ein Gift ist^[158], mißachten. Mit der Untersuchung immer komplizierterer Systeme durch den organischen Synthetiker sind aber auch die Zeiten vorbei, als man „durch einen Blick“ auf IR-, NMR- und Massenspek-

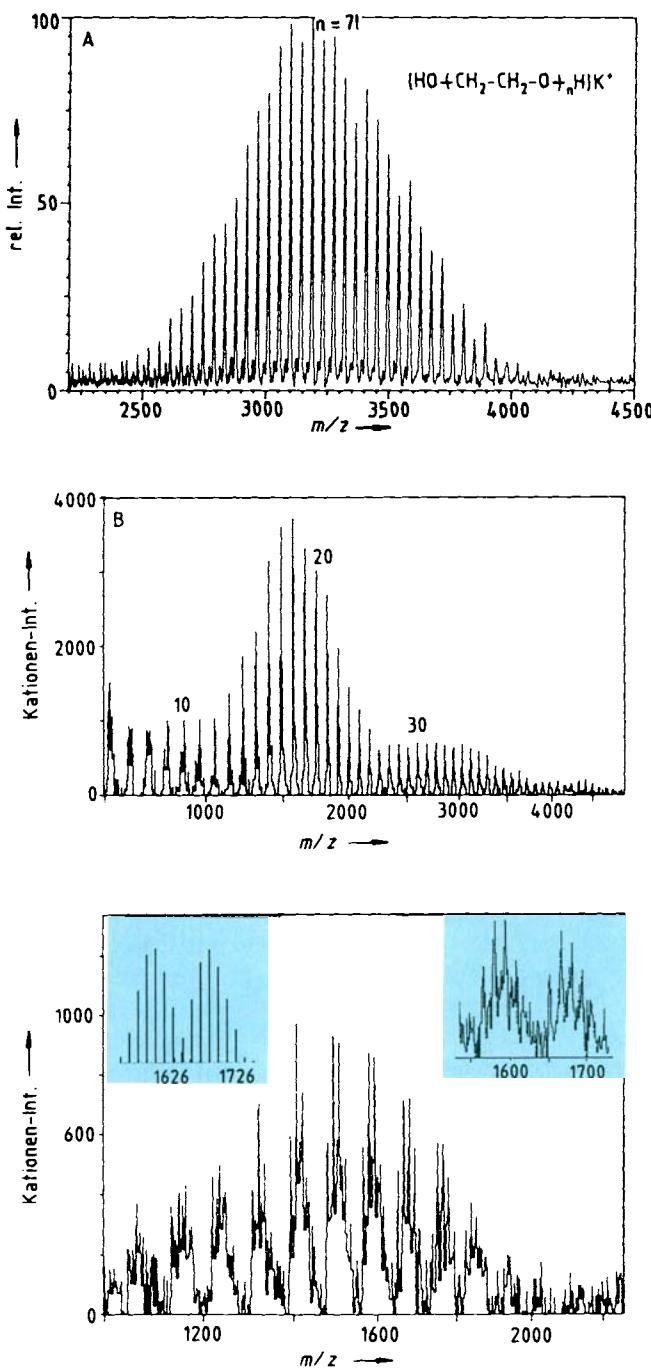


Abb. 4. Bestimmung der Molekulargewichtsverteilung in Polymeren durch Massenspektroskopie. A) Laser-Desorptions-Fourier-Transform-Massenspektrometrie (LD-FTMS) einer Polyethyleneglycol-Probe (mittleres Molekulargewicht 3550 Dalton) [155]. Plasmadesorptions-Massenspektren (PDMS) B) von Poly(R)-3-hydroxybuttersäureester [PHB, mittleres Molekulargewicht 2740 Dalton (osmometrisch)] und C) von einem Copolymer aus 78% PHB und 22% Poly(R)-3-hydroxyvaleriansäureester [BIOPOL*]. Die Einblendungen zeigen gefundene und für statistische Verteilung von HB und HV berechnete Intensitäten [156]. Durch eine spezielle Laserdesorptionsmassenspektroskopie-Methode wurde vor kurzem das Molekülion des Proteins Rinderalbumin (67 000 Dalton) detektiert [157]. Durch Kapillarzonen-Elektrophorese-Ionen-spray-MS-Kopplung gelingt es, die „zigzag“ geladenen Molekülionen von Proteinen mit Molekulargewichten bis 150 000 Dalton nachzuweisen [154c].

trum die Struktur einer isolierten Verbindung ablesen konnte. Man muß heute und wird in Zukunft immer mehr die Zusammenarbeit mit dem Spezialisten suchen. Die Methodiken der Strukturaufklärung sind so vielfältig, daß auf vielen Gebieten ein phantasievoller Chemiker, der viele Reaktio-

nen probiert, sich nicht mehr hauptsächlich mit der Analyse dessen, was er hergestellt hat, beschäftigen möchte. Ein „Superspektroskopiker“ ist jedoch steril, wenn er nicht Kontakt und Zusammenarbeit mit denjenigen hat, die wichtige Probleme erkennen und bearbeiten oder Spezies mit neuartigen Strukturen isolieren^[159].

3.2. Röntgenstrukturanalyse – auch zum Abtasten der Reaktivität

Der Unterschied zwischen dem Chemiker und dem Kristallographen kann mit zwei Leuten verglichen werden, die herausfinden wollen, welches Möbel in einem dunklen Zimmer steht; der eine tastet sich durch das Dunkel, der andere bleibt an der Tür stehen und knipst das Licht an!
frei nach J. D. Dunitz (1977)

Von den sonstigen Methoden ist an erster Stelle die Röntgenstrukturanalyse zu nennen^[160]. Man wird als organischer Synthetiker nicht mehr konkurrenzfähig sein, wenn man nicht Zugang zu dieser Methode hat. Kristallographen bekommen Tränen in die Augen bei der Aussage eines Synthetikers, daß die Röntgenstrukturanalyse auf dem Weg ist, eine Art Spektroskopie zu werden. Es werden in der Tat Geräte entwickelt, die mit stärkeren Röntgenröhren arbeiten, bei denen die Sammlung der Reflexe durch schneller arbeitende Mechanik beschleunigt wird, und immer leistungsfähigere Rechner und bessere Programme^[161] zur Lösung der Struktur kommen zum Einsatz. Dadurch kann eine Routinestrukturanalyse so schnell durchgeführt werden wie vor nicht allzu langer Zeit eine NMR-spektroskopische Strukturbestimmung eines Moleküls mittlerer Komplexität. Für die ganz großen Strukturen wird wohl die Verwendung eines Synchrotrons als Quelle der kurzwelligen Strahlung zum Stand der Technik werden, verbunden mit dem Einsatz von nicht-monochromatischer Strahlung (ursprüngliche Laue-Methode, Abb. 5)^[162–164]. Die Züchtung geeigneter Einkristalle, also die *urchemische* Beschäftigung, Verbindungen in reiner Form zu präparieren, wird wieder Einzug in die Laboratorien halten. Wer sich geschickt und hingebungsvoll mit einer Substanz beschäftigt, wird die größere Chance haben. Dies gilt gleichermaßen für kleine wie für große Strukturen^[165, 166], für stabile wie für extrem luftempfindliche^[167a] und für schon weit unterhalb Raumtemperatur^[168] zerfallende^[167b], das Solvatlösungsmitel verlierende^[169], schmelzende^[170] oder plastisch-kristallin werden-de^[171] Substanzen.

Es zeigt sich, daß für den Synthetiker nicht nur die Strukturbestimmung isolierter Produkte durch Röntgenbeugung immer wichtiger wird, sondern daß er aus den Strukturen von reaktiven Zwischenstufen auch etwas über Reaktivität lernen kann. So hat man viele Eigenheiten und Unwägbarkeiten in der Chemie der polaren Organometallverbindungen verstehen und sogar umgehen können, nachdem man ihre Kristallstrukturen „gesehen“ hatte^[167, 171–174]; vier neuere Beispiele sind in Abbildung 6 gezeigt. Auch in anderen Fällen hat man Kristallstrukturdaten mit der Reaktivität von Verbindungen (Struktur-Reaktivitäts-Korrelationsprin-

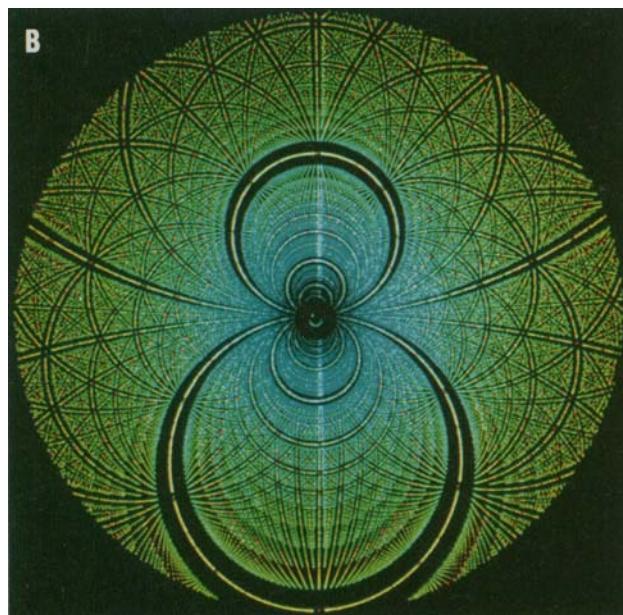
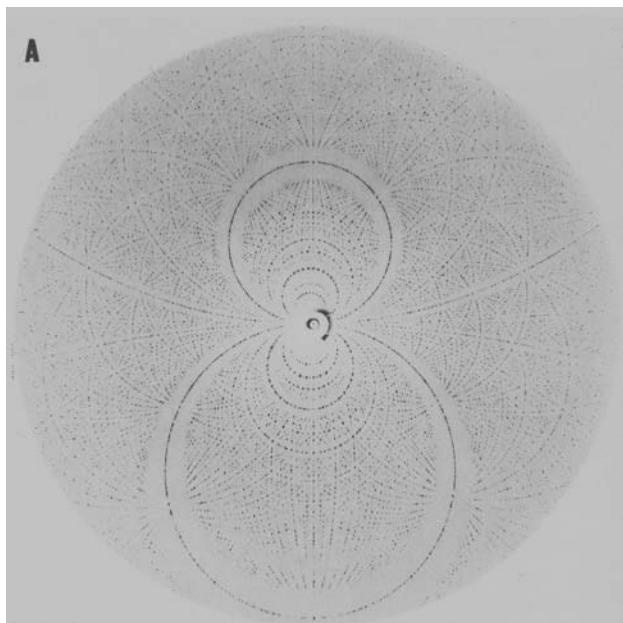


Abb. 5. Laue-Beugungsmuster von Glycogenphosphorylase B. Durch die Verwendung von nicht-monochromatischer Synchrotronstrahlung von hoher Intensität erhält man im Zeitraum von Minuten den Datensatz selbst für ein großes Protein- oder Nukleinsäuremolekül oder für ein ganzes kristallin vorliegendes Virus [162, 163]. Durch die Verwendung der polychromatischen Strahlung erfüllt eine große Zahl von Schichtebenen die Reflexionsbedingung, so daß man z. B. durch einen einzigen 100 ms langen „Schuß“ 150 000 Reflexe messen kann. Durch Verwendung einer Videokamera zur Aufzeichnung der Reflexe von einem rotierenden Kristall kann man die Reflexe mehrerer Pulse in schneller Reihenfolge nacheinander registrieren. Die Methode ist natürlich auch auf Kristalle kleiner Moleküle oder auch typischer anorganischer Festkörper anwendbar. Die Qualität der verwendeten Kristalle muß für diese Art der Strukturanalyse höher sein als bei Verwendung monochromatischer Strahlung. *J. Hajdu* [164] träumt davon, mit 10–40 ps Pulsdauern und einigen ns Pulstabständen und Intensitäten, wie sie mit einem Höchstenergie-Synchrotron erreichbar sind, Reaktionen innerhalb von Kristallen im ps-Zeitbereich zu verfolgen; die noch zu lösenden Probleme sind enorm (Computerprogramme zur Lösung der Strukturen, Strahlungsschäden etc.). – A) Laue-Aufnahme von Glycogenphosphorylase B (Raumgruppe $P4_32_12$, $a = b = 128.8$, $c = 116.2$ Å), aufgenommen auf der Station 9.7 der Synchrotronstrahlungsquelle in Daresbury. Der Kristall wurde um 33.75° gedreht, ausgehend von der Position mit a^* antiparallel zum Strahl und c^* in Richtung der Achse einer Einkreiskamera. Wellenlängenbereich: 0.20 bis 2.10 Å, Kristall-Film-Abstand: 133.8 mm, Filmradius: 59 mm, Belichtungsdauer: 1 Sekunde, vorhergesagte Gesamtzahl der Reflexe: 49 750. – B) Computer-simulierte Laue-Muster von Glycogenphosphorylase B mit gleichen Parametern wie oben bei einer Auflösung von 2.4 Å. Darstellung der Reflexe nach Wellenlängen: Blau entspricht 0.20 Å, Rot 2.10 Å. Sonstige Wellenlängen entsprechend dem sichtbaren Spektrum (Computerprogramm von *I. J. Clifton*, Laboratory of Molecular Biophysics, Oxford University), Gesamtzahl der Reflexe: 49 750.

zip^[179–181]) oder mit Kraftkonstanten^[182] korreliert; in Abbildung 7 sind drei Beispiele wiedergegeben, in denen die Pyramidalisierung trigonaler Kohlenstoffatome in Kristallstrukturen mit deren Reaktivität in Lösung in Verbindung gebracht wird. Es ist zu hoffen, daß in der Zukunft mehr derartige, nicht als Routineuntersuchungen zu bezeichnende Strukturbestimmungen durchgeführt werden, und es ist sicher, daß die Resultate uns Synthetikern auch weiterhin „die Augen öffnen“ werden. Die kristallographische Datenbank in Cambridge (CSD)^[189] ist aber schon jetzt voller uninterpretierter Informationen, nach denen der Eingeweihte nur zu greifen braucht!

Welche weiteren Methoden für den Synthetiker wichtige Informationen liefern werden^[190], ist nicht gewiß – wir nehmen staunend wahr, daß man durch die Tunnelelektronen-Mikroskopie^[191] Oberflächen mit einer Auflösung abtasten kann, die es erlaubt, Pyrrol- oder Benzolringe, ja einzelne Xenon-Atome zu „sehen“^[192a] oder ein Stück DNA-Doppelstrang als einen molekularen Zopf^[192b] zu erkennen.

3.3. Quantenmechanik und Kraftfeld, immer größere Gebilde immer zuverlässiger – ein Beitrag des Mikrochips zur Chemie

An allen oben erwähnten, gewaltigen Fortschritten in der instrumentellen Analyse hat die elektronische Datenverarbeitung einen wesentlichen Anteil^[193] – ein Beitrag der Mikroelektronik zur Chemie. Dies gilt ganz besonders auch auf den folgenden für den Synthetiker wichtigen Gebieten: Literaturrecherchen, Reaktionsdateien, retrosynthetische Analysen, Strukturdatenbanken, Modellieren der Struktur und Dynamik von Molekülen und von Übergangszustandsgeometrien, ab-initio-Berechnungen. Die Computertechnologie und die Möglichkeiten der weltweiten Datenübertragung haben das tägliche Leben des Synthetikers in den letzten Jahren verändert, und die Bedeutung dieser Hilfsmittel wird zweifellos weiter wachsen. In Tabelle 1 sind vor allem die in unserem

Tabelle 1. Für den Synthetiker nützliche EDV-Informationsquellen und -Hilfsmittel [194]. Im Organisch-chemischen Laboratorium der ETH Zürich stehen zur Zeit fast alle der im folgenden angegebenen Programme und Datenbanken zur Verfügung (um voll wirksam zu werden, müssen die meisten dieser Programme direkt im Labor zugänglich sein).

Zeichnen Literatursuche	ChemDraw [195] Chemical-Abstracts-Datenbanken Substruktursuche [196]
Retrosynthese [17b] und Reaktivität	CAMEO (Computer-Assisted Mechanistic Evaluation of Organic Reactions) [197] CASP (Computer Assisted Synthesis Planning) [198] CHIRON ("Chiral Synthesis") [199] LHASA (Logic and Heuristics Applied to Syntheses Analysis) [17b, 200]
Reaktionen [201]	ORAC (Organic Reaction Access by Computer) [202] REACCS (Reaction Access System) [203] SYNLIB (Synthetic Library) [204]
Strukturen	CSD (Cambridge Structural Data Base "Cambridge File") [189]
Modellieren	MacMoMo [205] Chem 3 D Plus [206] Macro Model [207] (MM2 [208]) [209]
ab-initio- Rechnungen [210]	Monster-Gauss [211] CADPAC [212] GAMESS [213] MOPAC [214]

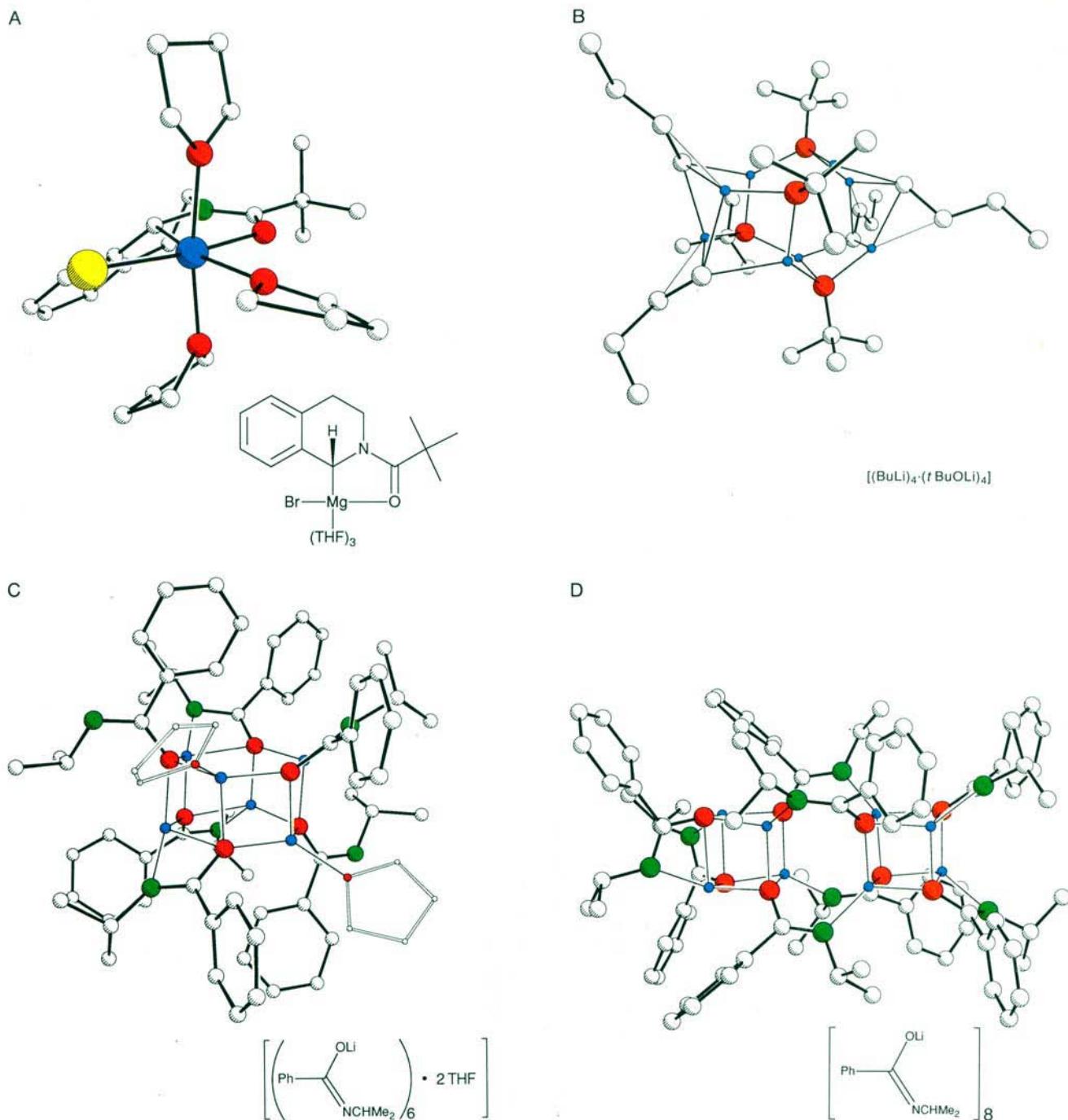


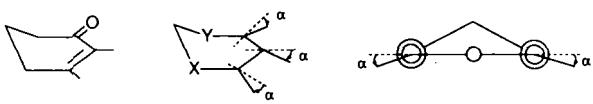
Abb. 6. Vier Strukturen polarer metallorganischer Verbindungen von präparativer Bedeutung. A) Ein in 1-Stellung metalliertes Tetrahydroisoquinolinderivat; das Mg-Derivat, dessen Kristallstruktur hier gezeigt ist [174], addiert sich – im Gegensatz zum Li-Analogon – hoch diastereoselektiv an Aldehyde [175]; aus den Strukturdaten (Mg oktaedrisch, Li tetraedrisch; eines der THF-Solvatmoleküle hat einen größeren Abstand zum Metall als die anderen beiden) wurde ein mechanistisches Modell abgeleitet. B) Kristallstruktur [176] eines octameroiden Komplexes der Zusammensetzung $[(BuLi)_4 \cdot (tBuOLi)_4]$. Komplexe Basen aus Butyllithium und Kalium-*tert* butylalkoholat (Lochmann-Schlosser-Basen [177]) erweisen sich als viel effizientere Deprotonierungsmittel als die Komponenten; es wurde die Vermutung geäußert, daß das „Eigenleben“ derartiger zusammengesetzter Basen durch deren komplexe Struktur verursacht wird. C) und D) Hexamer bzw. Octamer aus lithiertem Benzoesäure-isopropylamid [178]; das Vorliegen derartiger komplexer Strukturen könnte für die überraschend selektiven Reaktionen polyliithierter Oligopeptide [172] maßgeblich sein.

Laboratorium verfügbaren Programme zusammengestellt; die meisten können über Macintosh-Apple-PC-Geräte, die als Ein- und Ausgabeeinheiten des ETH-Rechenzentrums dienen, in jedem einzelnen Labor und Büro Tag und Nacht benutzt werden.

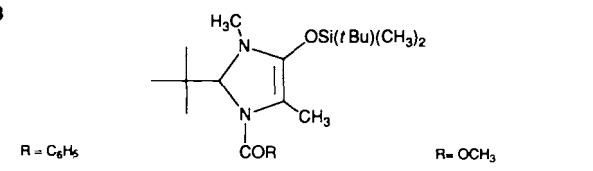
Die Berechnungen von Produkt- und Übergangszustandsgeometrien werden mit immer aufwendigeren Programmen auf immer größere Moleküle und Übermoleküle anwendbar.

Die Zuverlässigkeit der Ergebnisse – gemessen an experimentell bestimmten Strukturparametern (Spektroskopie, Beugungsmethoden) – erzeugt das Vertrauen, auch des Laien, in berechnete Anordnungen, die nicht, oder noch nicht experimentell zugänglich sind (siehe die Beispiele in Schema 12). Praktisch alle Grundreaktionen der Organischen Synthese^[218], z. B. die nucleophile Addition an Carbonylgruppen^[219], die Michael-Addition^[220], die Aldolad-

A



B



C

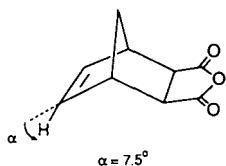


Abb. 7. Pyramidalisierung und Reaktivität trigonaler Zentren. A) Cyclohexenone und ähnliche Derivate mit fünf Atomen annähernd in einer Ebene und einem sechsten außerhalb dieser Ebene (Sofa-Konformation) weisen häufig im kristallinen Zustand eine Pyramidalisierung der trigonalen Zentren in dieselbe Richtung auf, von der sie auch in solchen Reaktionen angegriffen werden, bei denen aus den trigonalen Zentren tetragonale Zentren werden [183]. B) Kristallstrukturen von Silylenolethern von Imidazolidinonen mit $R = C_6H_5$, oder OCH_3 ; das trigonale, methylsubstituierte C-Atom ist 7.8 bzw. 11.8° ($\Delta = 0.07$ bzw. 0.11 \AA) aus der Fünfringe-Ebene versetzt; die Pyramidalisierung weist in dieselbe Richtung, von der aus sowohl die Si-Enolether als auch die zugehörigen Li-Enolate mit Elektrophilen reagieren [184] (siehe auch Schema 12). C) Die durch Neutronenbeugung bestimmte Kristallstruktur eines Norbornen-derivates zeigt eine Pyramidalisierung der trigonalen Kohlenstoffatome an der CC-Doppelbindung in die *exo*-Richtung [185] (vgl. den Vorschlag aus dem Jahre 1967, wonach die unerwartet hohe *exo*-Selektivität bei Reaktionen von Norbornenen auf Torsionseffekte [186, 187] zurückzuführen sei, sowie *Huisgens* „Faktor X“ [188]).

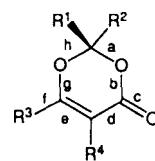
dition^[221], 1,3-dipolare Cycloadditionen^[222], die Diels-Alder-Reaktion^[223], die Hydroborierung^[224] sowie Additionen an Doppelbindungen mit stereogenen Zentren in Allylposition^[219, 220 – 224] sind mehr oder weniger aufwendigen Berechnungen mit Kraftfeldern und/oder ab-initio-Methoden unterworfen worden. „Die Theoretische Chemie ist auf dem Weg zu einer Theorie der Chemie“^[225], und das nicht nur für ganz einfache Systeme, oder die Reaktanten allein, sondern auch unter Einbeziehung des Lösungsmittels (beim Modellieren^[226], bei Proteinen und Nucleinsäuren^[227], Abb. 8).

4. Versuchsführung, Verfahren, Reaktionstypen und Techniken – nicht nur eine Frage der Ansatzgröße

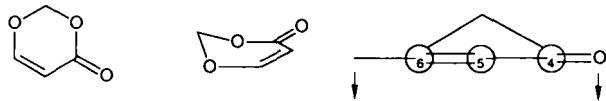
Not macht erfängerisch!

Viele Techniken der Durchführung von Reaktionen und von Reinigungsschritten, die heute als speziell oder als nicht

A

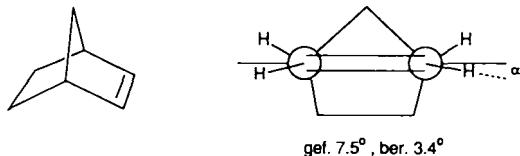


Bindung	a	b	c	d	
Mittelwert	1.430	1.371	1.202	1.443	
Rechnung	1.422	1.383	1.195	1.467	
Bindung	e	f	g	h	
Mittelwert	1.336	1.487	1.359	1.427	
Rechnung	1.322		1.366	1.436	
Winkel	ab	bc	bd	cd	de
Mittelwert	116.2	118.1	114.5	127.2	121.3
Rechnung	118.6	120.0	113.8	126.2	120.5
Winkel	eg	ef	fg	gh	ah
Mittelwert	119.9	127.8	112.3	114.4	110.0
Rechnung	122.9	124.5	112.6	114.5	111.5



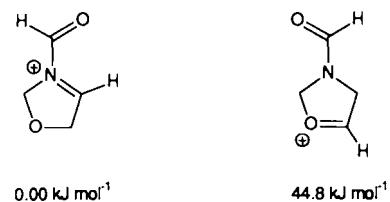
gefundene und berechnete Auslenkung der Substituenten in die angezeigte Richtung: 0.2 – 4°

B



gef. 7.5° , ber. 3.4°

C



Schema 12. Vergleich einiger durch Kristallstrukturanalyse und ab-initio-Rechnungen erhalten Strukturen. A) Gefundene und berechnete (3-21G) Pyramidalisierung der trigonalen C-Atome von Dioxinonen (vgl. Abb. 7); Bindungslängen in \AA , Winkel in Grad [183]; die berechneten Werte gelten für das unsubstituierte Dioxinon ($R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$). B) Pyramidalisierung an den trigonalen Zentren von Norbornen; Vergleich des gefundenen (Abb. 7) [185] mit dem – viele Jahre vorher – berechneten (STO-3G) Wert [215]. C) Das laut Experiment stabilere Acylium-Ion gewinnt auch im ab-initio-Vergleich (3-21G) gegenüber dem Oxonium-Ion [216]. Die vielleicht aufwendigsten bisher publizierten Berechnungen (MP3/6-311 + + G**/6-31G*) stammen von *Wiberg* [217]; die Ergebnisse bringen unsere qualitativen Modelle für Resonanzstabilisierung ins Wanken.

für größere Maßstäbe geeignet gelten, werden vermutlich in Zukunft Eingang auch in die industrielle Herstellung organischer Verbindungen finden. Damit werden auch die zugehörigen Synthesemethoden größere Bedeutung gewinnen. Ge-

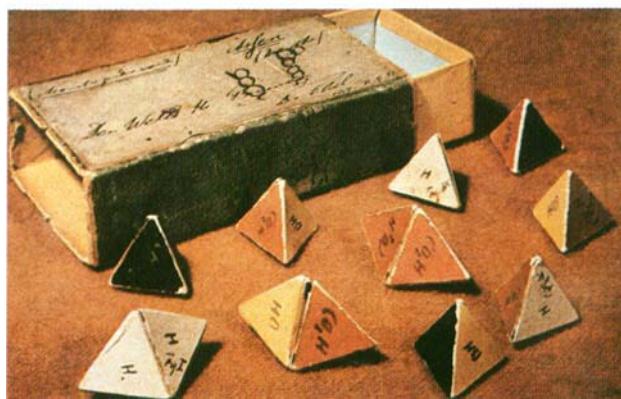
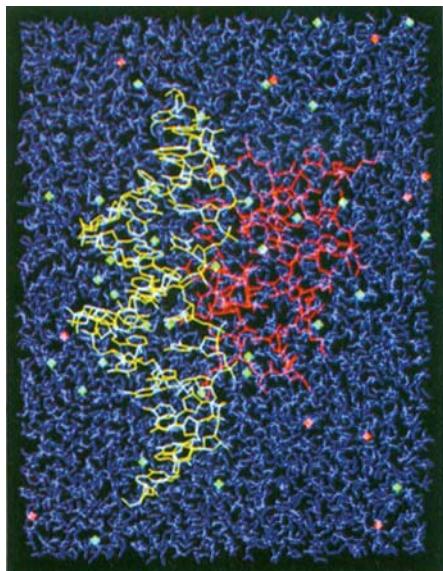


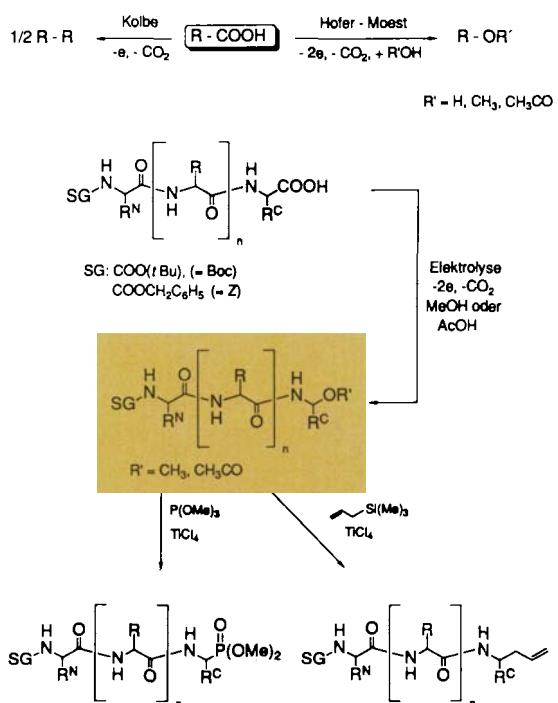
Abb. 8. Vergleich des Modellierens in der Chemie von den Anfängen bis heute. A) Berechnung von *van Gunsteren et al.* (Komplex aus einer DNA mit 14 Basenpaaren und dem lac-Repressor-Protein aus *Escherichia coli* in Gegenwart von 34 Na^+ -Ionen, 10 Cl^- -Ionen und 3906 H_2O -Molekülen unter Verwendung von NMR-Daten) [227]. B) „Match box“-Modelle von *van 't Hoff* (aus dem Chemie-Museum im Maison de la Chimie der Französischen Chemischen Gesellschaft in Paris).

wisse Reaktionen werden aber auch aus der industriellen Praxis verschwinden, weil sie mit nicht vertretbaren Risiken oder entsprechendem Aufwand verbunden sind, z. B. Umsetzungen in Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPT), das mutagene Eigenschaften hat^[228]. Wenn von industrieller Praxis die Rede ist, dann meine ich die – meist mehrstufige – Synthese von Fein- und Feinstchemikalien, z. B. für den Pharma-, Riechstoff-, Vitamin-, Agro- und Spezialitätenbereich, nicht die Herstellung von petrochemischen Produkten, von Lösungsmitteln oder von Vorläufern für Kunststoffe. Heute sind zahlreiche Methoden, die vor nicht allzu langer Zeit als exotisch („hochschulverdächtig“) galten, in großem Maßstab im Gebrauch. Von diesen möchte ich im folgenden einige – in alphabetischer Reihenfolge – aufzählen und mit Beispielen oder zumindest Zitaten belegen.

- Biologisch-chemische Reaktionen, d. h. die Verwendung von Mikroorganismen und Enzymen, sind nicht erst seit heute (siehe *Reichsteins Vitamin-C-Synthese*)^[229] zur Routine geworden; die BASF produziert (*R*)-Milchsäure und gewisse Riechstoffe fermentativ; die ICI erzeugt tonnenweise Poly[*(R*)-3-hydroxybutanoat] durch Fermentation^[230] und hat ein Verfahren zur Herstellung von Poly-

phenylen, das von *cis*-Cyclohexa-3,5-dien-1,2-diol, einem enzymatischen Oxidationsprodukt des Benzols, ausgeht^[231]; in Japan werden Aminosäuren mit fixierten Enzymen und Mikroorganismen von unglaublicher Katalysatorstandzeit produziert; die enantioselektive Veresterung und Verseifung mit Lipasen ist heute eine Standardmethode für die Anwendung im Kleinen wie im Großen (siehe auch Abzyme und EPC-Synthese, Abschnitte 2.3 bzw. 7.2).

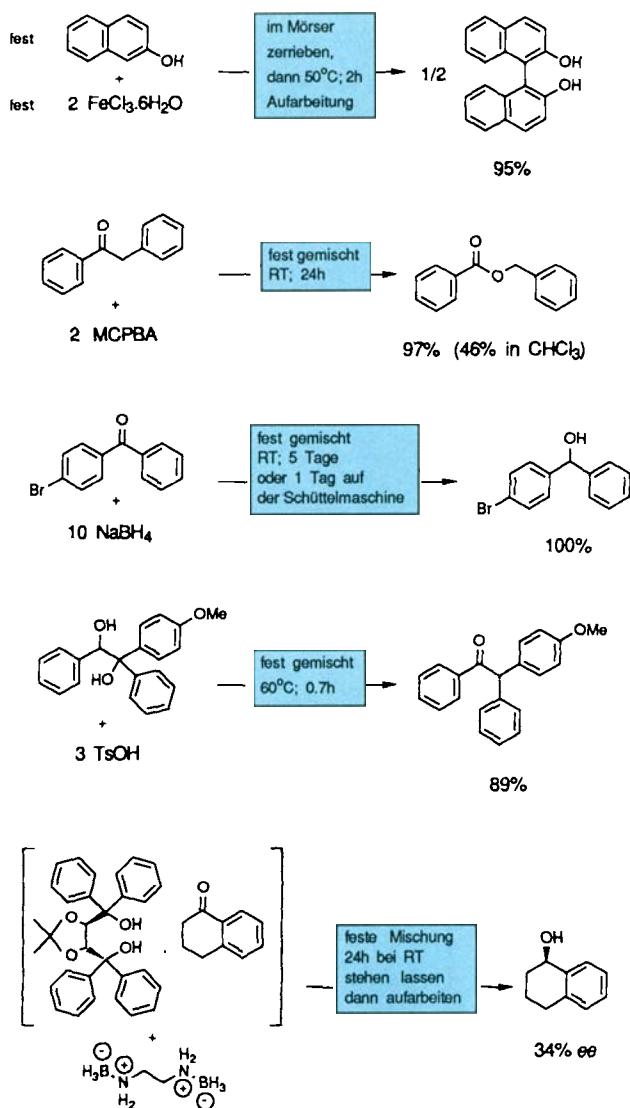
- Chromatographie auf Aluminiumoxid und Silicagel oder über Ionenaustauscher lohnt sich offensichtlich zur Reinigung eines Produktes wie Cyclosporin^[232] bzw. zur Isolierung von Aminosäuren aus Proteinhydrolysaten^[233] im großen Stil; vor etwa zehn Jahren reagierte ein Pharmasynthetiker auf die Forderung, daß keine Wirkstoffe mehr als Enantiomerengemisch entwickelt werden sollten, mit dem Ausruf „Dann stellen wir eben nur noch achirale Verbindungen her!“ – heute hält man es für möglich, eine chromatographische Enantiomerentrennung (präparative HPLC) für weniger als 1000 DM/kg durchzuführen^[133d].
- Elektrolyse ist sowohl in der Industrie^[234, 235] als auch im Syntheselabor im Kommen^[236, 237] (Beispiel Schema 13).



Schema 13. Elektrolyse von Carbonsäuren und Anwendung zur Modifizierung von Peptiden [238]. Der große Vorteil speziell der Carbonsäureelektrolyse ist die Tatsache, daß kein Elektrolyt zugesetzt und keine geteilte Zelle verwendet werden muß. Durch Zugabe eines Amins wird die Lösung leistungsfähig, an der Anode bildet sich CO_2 , an der Kathode H_2 . Der apparative Aufwand ist gering. „Normale“ Carbonsäuren liefern die Kolbe-Kupplungsprodukte, α -heterosubstituierte werden oxidativ decarboxyliert [236, 237]. Bei Oligopeptiden (bis sechs Aminosäuren) ermöglicht die Elektrolyse eine einfache Modifizierung des Säureendes [238]; siehe das Phosphonsäure- und das Allylderivat (polare bzw. lipophile Endgruppe).

Vor allem indirekte Elektrolysen^[239], die als katalytische Prozesse aufgefaßt werden können, sind attraktiv (z. B. elektrochemische Erzeugung eines Oxidationsmittels, welches eine Substanz „ganz normal“ oxidiert und dann selbst wieder an der Elektrode oxidiert wird^[240]).

- Fest-Fest-Reaktionen mögen auf den ersten Blick nicht besonders attraktiv erscheinen; wenn man aber den Band der Zusammenfassungen von Vorträgen durchliest, die bei einer Tagung^[241] zu diesem Thema^[54, 242] gehalten wurden, kommt man aus dem Staunen nicht heraus (einige Beispiele siehe Schema 14).



Schema 14. Fest-Fest-Reaktionen können den entsprechenden Umsetzungen in Lösung bezüglich Ausbeute und Selektivität überlegen sein. Die gezeigten Beispiele aus dem Laboratorium von *Toda* [243] sind eine Phenolkupplung [244 a], eine Baeyer-Villiger-Oxidation (MCPBA = *m*-Chlorperbenzoësäure [244 b]), eine NaBH₄-Reduktion [245], eine Pinacolumlagerung [246] und eine enantioselektive Reduktion [247] durch Mischen eines kristallinen Clathrates aus achiraalem Keton und chiralem Wirtmolekül [248–251] mit dem festen Komplex (H₃B)₂ · (CH₂NH₂)₂. – Inwieweit solche Reaktionen Sicherheitsrisiken bei der Übertragung auf größere Ansätze in sich bergen, steht meines Wissens noch nicht fest; es ist jedoch zu erwarten, daß man auch für diese Variante der Versuchsführung technische Lösungen finden wird, wenn sie sich für bestimmte Umsetzungen als überlegen erweist (kein Lösungsmittel, hohe Volumenausnutzung!).

- Festphasensynthesen sind mit den verschiedensten Trägern realisiert worden^[8, 252]; die Kombination von Merrifield-Peptidsynthese und modernen Trennverfahren ermöglicht es heute, auch in der Pharmasynthese größere Peptidsegmente für die *Produktion* von Wirkstoffen auf diese Weise herzustellen^[253].

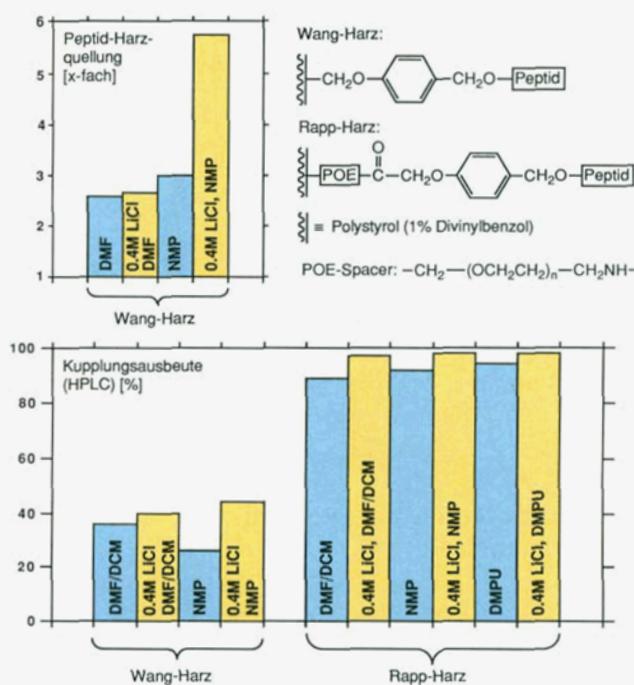
- Fluorierungen mit elementarem Fluor werden heute auch in Industrielabotorien aktiv verfolgt^[92].
- Hohe und höchste Drücke (bis 20 kbar) ermöglichen es, Reaktionen mit negativem Aktivierungsvolumen (ΔV^*) zu erzwingen^[254]; so lassen sich z. B. Diels-Alder-Additionen zwischen massiv sterisch gehinderten Komponenten durchführen, die wegen des Gleichgewichtscharakters dieser Reaktion nicht durch Erhitzen auf hohe Temperaturen umgesetzt werden können.
- Lösungsmittel werden bei der Anwendung der Organischen Synthese immer mehr zu Sorgenkindern. So müssen zur Zeit für das bei gewissen Umsetzungen unersetzbare Dichlormethan sichere Techniken entwickelt werden, die eine Recyclisierung bis über 95% garantieren; die Suche nach einem Ersatz für das ebenfalls einzigartige HMPT wurde schon erwähnt^[228]. Vor allem in beiden enantiomeren Formen zugängliche, leicht zurückgewinnbare chirale Lösungsmittel^[255] können zur Erhöhung von unbefriedigenden Stereoselektivitäten Verwendung finden^[256, 257].
- Mikrowellen machen's möglich, möchte man meinen, wenn man die wachsende Zahl von Arbeiten registriert, in denen diese Art der Energiezuführung als die Methode der Wahl bezeichnet wird^[258].

Tabelle 2. Solubilisierungen von Oligopeptiden in Tetrahydrofuran und anderen organischen Lösungsmitteln durch Zugabe von Salzen und Titanaten. Die angegebene maximale Löslichkeit ergibt sich oft erst beim Wiederauflösen des Rückstandes einer viel verdünnten Lösung [269]. So wurden Lösungen von Peptiden erhalten, die in *keinem* anderen Solvens löslich waren (Beispiel ganz unten) [271]. Für eine Anwendung in der Festphasensynthese siehe Abb. 9.

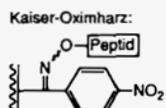
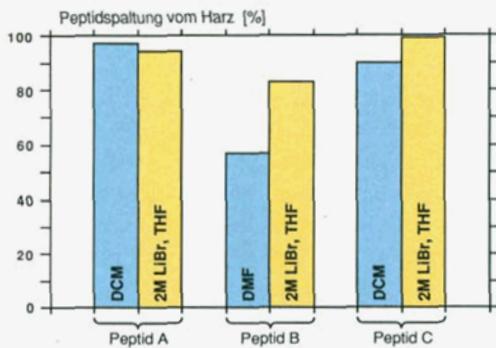
Peptid	Lösungsmittel	Löslichkeit [mg mL ⁻¹] ohne	Löslichkeit [mg mL ⁻¹] mit Salz [mol pro mol Peptid]
Z-Gly-Gly-Nva-OH			
THF	27	≥ 500 ≥ 470 ≥ 420 ≥ 360 ≥ 340 ≥ 510 ≥ 440	3.0 LiCl 3.6 LiBr 2.9 LiI 3.0 LiClO ₄ 3.0 Ti(OEt) ₄ 3.0 Ti(OCHMe ₂) ₄ 3.2 LiClO ₄
DME	10	> 145	
Z-Ile-Gly-Gly-OH			
THF	23	≥ 340 ≥ 190	2.8 LiCl 3.0 Ti(OCHMe ₂) ₄
Boc-Gly-Gly-Nva-OH			
THF	27	≥ 470	2.9 LiBr
H ₂ N-Asp(OBzl)-Val-Tyr-OBzl-HCl			
THF	1.5	≥ 510 ≥ 520 ≥ 140 ≥ 150 ≥ 390	2.9 LiCl 2.9 LiClO ₄ 3.0 NaI 3.0 MgBr ₂ ·OEt ₂ 3.1 ZnCl ₂ 3.5 LiCl 5.0 LiCl
Dioxan	2.3	12	
DME	0.45	> 27	
DMF	≥ 200		2.9 LiCl
DMPU	≥ 410	70	3.3 LiClO ₄
PEG	≥ 120	≥ 120	
Boc-Ala-Gly-Gly-Gly-OH			
THF	2.0	≥ 300	5.9 LiCl
HCl·H ₂ N-Lys(Z)-Asp(OBzl)-Val-Tyr-OBzl			
THF	3.8	≥ 380	3.1 LiCl
Z-Arg-Lys(Z)-Asp(OBzl)-Val-Tyr-OBzl-HCl			
THF	0.7	≥ 230	6.0 LiCl
H ₂ N-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val-Ile-Ala-OH			20 LiBr

- Ozonolysen zur Produktion von Feinchemikalien sind heute in Gang^[259] – zur Zeit meiner Dissertation bei *Criegee* hätte man das nicht für möglich gehalten!
- Photoreaktionen (eine sehr alte Technik der Reaktionsführung^[260]) sind nicht nur zum Initiieren von Kettenreaktionen, sondern auch bei Quantenausbeuten ≤ 1 attraktiv, wenn sie in einer Stufe strukturelle Umwandlungen bewirken, die mit anderen Methoden unmöglich sind^[261] – 263] (siehe Tabelle 4, G, und Schema 20, B).
- Radikalreaktionen galten noch vor zehn Jahren unter Synthetikern als suspekt, waren allenfalls unter Mechanistikern^[264] beliebt, nehmen heute einen festen Platz in der

Wang- und Rapp-Harz:



Kaiser-Oximharz:

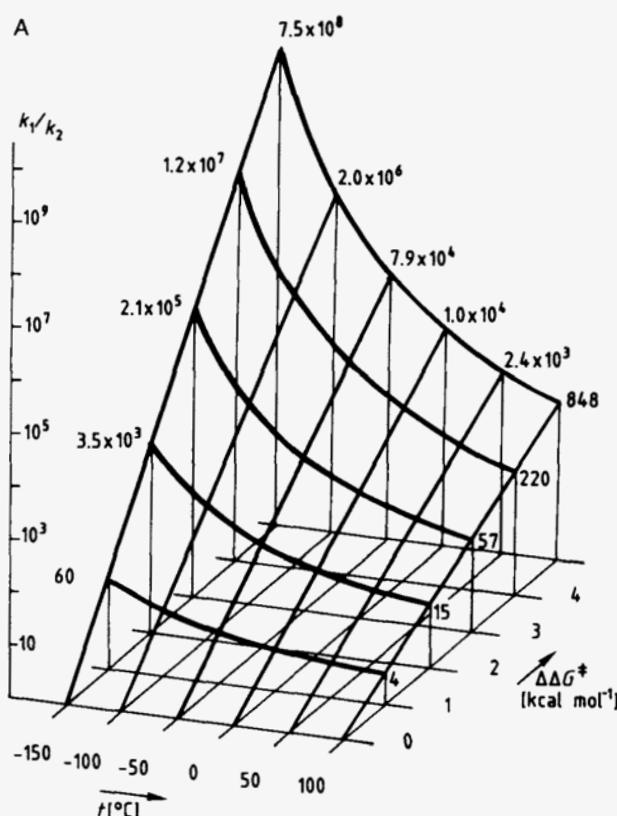


- A: Boc-Asp-Ala-Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Harz
 B: Boc-Ala-Gly-Tyr-Gly-Ser-Thr-Gln-Thr-Ala-Gly-Ser-Asp-Ser-Ser-Leu-Thr-Harz
 C: Boc-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val-Ile-Ala-Harz

Abb. 9. Verwendung von LiX-haltigen Lösungsmitteln [269] für die Merrifield-Peptidsynthese unter Einsatz verschiedener Ankergruppen und Kupplungsmedien. Es wurden Peptidketten gewählt, die notorisch zur Aggregation neigen (β-Faltblatt!), so daß die Ausbeuten ab einer bestimmten Kettenlänge in der Regel fallen. Versuche mit Wang- und Rapp-Harz [270] sowie mit Kaiser-Oximharz [271]. In allen Fällen ist Polystyrol/1% Divinylbenzol das Basisharz. DCM = Dichlormethan; NMP = N-Methylpyrrolidon; DMPU = N,N'-Dimethyl-N,N'-trimethylharnstoff.

Synthesemethodik ein^[265] – 267] und werden, vor allem, wenn man von Zinnderivaten als Kettenstartern oder Reagenzien wegkommt^[268], noch viel wichtiger werden.

- Salzeffekte sind so alt wie die Organische Chemie; neuerdings wurden überraschende Solubilisierungseffekte, vor allem von Alkali- und Erdalkalimetallsalzen, bei Verbindungen entdeckt, die in Abwesenheit von Salzen in organischen Lösungsmitteln unlöslich sind (polylithierte Derivate^[172], Oligopeptide^[269]; siehe Tabelle 2 und Abb. 9).



- Tiefe und tiefste Temperaturen^[272], mit Durchführung der Reaktion unter Inertgas, sind jetzt auch in großen Reaktoren gang und gäbe – eine Genugtuung für denjenigen, der vor 20 Jahren bei Vorträgen über hochselektive Reaktionen mit metallorganischen Verbindungen bei -100°C unter Argon in Industriekreisen beinahe mitleidig belächelt wurde, und der jetzt manchmal ins „Allerheiligste“ geführt wird, wo man gerade 150 L Butyllithiumlösung in einem – ganz normal aussehenden – mit flüssigem Stickstoff gekühlten 1500-L-Kessel einer Reaktionsmischung zugibt. Damit lassen sich Selektivitäten ausnutzen, die auf Aktivierungsenthalpiedifferenzen von weniger als

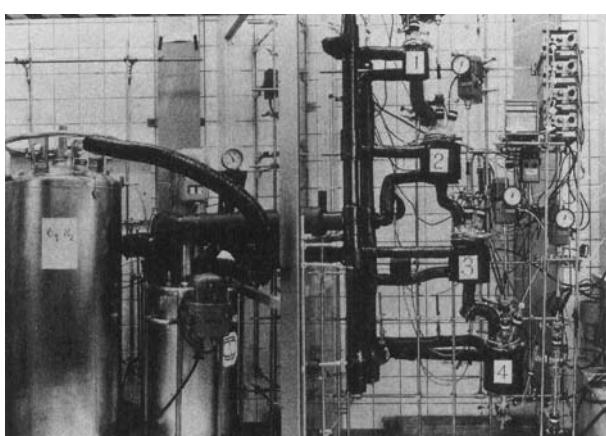
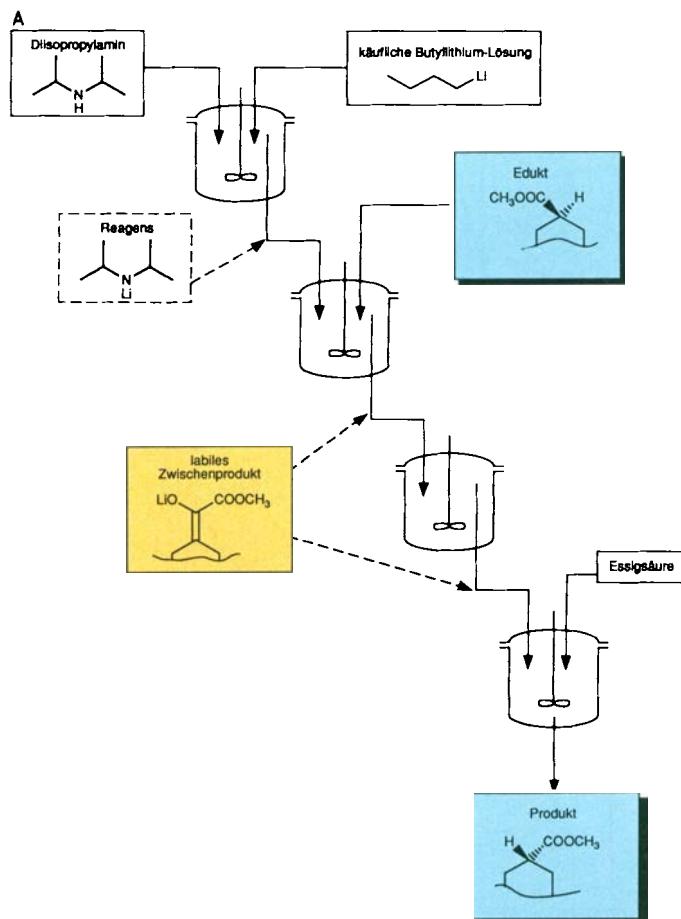


Abb. 11. Beispiel für die Durchführung einer Tieftemperaturreaktion in einer kontinuierlichen Anlage. Dihydrolysgäuremethylester wird mit in situ erzeugtem Lithiumdiisopropylamid (LDA) zum Li-Enolat deprotoniert, das bei der anschließenden Protonierung Iso-9,10-dihydrolysgäuremethylester liefert [274, 275]. A) Schematische Darstellung des Prozesses und B) Photographie der Versuchsanordnung [273]. 1–4 entspricht den Rührkesseln in A.

einer kcal mol^{-1} beruhen^[272] (Abb. 10). Ein Beispiel für eine kontinuierliche Tieftemperatur-Versuchsführung^[273] ist in Abbildung 11 gezeigt^[276]. Auch die Verwendung von lithiierten 1,3-Dithianen, die tiefe Temperaturen erfordert^[31, 277], für die CC-Verknüpfung heute eine Standardmethode^[181] der Organischen Synthese, wird jetzt durch die Tieftemperaturtechnik in größerem Maßstab praktiziert.

- Tone, Zeolithe und Aluminiumoxid werden als Katalysatoren oder Träger für Reagentien empfohlen^[278].
- Ultraschall wirkt bei vielen heterogenen Reaktionen, manchmal aber auch bei homogenen, Wunder^[258, 279, 280]; diese Technik ist besonders zur Aktivierung von Oberflächen, z. B. ganz allgemein bei Reaktionen mit sich auflösenden Metallen, enorm wirksam. Sie ist heute eine Standardmethode im Forschungslaboratorium, wobei häufig einfach die Ultraschall-Reinigungsbäder verwendet werden; für den Einsatz in großen Reaktionsgefäßern ist meines Wissens noch keine technische Lösung gefunden worden.
- Wasser wird als Medium für organische Reaktionen, sogar für solche, bei denen metallorganische Zwischenprodukte auftreten, empfohlen^[281–284]; die Vorteile liegen auf der Hand!

Die aufgezählten Beispiele sollten auf einige eher ungewöhnliche oder bis vor kurzem nicht allgemein gebräuchliche Arten der Reaktionsführung aufmerksam machen und aufzeigen, daß der Einsatz extremer Bedingungen in der Praxis nur durch den Wert des herzustellenden Produktes limitiert ist.

5. Reaktivität, die alte, urchemische Faszination; neue Reaktionen – gibt es die?

Das Große wird nicht durch ein nur impulsives Handeln, sondern durch das Zusammenwirken vieler kleiner Dinge hervorgebracht, die man sich zu einem Ganzen hat vereinigen lassen.

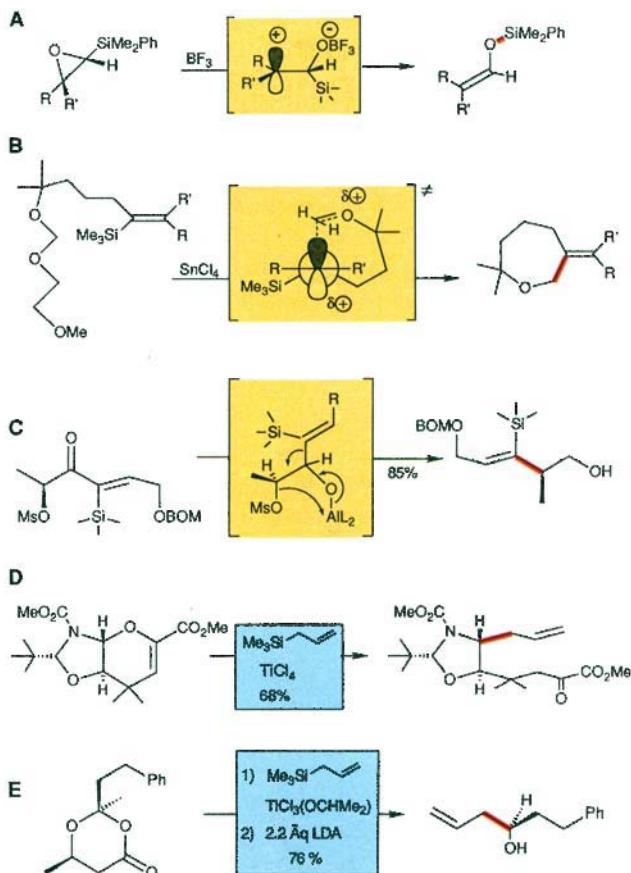
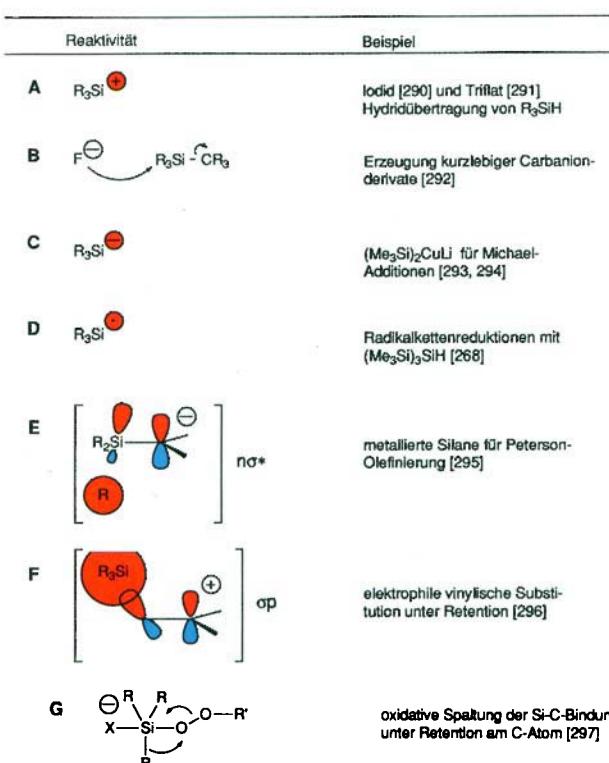
Vincent van Gogh (1888, in einem Brief an seinen Bruder Theo)^[•]

Viele Synthetiker, ob sie nun von der Seite der Naturstoffsynthese oder der allgemeinen Synthesemethodik kommen^[285, 286], geben auf der Liste ihrer Arbeitsgebiete „neue Synthesemethoden“ an. Es wäre nicht leicht, einen allgemeinen Konsens darüber zu erreichen, was eine neue Synthesemethode eigentlich ist. Man sieht in diesem Zusammenhang oft die Ausdrücke Prinzip, Strategie oder gar Protokoll in Verbindung mit den Adjektiven neu oder gar neuartig („new and novel“). Wenn man die zugehörige Arbeit dann liest, stellt man – mit steigendem Alter und zunehmender Erfahrung immer schneller – fest, daß es sich um eine kleine Verbesserung oder neue Anwendung einer altbekannten Reaktion handelt. So läuft denn auch schon seit Jahren eine Wette zwischen einem hiesigen und einem Münchener Kollegen^[287], bei der es darum geht, ob man mit einem auf allgemeinen Prinzipien der Reaktivität basierenden Computer-Syntheseprogramm^[288] eine neue Reaktion finden könnte, ohne

[•] Zitiert nach J. G. van Gogh-Bonger (Hrsg.): *Vincent van Gogh, Briefe an seinen Bruder, Band 1*, insel taschenbuch 954, Frankfurt 1988, S. 736.

Tabelle 3. Beispiele für Si-modifizierte Reaktionen von A bis U. In den meisten Fällen ergeben sich mehr oder weniger große Vorteile gegenüber der entsprechenden „normalen“ Variante. Wenn industriell produzierte Silylierungsmittel eingesetzt werden können, ist der Preis für die Durchführung der Si-Variante nicht hoch (zahlreiche Silylverbindungen werden für die Siliconproduktion großtechnisch hergestellt [314]).

Si-Acetalisierungen	von Aldehyden und Ketonen, Si -Triflat-katalysiert (nach <i>Noyon</i>) [298-300]
Si-Acyloin-Kondensation	Rühlmann-Variante der Acyloin-Reaktion [301,302]
Si-Aldol-Additionen	siehe Schemata 19 und 26
Si-Azid	„das vielseitige Reagens“ [303]
Si-Birch-Reduktion	und andere Si -modifizierte Reaktionen von sich auflösenden Metallen [304]
Si-Cyanhydrinreaktion	siehe unten, Si -Umpolung
Si-Diazomethan	ungefährliche Variante von typischen Diazomethanreaktionen [305]
Si-Friedel-Crafts-artige Acylierungen	an aromatischen, vinylichen und acetylenischen C-Atomen [109,289]
Si-Mannich	siehe unten, Mannich-Reaktion [336]
Si-Nazarov-Reaktion	Fünfringanellierung [306], vgl. auch die Si -Variante der Robinson-Anellierung [307]
Si-Nitroaldol-Additionen	diastereoselektiv zu <i>l</i> - oder <i>u</i> -konfigurierten Produkten [18f,308]
Si-Olefinierung	Peterson-Olefinierung [108,295,309]
Si-Ozonolyse	mit Triethylsilyl-hydrotrioxid [310]
Si-Pinakol-Umlagerungen	wandernde α - Si -Vinylgruppe [311], siehe auch Schema 16 und dort [322]
Si-Pummerer-Umlagerung	von Sulfoxiden zu α - Si -Thioethern [312]
Si-Radikalketten-Reduktionen	siehe Schema 15D [268]
Si-Umpolung	mit Trimethylsilylcyanid [34] oder mit Me_3Si -Thiazol [313]



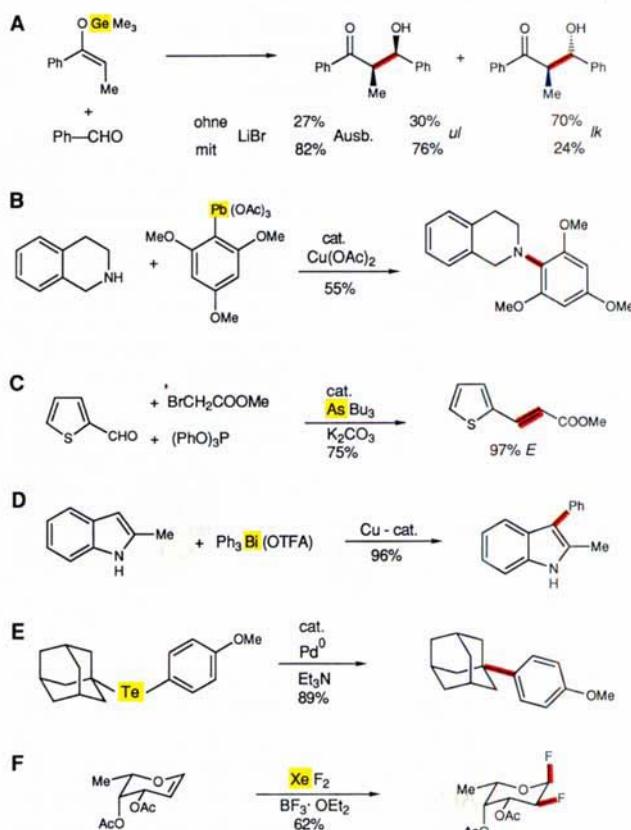
Schematische Darstellung von fünf Reaktionen (A-E) zur Illustration der Stabilität von Si-Carbakationen. A: Stereoselektive (*cis* → *Z*, *trans* → *E*, ca. 95% *ds*) Umlagerung von Silyloiranen in Si-Enolether [319, 320]. B: Angriff eines Oxonium-Ions an einem Silyl-Enol-Ether-Ketal; es bildet sich unter Retentionssubstitution ein Oxepan ($R = Bu$, $R' = H$ und $R = H$, $R' = Bu$, > 98% *ds*) [321]. C: Wanderung einer α -Silylvinylgruppe in einer Art Pinacol-Umlagerung (Retention am wandernden C, Inversion am Wanderungsziel-Atom; vielleicht wird hier ein β -Si-stabilisiertes Cyclopropylcarbakation durchlaufen) [311, 322] (BOM = Benzyloxy-methyl). D: Allylierung mit Allyltrimethylsilan über ein Acylium-Ion unter Retention [323]. E: S_N2 -artige Ringöffnung eines (*1R,6R*)-konfigurierten Di-oxanons mit Allyltrimethylsilan/TiCl₄(OCHMe₂) mit anschließender Eliminierung unter Bildung eines Homoallylalkohols (Gesamtausbeute 76%, Enantiomerenüberschuss 94% *ee*) [299, 324].

Entscheidung. Ich bin überzeugt, daß es nur auf dem Gebiet der Übergangsmetallorganischen Chemie noch neue Reaktionen zu entdecken gibt (siehe Abschnitte 6 und 7.2.2). Von den Hauptgruppenelementen, seien sie nun metallisch (Li bis Cs, Be bis Ba, Al bis Tl, Ge bis Pb und Bi), metalloid (B, Si, As, Sb, Se, Te) oder nichtmetallisch (N, P, O, S, die Halogene

► Schema 15. R_3Si – nicht nur das „dicke, fette Proton“! Bei den meisten Anwendungen von R_3Si -Derivaten in der Organischen Synthese spielt die Si-Gruppe die gleiche Rolle wie das Proton in analogen klassischen Reaktionen (siehe A und B sowie die Aldolreaktionen in Schema 19) [289]. Nucleophil läßt sich die Si-Gruppe über Li- oder Cu-Derivate einführen (siehe C). Radikalische Wasserstoffübertragungen gelingen mit SiH-Verbindungen in Gegenwart von Kettenstartern wie AIBN (D). Die Stabilisierung von α -Si-anionischen (E) und β -Si-kationischen Ladungen (F, siehe Schema 16) führt zu nützlichen Anwendungen von Si-Derivaten in der Synthese. Die unter G angedeutete oxidative Spaltung der Si-C-Bindung macht die Silylgruppe einer OH-Gruppe äquivalent.

und Edelgase), sind die Kohlenstoffderivate so lange und so intensiv bearbeitet worden, daß wohl keine prinzipiell neuartige Reaktivität zu erwarten ist (siehe die Anwendungen von Silicium und einigen Elementen der höheren Perioden in Tabelle 3 und in den Schemata 15–17). Dies heißt natürlich nicht, daß es auf dem Gebiet dessen, was wir einmal die klassische Organische Synthese nennen wollen, keine Fortschritte mehr gibt. Im Gegenteil! Die Entwicklungen in den letzten dreißig Jahren^[330], ja in den letzten zehn Jahren, sind gewaltig. Sie kommen, mehr als früher, nicht durch einzelne sternstundenhafte Entdeckungen, sondern als die Summe zahlreicher kleiner Schritte zustande, an denen eine zunehmende Zahl von Forschern auf der ganzen Welt beteiligt ist.

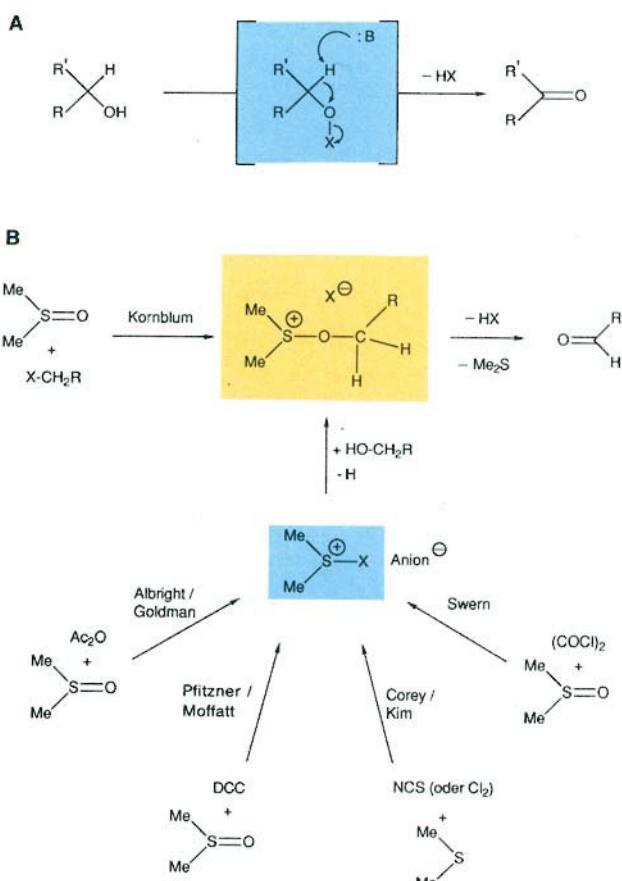
So hat man keine neuen Aldol-,^[331] Beckmann-,^[332] Claisen-,^[333] Cope-,^[334] Diels-Alder-,^[335] Mannich-,^[336] Michael-,^[331a, 337] oder Wittig-Reaktion^[26, 27, 338] entdeckt; auch die Ausnutzung der Spannung kleiner Ringe^[339] und die Anwendungen 1,3-dipolarer Cycloadditionen^[340], der Dithianmethode^[18ii], der Orthometallierung („neue Arenchemie“)^[341], der Acyloin-,^[342a] und Pinacolkupplung^[250, 342b–d], der Photo-,^[260–263, 343] und Radikalreaktionen^[264–268, 344–346], der nucleophilen Substitution^[347] und der Reaktivitätsumpolung in der Synthe-



Schema 17. Verwendung von Organometallverbindungen mit Hauptgruppen-elementen höherer Perioden für synthetische Transformationen. A) Das mit LDA erzeugte Li-Enolat von Propiophenon wird zum gezeigten Ge-Enolat ummetalliert, welches je nach Reaktionsbedingungen bevorzugt *lk*- oder *ul*-Aldol liefert [325]. B) Cu-katalysierte Umsetzung von Tetrahydroisochinolin mit Blei(IV)-arylverbindungen führt zur *N*-Arylierung [326]. C) Eine erste katalytische Olefinsierung nach dem Schema der Wittig-Horner-Reaktion verläuft über ein Arsen-Ylid [327a]. D) Phenylierung eines Indols mit Triphenylbismut-trifluoracetat [327b]. E) Eine Art gekreuzte Wurtz-Kupplung zwischen Adamantyl und *p*-Methoxyphenyl gelingt über ein Tellurid [328]. F) Addition von Fluor an eine Doppelbindung mit XeF₂ als Reagens [329] (vgl. auch Schema 7). Es ist auffällig, daß drei der sechs Reaktionen Übergangsmetall-katalysiert sind! (siehe auch Abschnitte 6 und 7.2).

se^[18, 31–35, 313, 348] enthalten keine neu erfundenen Reaktionen. Man hat diese Transformationen^[349] aber gewissermaßen auf ein höheres Niveau gehoben. Dabei stehen im Mittelpunkt die katalytische Durchführung, die Diastereo-selektivität^[350], die Enantioselektivität und der Einsatz der Reaktionen im Zuge mehrstufiger *in-situ*-Sequenzen^[351].

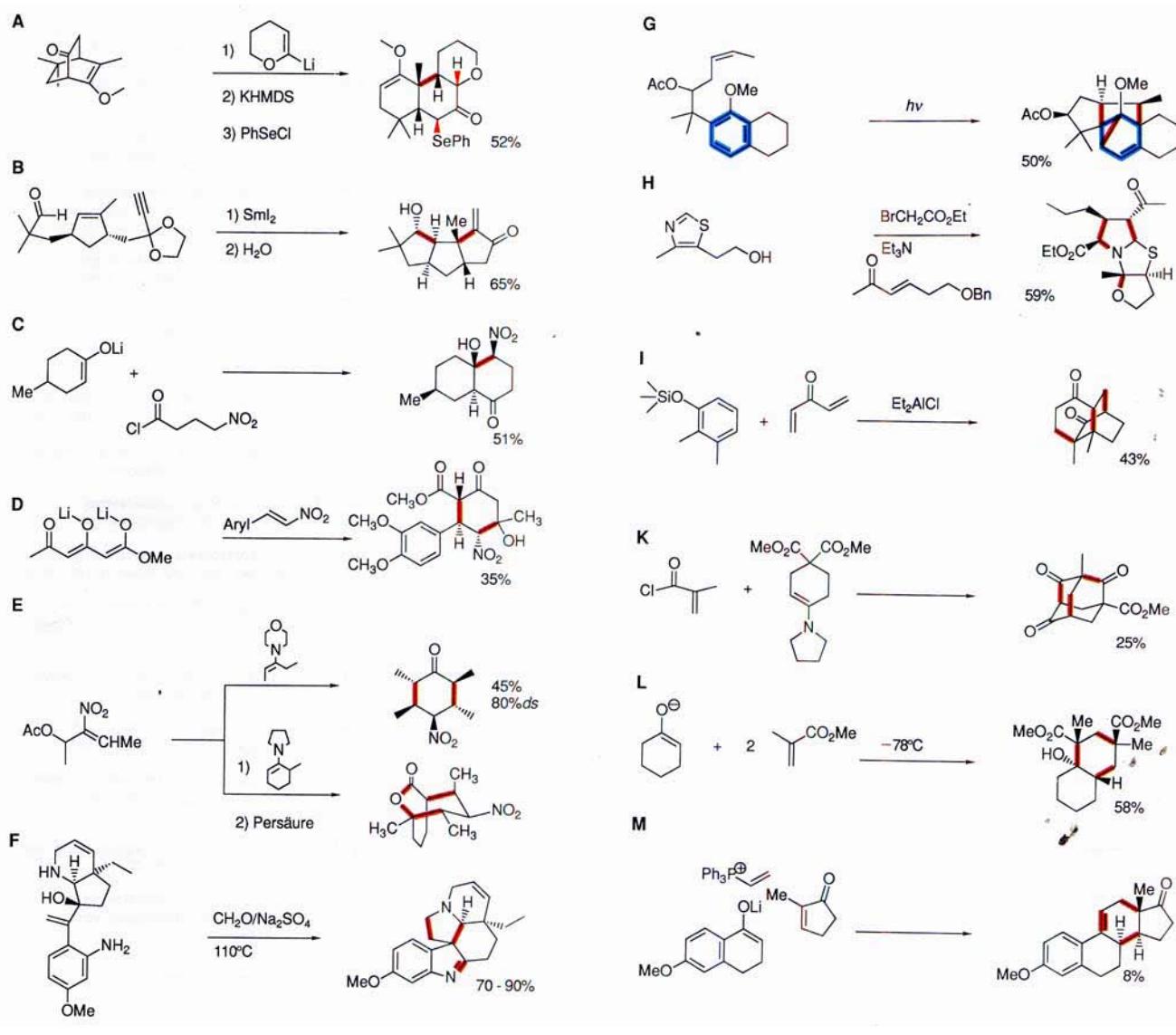
Es ist natürlich völlig ausgeschlossen, in dieser Abhandlung den Beiträgen und Leistungen der verschiedenen Arbeitsgruppen auch nur annähernd gerecht zu werden. Folgendes Vorgehen wurde gewählt: Zunächst werden in den beigefügten Schemata einige ausgewählte Beispiele für die schrittweise Verbesserung von Standardreaktionen (Schemata 18, 19) sowie für diastereo-selektive Reaktionsfolgen



Schema 18. „Evolution“ der Oxidation eines Alkohols zur Carbonylverbindung [355]. A) Eine Abgangsgruppe wird am Sauerstoff angebracht; die eigentliche Oxidation am Kohlenstoff erfolgt durch HX-Eliminierung. Nach diesem Schema verlaufen z. B. die Chromsäureoxidation [355], die Reaktion mit Hypochlorit [356], entsprechende Umsetzungen von Peroxiden [357], vom Prinzip her auch die Oxidation von Aminen zu Carbonylverbindungen mit einem *o*-Chinon [358]. B) Die über Sulfoxoniumsalze verlaufende Reaktion kann von den verschiedensten Edukten ausgehen [359–363], wobei die eigentliche Kornblum-Oxidation [359] ein Alkylhalogenid in einen Aldehyd zu überführen vermag. Die heute im Forschungslabor populärste, weil mildeste Variante ist die Swern-Oxidation [362]. Es gibt zahlreiche weitere Möglichkeiten zur Aktivierung von DMSO für die Oxidation von Alkoholen zu Aldehyden und Ketonen, siehe die unter [362, 363] angegebenen Übersichtsartikel. DCC = Dicyclohexylcarbodiimid, NCS = *N*-Chlorsuccinimid.

gegeben, welche in wenigen Schritten zu komplizierten Molekülen führen (Tabelle 4). Sodann folgen nach eigenen Neigungen^[249, 250, 342d, 352–354] ausgesuchte Kapitel über neuere Entwicklungen auf dem Gebiet der Anwendung von Übergangsmetallderivaten in der Organischen Synthese und

Tabelle 4. In-situ-Sequenzen [373] klassischer Reaktionen unter diastereoselektiver Bildung von bis zu fünf neuen stereogenen Zentren. Begeisterung über gelungene „Komplexität-Potenzierung“ führte teilweise zu schillernden Bezeichnungen [351, 374–376]. A) Carbonyladdition, Oxy-Cope-Umlagerung [334 b], Umprotonierung und Selenierung liefert ein tricyclisches Produkt mit fünf stereogenen Zentren (nur zwei im Edukt), KHMDS = Kaliumhexamethyldisilazanid [334c]. B) Zwei Bindungen, zwei Ringe und drei stereogene Zentren bilden sich bei dieser radikalischen Reaktionsfolge [377]. C) Eine C-Acylierung von 4-Methylcyclohexanenolat mit 4-Nitrobuttersäurechlorid, gefolgt von einer intramolekularen Nitroaldoladdition, führt zu einem *trans*-Decalinderivat [378]. D) Michael-Addition des Di-enolats von 3,5-Dioxohexansäureester an ein Nitrostyrol und Nitroaldoladdition ergeben ein Cyclohexanon mit vier benachbarten stereogenen Zentren [337d]. E) Intermolekulare Michael-Addition (oder S_N^1 -Substitution?), intramolekulare Michael-Addition und Protonenübertragungen erzeugen insgesamt fünf stereogene Zentren diastereoselektiv [337e]. F) Iminumsalzbildung, Aza-Cope-Umlagerung, Mannich-Reaktion und Kondensation zwischen der *ortho*-ständigen NH_2 - und der neu gebildeten Carbonylgruppe laufen *in situ* bei der Synthese des Alkaloids Methoxytabersonin ab [336a, 379]. G) Wahre Wunder wirkt Licht bei der intramolekularen Cycloaddition einer olefinischen Doppelbindung an einen Benzolring [380] (Kaplan-Bryce-Smith-Reaktion [263, 381, 382]). H) Ethoxycarbonylmethylierung am Stickstoff eines Thiazols, Ylid-Erzeugung, Cycloaddition an die CC-Doppelbindung eines Enons und Tetrahydrofuran-Bildung sind die Stationen von zwei achiralen Edukten zu einem Tricyclus mit fünf Chiralitätszentren [383]. I) Dreimal Michael-Addition gibt vier stereogene Zentren [384]. K) Enaminacylierung, gefolgt von intramolekularen Michael- und Dieckmann-Reaktion, führt von Methacrylsäurechlorid und einem Cyclohexanonderivat direkt zum Adamantangerüst [385]. L) Auf dem Weg zur Polymerisation [9] abgefangenes 1:2-Zwischenprodukt aus Cyclohexanonenolat und Methacrylsäureester [386]. M) Michael-Addition an Methylcyclopentanon, Afsangen des gebildeten Enolats mit Vinylphosphoniumsalz und intramolekulare Wittig-Reaktion als Eintopfsequenz zum O^+ strongerüst, wenn auch nur mit geringer Ausbeute [387].



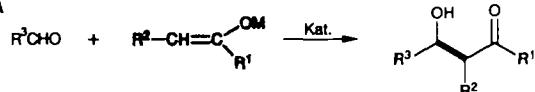
über die Herstellung von enantiomerenreinen Verbindungen, mit Betonung auf katalytischen Prozessen. Es ist meine Überzeugung, daß gerade diese beiden Themen in den nächsten Jahren noch zunehmende Bedeutung erlangen werden.

6. Übergangsmetallderivate – immer gut für Entdeckungen

Wer einmal an einer der in Abständen von zwei Jahren abgehaltenen Tagungen über die Anwendung metallorgani-

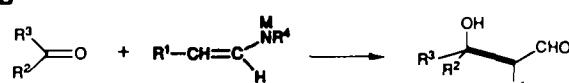
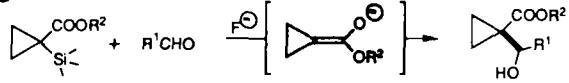
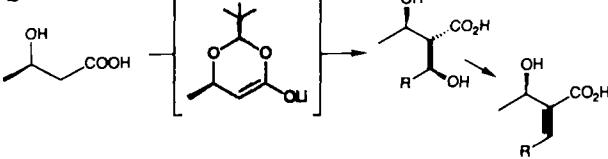
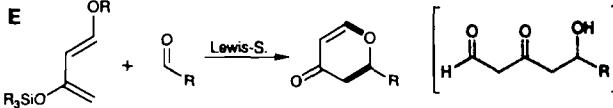
scher Reaktionen in der Organischen Synthese teilgenommen und die Atmosphäre der Begeisterung von Vortragenden und Zuhörern gespürt hat, für den muß es unverständlich sein, wie man die Organische Chemie als eine reife Wissenschaft bezeichnen kann. Bei der letzten dieser OMCOS-Konferenzen^[*] in Florenz war immer wieder die Rede davon, wie „wir OMCOS-Leute etwas anpacken“ und viel besser machen können. Die vielen allgemeinen Bü-

[*] OMCOS bedeutet Organometallic Chemistry directed towards Organic Synthesis.

A**M**

Bemerkungen und Lit.

H, Na	säure- oder basisenkatalysierte klassische Aldoladdition
R ₃ Si	Silylenolether als Vorläufer für Li-Enolate [109, 172, 364, 365]
	TiX ₄ -vermittelte Aldoladdition oder Acetalvariante [109, 331a, b]
	Tritylkation-katalysierte Reaktionen [331a]
Li	R ₂ Li-Erzeugung von Li-Enolaten, siehe Diskussion in [172, 331b]
BR ₂	Erzeugung [331a, c] des Enolates mit R ₂ BOTf / Hüngs-Base [366]
AlR ₂	hiermit auch thermodynamische Steuerung der Aldol-addition [331a, c, 367]
SnOTf	auch für enantioselektive Aldol- und Michael-Additionen unter Zusatz chiraler Verbindungen [331a, 368]

B**C****D****E**

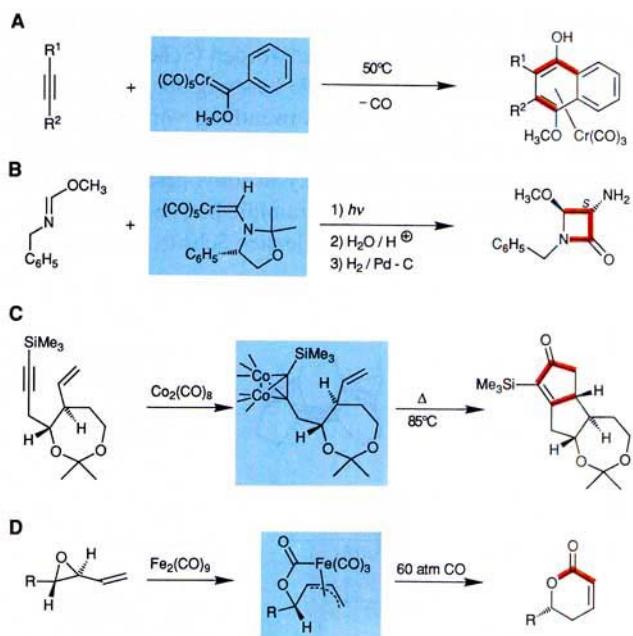
Schema 19. Aldoladdition – von den Anfängen zu ungeahnten Höhen (die enantioselektive Variante folgt in Abschnitt 7, Schema 26). A) Entwicklung der Aldolreaktion von der unselektiven Reaktion in protischen Lösungsmitteln zur diastereoselektiven Variante in unpolarlem Medium bei tiefer Temperatur. B) Gezielte Aldoladdition (und erhöhte Enolat-Nukleophilie) mit Enamiden und Enhydrazinen [369]. C) In-situ-Erzeugung instabiler oder hochreaktiver Enolate über α -Si-Carbonylverbindungen am Beispiel eines Cyclopropancarbonsäurederivates [292, 370]. D) Aldoladdukte und Kondensationsprodukte von Aldolen über Enolate von (2R,6R)-Dioxanonen [371]. E) Aldoladdition (oder ist es eine Hetero-Diels-Alder-Reaktion?) Cyclisierung, Eliminierung, Desilylierung führen zu wertvollen Dihydropyran-Synthesebausteinen. Die durch Lewis-Säuren bewirkte Addition (LACDAC = „Lewis acid-catalyzed diene-aldehyde cyclocondensation“) eines „doppelten Enolethers“ an einen Aldehyd (diastereoselektiv mit 1-substituiertem Dien oder chiralem Aldehyd) erwies sich in den Händen von Danzig und seiner Gruppe als eine wahre Fundgrube [372].

cher^[388] und Übersichten, von denen hier nur zwei zitiert seien^[389, 390], sowie die noch zahlreicher Monographien und Artikel über spezielle Reaktionen oder die Derivate einzelner Metalle^[391] belegen den steigenden Umfang des Anteils der Übergangsmetalle innerhalb der metallorganischen Synthese. Da die Arbeiten in anorganischen, organischen, metallorganischen, allgemeinen oder spezialisierten chemischen Journals veröffentlicht werden, ist es schwer, den Überblick zu behalten^[392]. Auch sind die beobachteten Reaktionen häufig nicht leicht einzuordnen und – trotz beachtlicher Fortschritte in Theorie und Formalismus^[393] – nicht

Tabelle 5. Einige Beispiele für Übergangsmetall-Namen-Reagentien oder -Reaktionen, welche in den letzten 20 Jahren als Standardmethoden in die Laborpraxis Eingang gefunden haben. Vor allem für technische Zwecke verwendete Prozesse, z. B. die Hydroformylierung oder die Ziegler-Natta-Polymerisation, sind nicht berücksichtigt. Ein Teil der Reaktionen erfordert stöchiometrische Mengen an metallorganischem Reagens, andere verlaufen katalytisch (eventuell mit polymergebundenem Katalysator). Auf die enantioselektiven Umsetzungen wird noch in Abschnitt 7 eingegangen werden. Im Buch von Collman, Hegedus, Norton und Finke [394] findet man für alle hier angegebenen Beispiele einschlägige Literaturzitate.

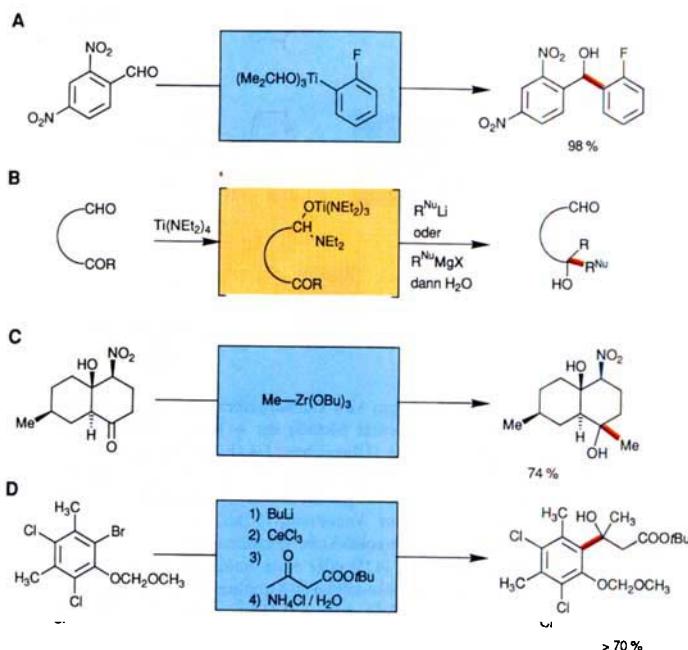
Birch-Pearson**Fe**-Tricarbonyl-Komplexe von Cyclohexadien und anderen Dienen für CC-Verknüpfungen [390, 396]**Crabtree****Ir**-Hydrierkatalysator für CC-Doppelbindungen (in Gegenwart anderer hydrierbarer Gruppen)**Dötz**
(Schema 20)**Cr**-Carbonyl-Carben-Komplexe zur Anellierung von aromatischen Ringen [397-399]**Heck-Still****Pd**-katalysierte Arylierungen, Vinylierungen und CO-Insertionen [400]**Hegedus**
(Schema 20)**Cr**-Carbonyl-Carben-Komplexe und Iminen liefern photochemisch β -Lactame [390]**Horner-Knowles****Rh**-Komplexe mit chiralen Phosphanen (Wilkinson-Katalysatoren) für enantioselektive Hydrierungen von CC-Doppelbindungen**McMurry**
(Schema 23)**Ti**¹⁰ ("niedervalentes" Ti) für die Kupplung zweier Carbonylgruppen direkt zu Olefinen [342b-d]**Mukaiyama**
(Schema 19)**TiX₄**-vermittelte Reaktionen von Silylenol-ethern mit Aldehyden, Acetalen und Michael-Aczeptoren [331a,b]**Nicholas-Pettit**
(Schema 20)**Co**-Carbonyl-Acetylenkomplexe als Schutzgruppen und Vorläufer für Cyclisierungen [401]**Noyori****Fe₂(CO)₉** zur Erzeugung von Oxallyl-Kationen für [3+2]- und [4+3]-Cycloadditionen**Noyori-Takaya****Rh**, **Ru**-katalysierte enantioselektive Hydrierungen von CO-Doppelbindungen [402]**Pauson-Khand**
(Schema 20)**Co**-Carbonyl-Komplexe zur Herstellung von Cyclopentenonen unter CO-Insertion [390, 403]**Schwartz-Negishi****Zr**-Reagens (Cp₂ZrHCl) zur Hydrozirconierung von CC-Doppel- und -Dreifachbindungen [404]**Sharpless****Ti**(OR)₄ / ROOH / Tartrat zur enantioselektiven Epoxidierung von Allylkoholen**Suzuki****Pd**-katalysierte Kupplung von Aryl- und Vinyl-Bor-Verbindungen mit Halogeniden [405]**Tebbe-Grubbs****Ti** / Al-Carbenkomplex für Methylenierungen von Carbonylverbindungen (auch Estern, Amiden) [29]**Tsuji-Trost****Pd**-Allylkomplexe für die CC-Verknüpfung, vor allem für Cyclisierungen [406, 407]**Vollhardt****Co**-Komplexe zur Cyclotrimerisierung von Acetylenen (auch unter Beteiligung von Nitriilen) zu Arenen

immer in allen Einzelheiten formulierbar, so daß man vielfach nur staunend Edukt- und Produktstruktur miteinander vergleichen kann. Ein Indiz für die Lebendigkeit dieses Gebietes ist die Tatsache, daß die meisten neuen Namenreaktionen für die Laborpraxis in den letzten Jahrzehnten aus der Chemie der Übergangsmetalle stammen^[394, 395]; einige Beispiele sind in Tabelle 5 zusammengestellt – für falsche Zuordnungen und fehlende Namen übernimmt der Autor die volle Verantwortung. In Schema 20 sind einige über Carbonylkomplexe verlaufende Cyclisierungen gezeigt, für die es kein Analogon in der klassischen Organischen Chemie gibt.



Schema 20. Vier Fälle von Cyclisierungen unter CO-Insertion mit Hilfe von Übergangsmetallderivaten. A) $[3+2+1]$ -Carbocyclisierung bei der Dötz-Reaktion [397–399]. B) β -Lactambildung durch photochemisch bewirkte Addition eines Aminocarbenkomplexes an ein Imin (Hegedus [390, 394]). C) $[2+2+1]$ -Carbocyclisierung über einen Co-Carbonyl-Acetylen-Komplex (Magnus [390, 401, 403]). D) Lactonbildung durch CO-Einschiebung in ein Vinyloxiran (Ley [390]).

Natürlich sind auch hier viele Neuerungen altbekannter Reaktionstypen zu verzeichnen^[408–411], für das tägliche Leben des Praktikers aber häufig von quantensprunghaftem



Schema 21. Hochselektive nucleophile Additionen von Ti-, Zr- und Ce-Reagentien an Carbonylgruppen (vgl. auch Abb. 12). A) Das – bei Raumtemperatur stabile – α -Fluorophenyl(triisopropoxyl)titan addiert sich praktisch quantitativ an den Dinitrobenzaldehyd [417] (vgl. Fall A in Abb. 12). B) Das nichtbasische Tetrakis(diethylamino)titan (Herstellungsvorschrift in [250]) addiert sich selektiv an die Aldehydgruppe eines Formylketons, so daß für ein polares nucleophiles Reagens nur der Weg zur Ketogruppe frei bleibt [412]. C) Weder Einelektronenübertragung noch basisch induzierte Retronitroaldol-addition stören die diastereoselektive (>98% *ds*) Addition des Methyl-zirconiumreagens (74 % Ausb.) [413]. D) Wenn alle Stricke reißen, oder wenn man auf Nummer Sicher gehen will, führt man heute eine Ummetallierung des Li- oder Mg-Derivates mit CeCl₃ durch, bevor man eine Carbonylverbindung zugibt! [414].

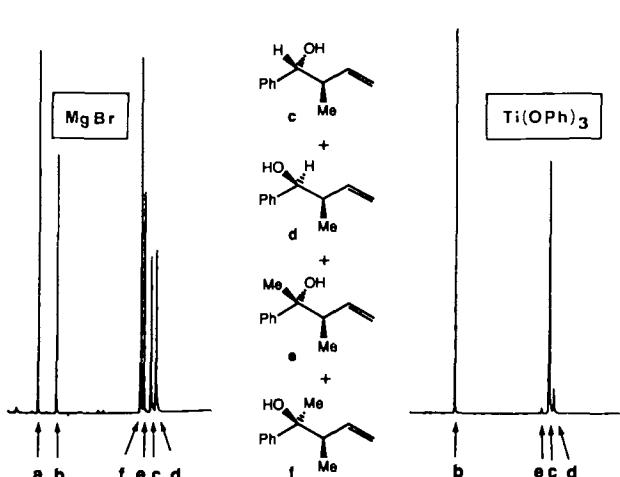
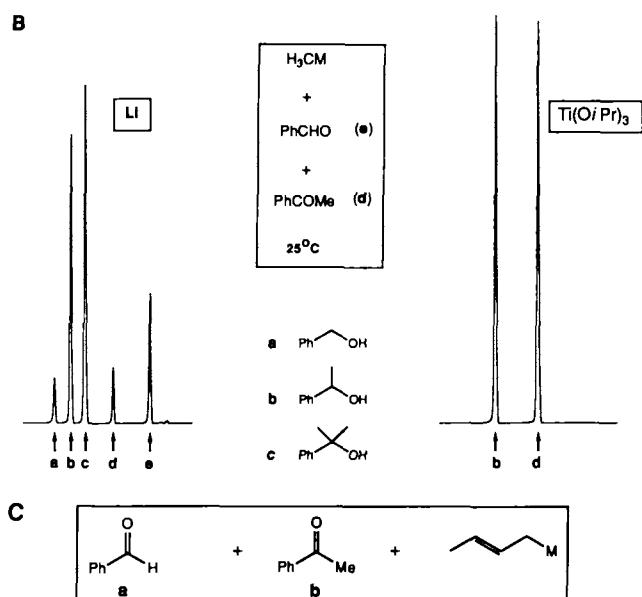
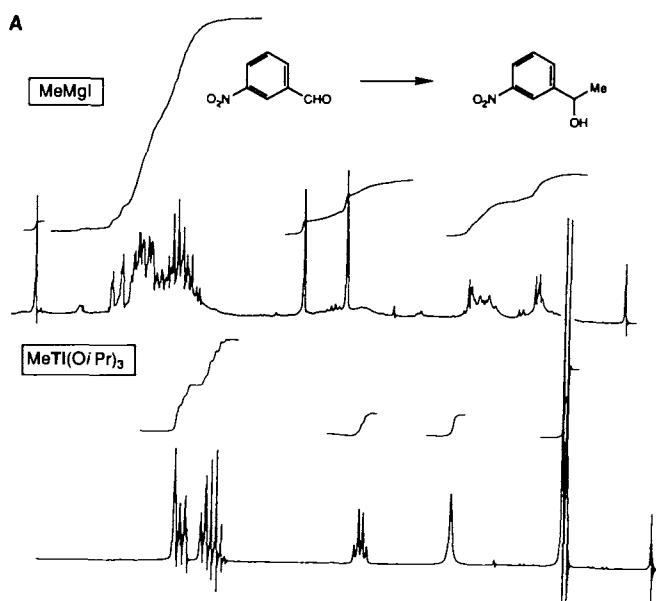
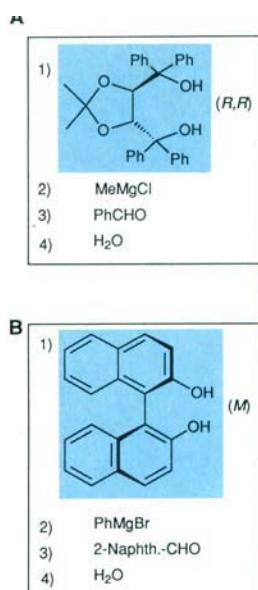


Abb. 12. Drei Beispiele für Ausbeute- und Selektivitätsverbesserungen, die man durch Ummetallierung von Li- und Mg-Reagentien zu Ti-Derivaten erreichen kann. A) Schon das Rohprodukt-NMR-Spektrum verrät die hohe Ausbeute bei der Addition des Methyl-Ti-Reagens an *m*-Nitrobenzaldehyd [418] im Vergleich zur Addition der Grignard-Verbindung. B) Ein Vergleich der Rohprodukt-Gaschromatogramme zeigt die perfekte Selektivität von MeTi- vs. MeLi-Reagens bezüglich Aldehyd/Keton. Bei Li ist die Addition an das Keton vergleichbar schnell wie die an den Aldehyd [250]. C) Crotyltitan addiert sich selektiver als die Crotyl-Grignard-Verbindung an ein Gemisch aus Benzaldehyd und Acetophenon [249 a].

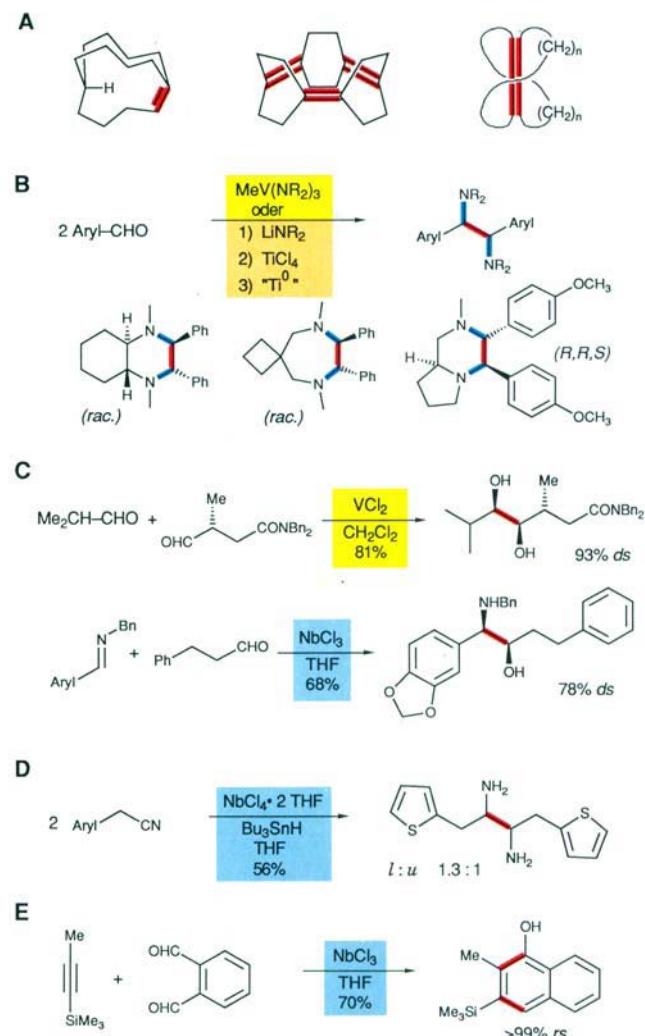


Schema 22. In-situ-Erzeugung chiraler Alkyl-, Allyl-, Aryl- und Vinyloxy-tianderivate mit chiralen (R¹O)₂-Liganden und Additionen an Aldehyde. A) Mit dem chiralen, von Weinsäure abgeleiteten Diol [248–250] erhält man mäßige bis gute Enantiomerenüberschüsse bei der Addition von Alkygruppen an Aldehyde (im Beispiel 79 % Ausbeute, 65% ee) [249 a, 251]. B) Als speziell geeignet erwies sich für die Herstellung enantiomerenreiner Benzhydrolerivate [419, 420] der Binaphthol-Ligand (im Beispiel 85 % Ausbeute, > 98% ee) [402]. C) Die Verwendung von CpTi-Derivaten mit einer von Glucose abgeleiteten *RO-Gruppe bringt Vorteile mit sich (Rückgewinnbarkeit von CpTiCl₃, käuflicher, wohlsfeiner Helfsstoff, besser reproduzierbare Resultate); diese Methode kam bei Allylübertragungen (lk-Verknüpfung, vgl. Abb. 12 C) und Aldoladditionen erfolgreich zum Einsatz [421]. Auch das in A aufgeführte Diol wurde mit CpTiCl₃ eingesetzt, wodurch beide Enantiomere der in C gezeigten Produkttypen zugänglich werden [422].

Charakter. So erlebt man beim Übergang von den klassischen Grignard- oder Lithium-Reagentien zu entsprechenden, durch Ummetallierung leicht zugänglichen Titan- [249–251, 299, 412], Zirconium- [249, 250, 413] oder Lanthanoid-Derivaten [414–416] eine Steigerung der Selektivität von Carbonyladditionen, welche von unter 10 zu über 90 % Ausbeute am gewünschten Produkt führen kann. Beispiele für die Unterscheidung funktioneller Gruppen, für die Bildung verschiedener Diastereoisomere und für enantioselektive Umsetzungen sind in Schema 21, Abbildung 12 bzw. Schema 22 gezeigt. Auch die reduktive Kupplung [301, 342] von Carbonylderivaten und deren Thio- und Iminoanaloga ist durch Anwendung niedervalenter Derivate von Titan, Vanadium

und Niob gewaltig verbessert und in ihrer Anwendbarkeit (z. B. auch auf Nitrile) erweitert worden (Schema 23).

Eine besonders eindrucksvolle Leistung der metallorganischen Methodologie ist die Anwendung von Allylschutzgruppen in der DNA-Synthese [430–434]. Stickstoffatome in den Basen werden dabei Allyloxycarbonyl-geschützt (AOC), und die eingesetzten Phosphoramidit-Bausteine tragen O-Allylgruppen. Diese werden im letzten Schritt, noch auf dem



Schema 23. Reduktive Kupplungen von Carbonylverbindungen und deren Analoga mit Derivaten niedervalenter Metalle der 4. und 5. Nebengruppe. A) Drei durch McMurry-Reaktion (Übersichten [342 b–d]) aus den entsprechenden Ketonen erzeugte (schöne!) ungesättigte Kohlenwasserstoffe. B) Reduktive aminierende Eintopf-Kupplungen aromatischer Aldehyde zu 1,2-Diarylethan-1,2-diaminen mit einem Vanadium(IV)-Derivat [423] oder mit „Titan(o)“ [342 d, 424]. C) Diastereoselektive gekreuzte Kupplungen zweier verschiedener Aldehyde mit VCl₂ [425] oder eines Imins mit einem Aldehyd durch NbCl₃ [426] (vgl. auch die *like*-selektive Kupplung aromatischer Aldehyde mit TiCl₄/BuLi [427]). D) 1,2-Diamine aus Nitrilen und NbCl₄/Bu₃SnH [428]. E) Regioselektive reduktive [4+2]-Carbocyclisierung von *o*-Phthalaldehyd mit einem Alkin zum Naphthol [429]. rs = Regioselektivität.

polymeren Träger, durch Behandlung mit Pd⁰/PPh₃/Butylamin/Ameisensäure in THF abgespalten. Man erhält nach diesem „Nagoya-Versfahren“ Oligonucleotide von bisher nicht bekannter Reinheit, wie aus den Vergleichen zwischen konventionell und nach der neuen Methode hergestellten Proben von Nucleotiden aus bis zu 60 Nucleosideinheiten hervorgeht (Abb. 13).

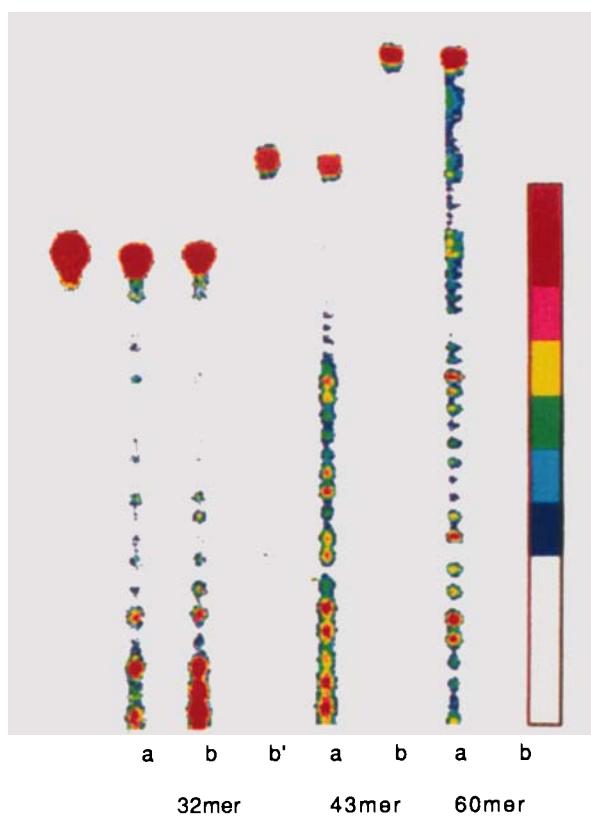


Abb. 13. „Bio-image“-Chromatogramm von Oligo-DNA-Rohprodukten [430–433]. Spuren a: Produkte, die mit der neuen (Allyl-Allyloxycarbonyl)-Schutzgruppentechnik gewonnen wurden. Spuren b: Produkte, wie sie bei gegenwärtig üblichen Methoden anfallen. Farbindikator: rot (hohe Intensität) zu blau (geringere Intensität) [434].

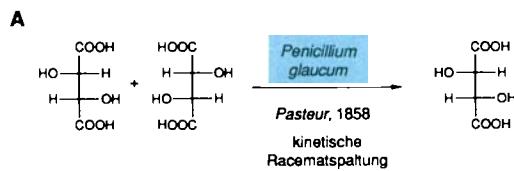
Wegen des hohen Preises und/oder der Toxizität vieler Übergangsmetalle ist die Frage nach der katalytischen Durchführung der Umsetzungen – auch im Labormaßstab – hier von besonders großer Bedeutung; sie ist in einem kürzlich erschienenen Übersichtsartikel diskutiert [435].

7. Herstellung enantiomerenreiner Verbindungen

Nichts Schnelleres gibt es als die Jahre.
Ovid (43 v. Chr.–17 n. Chr.)

Zur Zeit gibt es kaum ein Gebiet der Organischen Synthese, auf dem so viel publiziert wird, wie über die Herstellung enantiomerenreiner Verbindungen^[436–438]. Es ist leicht vorherzusagen, daß diese Aktivität bis zum Jahr 2000 folgende Resultate zeitigen wird: a) einfache Wege zur Herstellung chiraler Verbindungen aller Substanzklassen in enantiomerenreiner Form, b) katalytische Varianten für alle Reaktionen, in welchen aus achiralen Vorläufern Produkte mit wenigstens einem Chiralitätszentrum entstehen, c) entsprechende industrietaugliche Verfahren für jede gewünschte Kapazität und d) ein enorm vertieftes Wissen über die Wechselwirkung zwischen Molekülen und die Details des Verlaufes von Reaktionen. Warum sind enantiomerenreine Verbindungen in den Mittelpunkt des Interesses gerückt? Ein Hauptgrund ist sicherlich die *allgemeine* Erkenntnis, daß Enantiomere mit lebenden Organismen, die ja aus chiralen Bausteinen bestehen^[439], unterschiedlich wechselwirken

(diastereoselektive Beziehung), was dazu geführt hat, daß immer strengere Vorschriften für die Zulassung von racemischen Gemischen als Wirkstoffe erlassen wurden^[440], wodurch wiederum die Industrie in Zugzwang geriet^[435, 441, 442]. Wer schon einmal an Proben beider Enantiomere bestimmter Riechstoffe geschnuppert hat, weiß, warum die Riechstoff-Industrie eine Art Vorreiter auf diesem Gebiet war. Die erwähnte Erkenntnis ist unter Fachleuten, oder sollten wir sagen unter den Gebildeten, so alt wie die Stereochemie, denn schon *Pasteur* hat gezeigt, daß (R,R)- von (S,S)-Weinsäure durch Mikroorganismen klar unterschieden wird (Schema 24). Auch sonst gibt es nichts prinzipi-



- B**
- Herstellung enantiomerenreiner Verbindungen**
- 1) **Enantiomerentrennung** (mit Rückführung)
 - 2) **Enantioselektive Reaktion oder Reaktionsfolge** (katalytisch oder stöchiometrisch mit Rückführung)
 - 3) **Umwandlung chiraler Bausteine** (aus der Natur, nachwachsende Edukte)

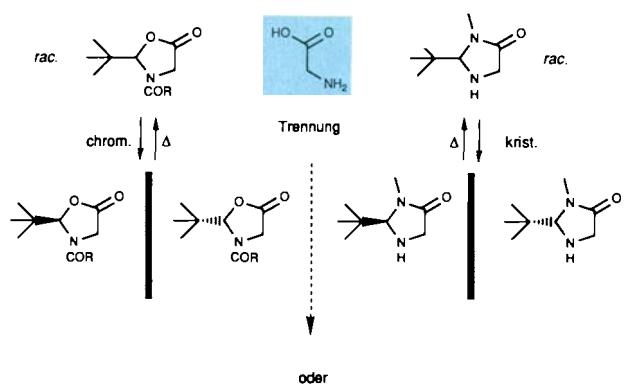
Schema 24. Kinetische Enantiomerentrennung von Weinsäure durch einen Mikroorganismus nach *Pasteur* (enantioselektive biologisch-chemische Reaktion!) und die drei Methoden der Herstellung enantiomerenreiner Verbindungen. A) Wenn man *Penicillium glaucum* auf racemischer Weinsäure (acidum racemicum) wachsen läßt, hört die Fermentation nach Verbrauch der (R,R)-(+)-Weinsäure auf; aus dem Medium isolierte *Pasteur* das (–)-Enantiomer. B) Zu den drei Methoden wurden schon in den Abschnitten 2–5 folgende Übersichtsartikel zitiert: Racematspaltung [133–137, 343a], enantioselektive Reaktionen [125, 126, 331a, c, 353, 354, 402, 435], chirale Bausteine [199, 352–354] (für den weit verbreiteten Ausdruck „chiral pool“ zeichnet der Autor des vorliegenden Artikels verantwortlich [443] – eine Jugendsünde, die ihm erst im Bannkreis von *Vlado Prelog* [444, 445] so recht bewußt wurde: Ein „readily available supply“ kann nicht chiral sein! Siehe die Bemerkungen in [436]).

piell Neues auf diesem Gebiet seit *Pasteur*, der die drei grundlegend verschiedenen Wege zu Enantiomeren vor 140 Jahren als erster beschritten hat: die Enantiomerentrennung, die enantioselektive Reaktion und die Herstellung aus anderen, von der Natur produzierten chiralen Verbindungen. Zu Recht haben sich die Synthetiker zunächst um die Reaktivität gekümmert, und die Naturstoffchemiker haben ihre Zielmoleküle in racemischer Form synthetisiert, ist doch eine umfangreiche Synthese ein Kampf um den Aufbau der korrekten Konstitution und zahlreicher stereogener Einheiten, bei dem die enantioselektive Erzeugung des ersten Chiralitätszentrums oder eine Enantiomerentrennung von irgendeinem Zwischenprodukt die geringste Sorge ist! Inzwischen ist das Interesse daran so groß, daß Tagungen diesem Thema gewidmet werden^[442, 446], daß man es zu *der Herausforderung* erklärt^[447], und daß neue Zeitschriften mit dem Titel *Asymmetry* und *Chirality* gegründet werden^[448]. Im vorliegenden Rahmen wird es nur möglich sein, einige Streiflichter zu geben^[449]. Auch ist es von der Sache her unmöglich, allgemeine Rezepte und Empfehlungen abzugeben, wie etwa darüber, welche der drei Methoden die beste wäre.

7.1. Trennung, Selektivität oder Einbau – das ist hier die (Gretchen)Frage!

Es hängt einzig von der Zielsetzung ab, nach welchem der drei Verfahren man eine enantiomerenreine Verbindung herstellt: ob man von einer ganz bestimmten Verbindung (Phenylalanin, Milchsäure, Menthol) viele Tonnen pro Jahr produzieren muß, ob man einige hundert Kilogramm pro Jahr für ein teures Pharmakon braucht, ob man Testmengen in der Medizinischen Chemie herzustellen hat, ob man im Forschungslabor heute diese und morgen jene enantiomerenreine Verbindung in Gramm-Mengen benötigt, oder ob man bei der Entwicklung neuer stereoselektiver Methoden oder bei mechanistischen Studien mit einigen Milligrammen möglichst schnell einen Effekt ermitteln möchte. Je größer die Menge, desto eher muß die Rückführung des nicht benötigten Enantiomers bei der Trennung, die Wiedergewinnung eines stöchiometrisch eingesetzten Hilfsstoffes, das Nachwachsen eines natürlichen Bausteins oder aber eine effiziente katalytische Reaktion gefordert werden. Je kleiner und vielfältiger der Bedarf, desto vielseitiger bezüglich herstellbarer Strukturtypen und anwendbarer Reaktionsarten muß die Methode sein –, der Preis spielt dabei keine Rolle; ein Extremfall dieser Art ist die Präparation radioaktiv markierter Wirkstoffe für Metabolismusstudien.

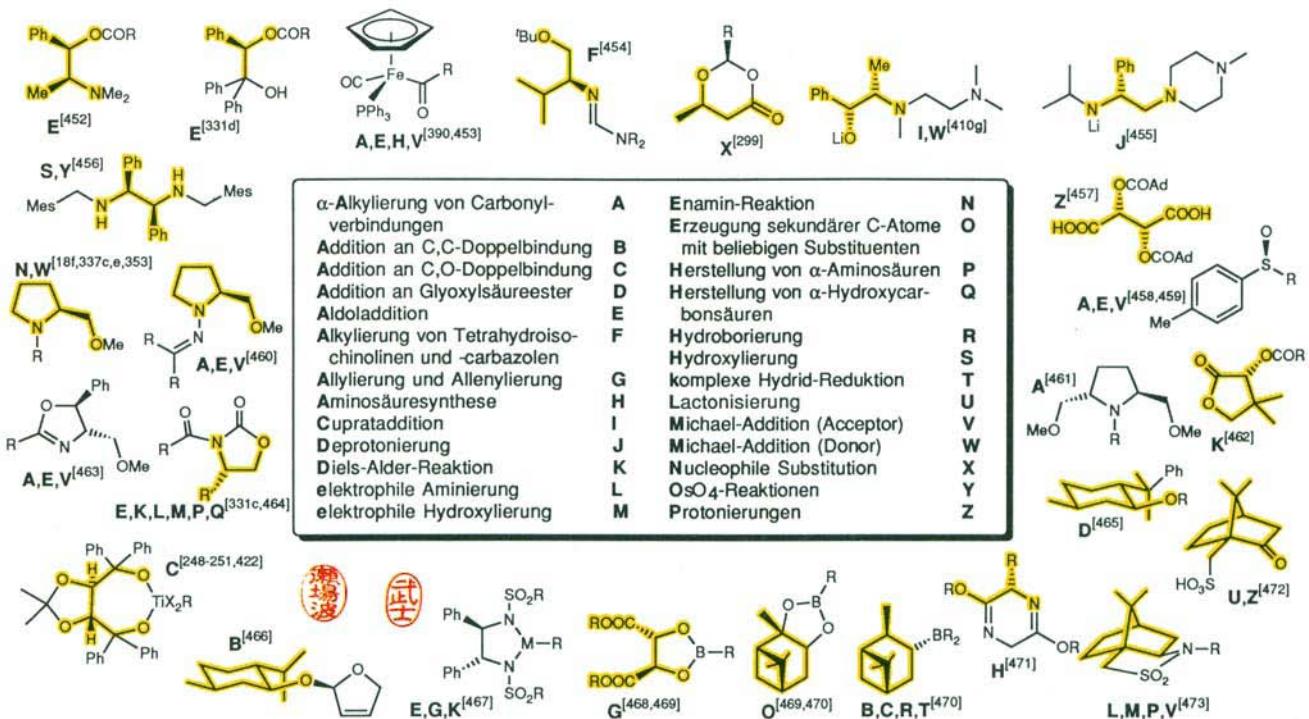
Die in den Schemata 25–27 angegebenen Beispiele demonstrieren die drei Methoden. So dienen die durch Enantiomerentrennung erhältlichen heterocyclischen Glycinderivate (siehe Schema 25) zur Herstellung ungewöhnlicher, nicht proteinogener Aminosäuren, ein Verfahren, das durchaus mit anderen Methoden^[86] konkurrieren kann. Die Selektivitätsbestimmende *tert*-Butylgruppe stammt übrigens von der BASF, die unsere Forschungen durch großzügige



Schema 25. Durch Racematspaltung leicht zugängliche Glycinderivate für die Herstellung von (R)- oder (S)-Aminosäuren. Die Oxazolidinone ($R = O\text{Bn}$, Aryl) werden durch chromatographische Enantiomerentrennung [137] (Abb. 1), die Imidazolidinone über eine Kristallisation der Mandelsäure-Salze erhalten [450] (Rückführung durch Erhitzen). Die vielfältigen Umsetzungen [137, 353, 450, 451] führen letztlich zu verzweigten und unverzweigten, nicht proteinogenen Aminosäuren mit großer „struktureller Bandbreite“.

Spenden von Pivalaldehyd unterstützt (früher verbranntes Nebenprodukt bei der Hydroformylierung von Isobutylen!).

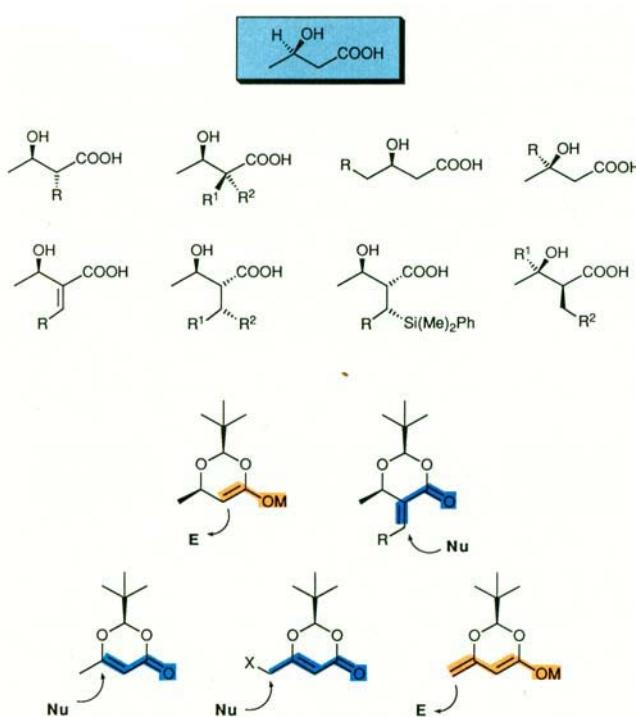
Die in Schema 26 gezeigte Kollage von Hilfsgruppen für die stereoselektive Synthese ist nur ein Ausschnitt aus den besonders erfolgreich eingesetzten Reagentien; die meisten werden aus wohlfeilen chiralen Vorläufern wie Aminosäuren, Ephedrin, 2-Amino-3-phenylpropan-1,3-diol, β -Hydroxybuttersäure, Mandelsäure, Weinsäure, Pantolacton, Menthol, Pinen oder Campher hergestellt. Die lange Liste von Hinweisen auf Anwendungen unter dem Evanschen



Schema 26. Auswahl von chiralen Hilfsstoffen für mehrstufige enantioselektive Synthesen. Die in dieser Kollage gezeigten chiralen Hilfsgruppen werden über kovalente Bindungen mit dem reagierenden Zentrum eines achiralen Moleküls zur Durchführung der unter A–Z angegebenen Transformationen verknüpft, so daß nach einer diastereoselektiven Reaktion und Abspaltung der Hilfsgruppe oder Entfernung des Hilfsstoffes ein enantiomerenangereichertes Produkt isoliert wird. Die gezeigte Kollage erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Die Farbmarkierung deutet die Vorläufer an, aus denen die Hilfsstoffe hergestellt werden. Nicht markierte Hilfsstoffe werden meines Wissens durch Racematspaltung erhalten.

Acyloxazolidinon belegt dessen überragende Bedeutung (siehe z. B. auch die Totalsynthese von Fujimycin^[51]).

Schema 27 enthält schließlich einige Umwandlungsprodukte des in industriellem Maßstab fermentativ produzierten Poly[(R)-3-hydroxybuttersäureesters]. Es befinden sich



Schema 27. Produkte von Umwandlungen der (R)-3-Hydroxybuttersäure aus dem Biopolymer PHB. Rein formal handelt es sich bei den oben gezeigten β -Hydroxsäuren um Aldoladdukte von Essigsäure oder von höheren und α -verzweigten Carbonsäuren an Aldehyde und Ketone. Darunter sind die für CC-Verknüpfungen verwendeten nucleophilen und elektrophilen Zwischenprodukte gezeigt [183, 294, 353, 354, 371, 474–476]. Wie man sieht, können auch an C-3 und C-4 der Hydroxybuttersäure Substituenten eingeführt werden, ohne daß racemische Produkte entstehen (Prinzip der Selbstregeneration des stereogenen Zentrums [353, 477, 478]).

darunter Verbindungen, die auch quartäre Zentren enthalten und damit nicht so leicht nach anderen Methoden^[479] enantiomerenrein zugänglich sind. Auf einige weitere Anwendungen der Einbaumethode kann hier nur hingewiesen werden^[480–482].

7.2. Katalytische enantioselektive Reaktionen – von Enzymen zu Chemzymen

Auch nachdem sie die Phlogiston-Theorie abgestreift hatten, waren und sind die Chemiker bis heute von den – jetzt vielfach auf molekularer Ebene verstandenen – Syntheseleistungen der Natur fasziniert. Für den Organiker ist sie, vor allem was die Selektivität und insbesondere die Enantioselektivität betrifft, Maßstab und Ansporn. So vermag ein einziges Enzymmolekül Millionen und Milliarden von Substratmolekülen umzusetzen, bevor es seine Aktivität verliert; wenn dabei ein achirales Edukt in ein chirales Produkt übergeht, beträgt die Enantiomerenausbeute nach dem Sprachgebrauch gewisser Kollegen 10^6 – 10^9 %. Bange Gefühle und Bezauberung schwingen in den folgenden drei mehr oder weniger prosaischen Aussagen mit:

„O Herr, gewähre mir die Gunst,
daß über meine hohe Kunst,
neue Synthesen zu kreieren,
nicht die Bakterien triumphieren“^[483].

„Diese neuen Katalysatoren werden besser sein als Enzyme, indem sie unter flexibleren Bedingungen arbeiten als biologische Systeme. Auch brauchen sie nicht in Wasser zu arbeiten, und sie haben keine komplizierten Cofaktoren und all den anderen Schund um sich herum, den man bei der Reinigung des Produktes los werden muß“^[484].

„Chemzyme sind kleine, lösliche organische Moleküle, die gewisse Reaktionen katalysieren können, auf sehr ähnliche Art wie natürliche Enzyme biochemische Reaktionen katalysieren. Man stelle sich einen submikroskopischen Fließbandarbeiter (oder -roboter) vor: wieder und wieder holt sich das Chemzym ein Paar Reaktantenmoleküle aus der umgebenden Lösung, zwingt sie in eine bestimmte gegenseitige Lage, schweißt sie zu einer genauen dreidimensionalen Struktur zusammen und wirft das Produktmolekül aus, um sich für das nächste Reaktantenpaar bereit zu machen“^[64b, 485].

Es ist nicht verwunderlich, daß sich die Synthetiker einerseits die Katalysatoren der Biochemie zunutze gemacht haben^[486] und daß es schon zahlreiche Standard-Labormethoden^[487–489] für die biologisch-chemische Herstellung einfacher Verbindungen gibt. Andererseits wenden sich immer mehr Forschungsgruppen der nicht biologisch-chemischen Katalyse zu^[490]. In der Tat herrscht bezüglich Katalyse eine Art Aufbruchstimmung unter den Synthetikern (siehe die soeben erschienene Sammlung von Aufsätzen „Catalysis of Organic Reactions“^[491, 492]). Es sieht so aus, als ob die Zuberer auf diesem Gebiet hauptsächlich in Japan zu finden sind. In den nächsten beiden Abschnitten folgt eine kurze Diskussion über enantioselektive Katalyse mit und ohne Enzyme.

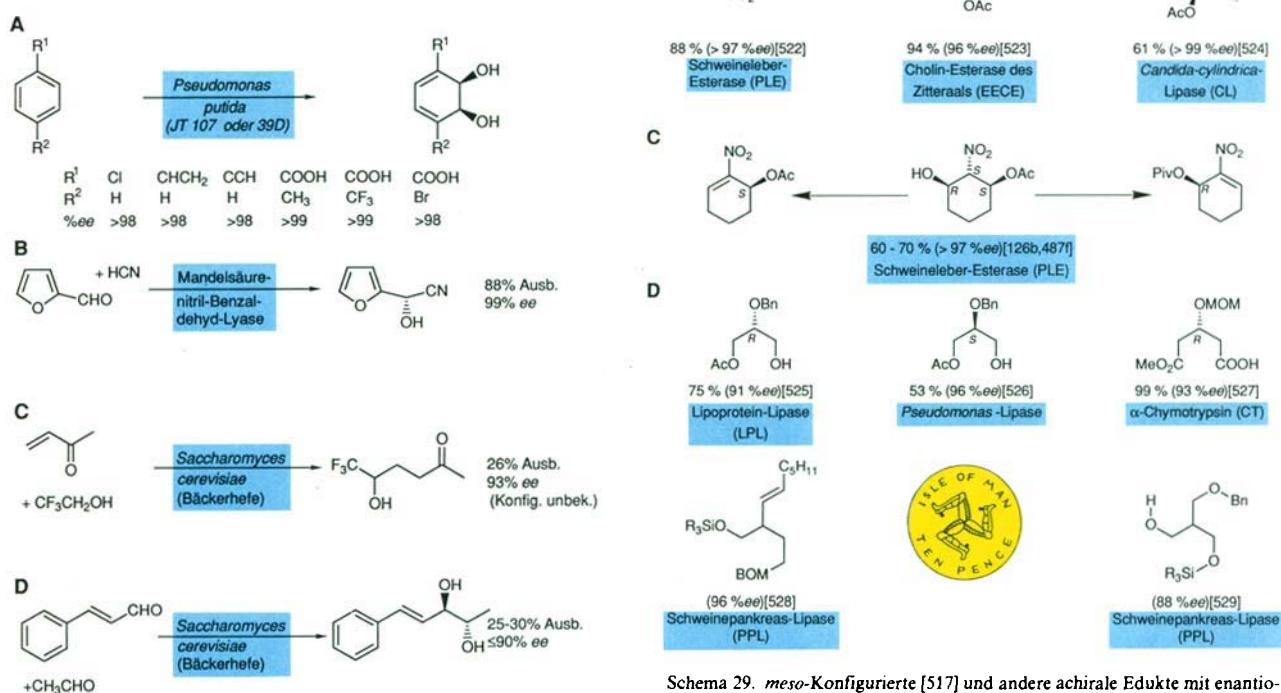
7.2.1. Biologisch-chemische Umwandlungen

Sowohl im technischen als auch im Labor-Maßstab werden solche Transformationen entweder mit ganzen Zellen oder mit isolierten Enzymen durchgeführt. Für die industrielle Anwendung lohnt es sich, auch „exotische“ Organismen oder Enzyme bis hin zu Abzymen (Abschnitt 2.3)^[114] und ausgefallene Reaktionstypen oder Reaktionsbedingungen für die Herstellung eines bestimmten Produktes zu „optimieren“; so werden z. B. Alkaloide und Farbstoffe (in Pflanzenzellkulturen^[493, 494]), *cis*-3,5-Cyclohexadien-1,2-diol (durch eine Dioxygenase^[231, 495]), Cyclosporin (durch *Tolypocladium inflatum* Gams^[232]), ein Mischpolymer aus (R)-3-Hydroxybutter- und -valeriansäure (PHB/PHV, Biopol[®]) (durch *Hydrogenomonas eutropha*^[230]), 2-Hydroxypropionsäure (Milchsäuregärung für ein Agroprodukt bei der BASF), Penicillin und andere Antibiotica, Proteine (wie Insulin und Interferon durch gentechnologisch modifiziertes *Escherichia coli*), Hydroxysterioide (durch Oxygenasen^[496]), Vitamin C (L-Sorbose aus D-Sorbit durch *Acetobacter suboxydans*^[229]) und Weinsäure in mehr oder weniger großem Maßstab fermentativ hergestellt^[497]. Eine kürzlich durchgeführte Analyse der 1987/1988 in den „Warwick Bio-Transformation Abstracts“ aufgenommenen Veröffentlichungen und Patente von Interesse für präparative Anwendungen^[498] ergab, daß 40 % davon Umwandlungen von und

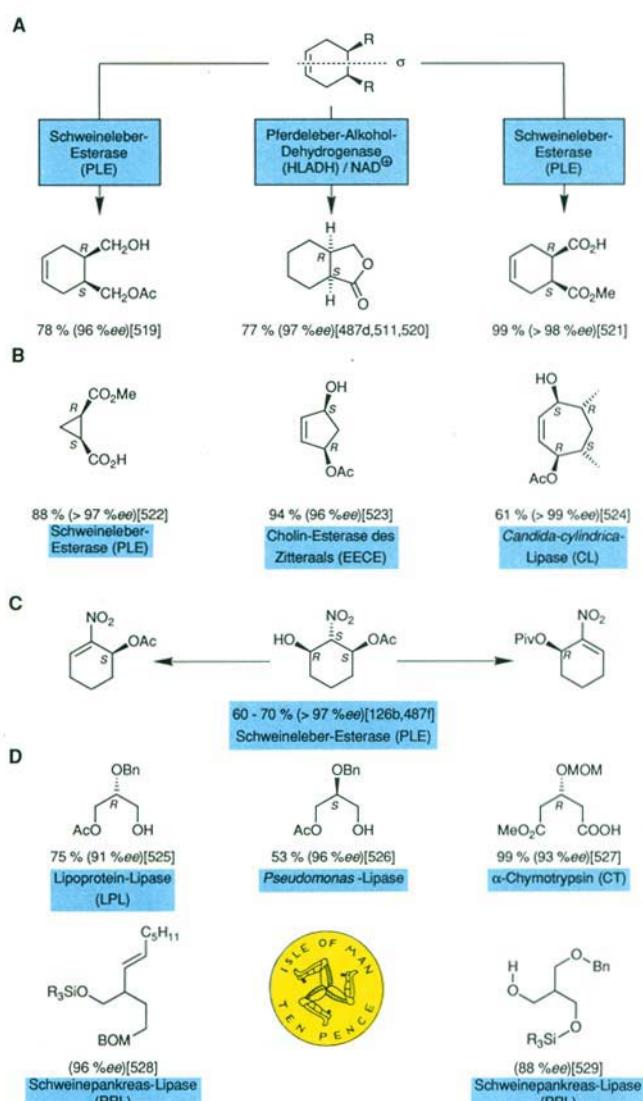
zu Estern, 25 % Dehydrogenasereaktionen und 24 % Peptid- und Oligosaccharidsynthesen betrafen. Unter den esterspaltenden Enzymen (Proteasen, Esterasen und Lipasen, d. h. Enzymen, die in großem Maßstab industriell produziert werden) überwog bei weitem die Schweineleber-Esterase, und die Hälfte aller Anwendungen für Reduktionen – praktisch alle mit ganzen Zellen – wurde danach^[488b] mit Bäckerhefe (*Saccharomyces cerevisiae*) durchgeführt^[354]. Dies zeigt, daß enzymatische enantioselektive Veresterungen, Umesterungen und Verseifungen schon jetzt Standard-Labormethoden sind. Zur Reduktion von Carbonylgruppen, die als Hydrid-Donor NADPH benötigt, nutzt man dagegen den Metabolismus der ganzen Zellen aus; die Hefe kann dabei für kleinere Ansätze ohne Bioreaktor^[499–501] gehandhabt werden^[487].

Natürlich gibt es viele Tricks und Variationen für die Durchführung von biologisch-chemischen Reaktionsschritten (wie ja auch bei den „klassischen“ Methoden der Organischen Synthese!^[502]). So läßt sich die Selektivität von Reduktionen mit Hefe (mangelnde Enantioselektivität wird oft durch die konkurrierende Wirkung mehrerer Oxidoreduktasen verursacht)^[503] durch Maßnahmen wie die Durchführung der Reaktion in Gegenwart von Zusätzen, Vorbehandlung der Hefe (z. B. „Aushungern“^[504a]), vorübergehende Modifizierung des Substrates (vgl. Schutzgruppentechnik)^[503] oder Übergang zu einem organischen Medium (z. B. „Mikroemulsion“^[504b]) verbessern^[505]. Der Einsatz des leicht zu züchtenden thermophilen Mikroorganismus *Thermoanaerobium brockii*, der sich bei 70–80 °C am wohlsten fühlt, kann Vorteile für Selektivität und Handhabbar-

keit haben (keine Sterilisation der Apparatur notwendig)^[506, 507]. Auch bei der Verwendung isolierter Enzyme oder Enzymkonzentrate (häufig im Falle von Schweineleber-Esterase eingesetzt^[126]) gibt es zahlreiche Möglichkeiten, Ausbeute, Selektivität und Isolierbarkeit der Produkte durch die Art der Reaktionsführung (Abschnitt 4, ·B und ·C) zu verbessern. Für die Herstellung von Aminosäuren wird im Großen^[508–510] wie im Kleinen^[511] die biologisch-chemische Methode eingesetzt, wobei die verwendeten Enzyme entweder festphasenfixiert oder in eine Membran eingesperrt werden^[509, 511] (Dialyserohr, Beutel oder Schlauch, der z. B. nur Moleküle mit Molekulargewichten unter 1000 Dalton, also Edukte und Produkte, durchläßt). Während im Falle der Aminosäuren die Verwendung wässriger Medien möglich, ja nötig ist, stellt mangelnde Polarität oder Wasserlöslichkeit von Edukt und/oder Produkt oft den limitierenden



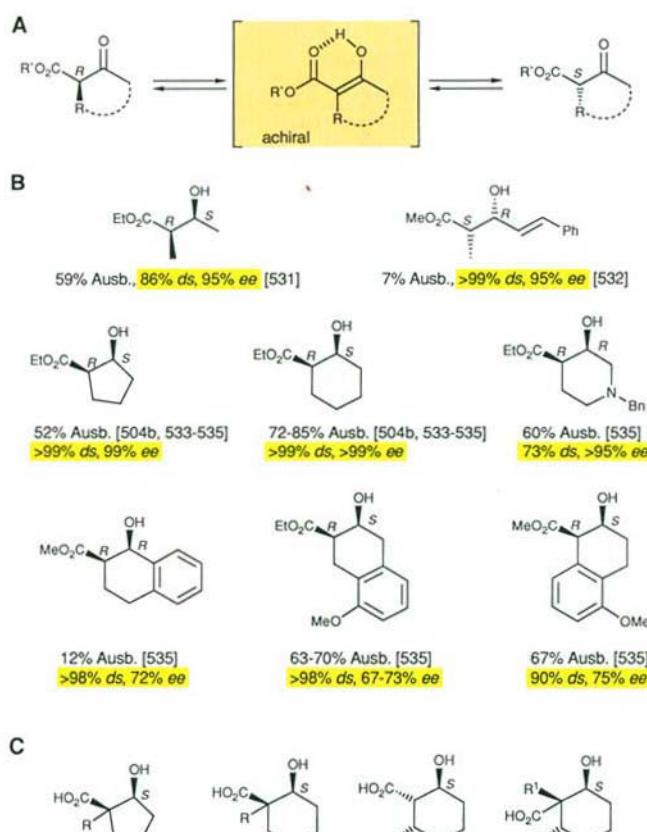
Schema 28. Biologisch-chemische Reaktionen unter enantioselektiver Hydroxylierung oder CC-Verknüpfung. A) Die Mikroorganismen, welche Arene zu Cyclohexadienolen hydroxylieren, wurden an einer Deponie gefunden, wo aromatische Verbindungen lagerten [231, 495, 514]. B) Aus Mandelmehl extrahierbare MBL katalysiert die Cyanhydrinreaktion zu (R)-2-Hydroxy-carbonsäurenitriten (aliphatische und aromatische Aldehyde können eingesetzt werden) [513]. C) Formaleine Michael-Addition von Trifluoroethanol (d¹-Reaktivität [18 g]) an Methylvinylketon (Oxidation von Trifluoroethanol zum Aldehyd und Thiaminpyrophosphat – Umpolung!!) [515]. D) Analoge Reaktion unter 1,2-Addition von Acetaldehyd an Zimtaldehyd [516].



Schema 29. *meso*-Konfigurierte [517] und andere achirale Edukte mit enantiotopen Gruppen [518] als ideale Substrate biologisch-chemischer Umsetzungen. Nach der enzymatischen Reaktion kann durch geeignete einfache Synthesemanipulationen praktisch immer Bild oder Spiegelbild eines Produktes hergestellt werden (z. B. C). A) Produkte, die sich letztlich vom Diels-Alder-Addukt aus Butadien und Maleinsäureester ableiten; R ist im ersten Fall CH₂OAc, im zweiten CH₂OH (Hydrierung der Doppelbindung!), im dritten CO₂Me. B) Drei-, Fünf- und Siebenring-Derivate mit bis zu vier stereogenen Zentren aus den *meso*-Vorläufern. C) Drei benachbarte funktionelle Gruppen und stereogene Zentren an Cyclohexan und enantiomeren Nitrocyclohexylestern. D) Chirale Derivate C₁- und C_{3v}-symmetrischer Verbindungen – vielseitige Edukte.

Faktor für den Einsatz der biologisch-chemischen Methode dar. Hier können, vor allem bei Umsetzungen mit isolierten Enzymen, organische Medien Abhilfe schaffen^[125, 512, 513], allerdings meist mit beträchtlichen Einbußen in der Reaktionsgeschwindigkeit.

Für den Synthetiker am attraktivsten sind Reaktionen, bei denen aus achiralen oder über achirale Zwischenprodukte schnell äquilibrierenden chiralen Edukten mit möglichst vielen stereogenen Zentren und funktionellen Gruppen *ein* enantiomerenreines Produkt entsteht. Einige solche Prozesse sind in den Schemata 28–30 gezeigt. Unter ihnen lassen sich



Schema 30. Bäckerhefe macht's möglich [530]. Der Reduktion von 3-Oxoestern mit stereogenem Zentrum in 2-Stellung durch Hefe ist eine Keto-Enol-Tautomerie vorgelagert. Die Hefe reduziert das (*R*)-Enantiomer und entfernt es dadurch aus dem Gleichgewicht, so daß eine kinetische Enantiomeren trennung mit *in-situ*-Rückführung und anschließender diastereoselektiver Reduktion vorliegt. Die relative Topizität [444] der Carbonylgruppe folgt dabei der Prelog-Regel, nach welcher das Hydrid von der *Re*-Seite des trigonalen Zentrums von R_GCOR_K übertragen wird (bei Priorität $R_G > R_K$; beim Styrylderivat hat die Styrylgruppe die Funktion der größeren Gruppe – falls bei der geringen Ausbeute eine solche Aussage überhaupt zulässig ist!). A) Gleichgewicht zwischen den enantiomeren 3-Oxoestern. B) Hefereduktionsprodukte der zugehörigen 3-Oxoester. C) Enantiomerenreine Hydroxycyclopentan- und -cyclohexancarbonsäurederivate aus den entsprechenden Hefereduktionsprodukten [534].

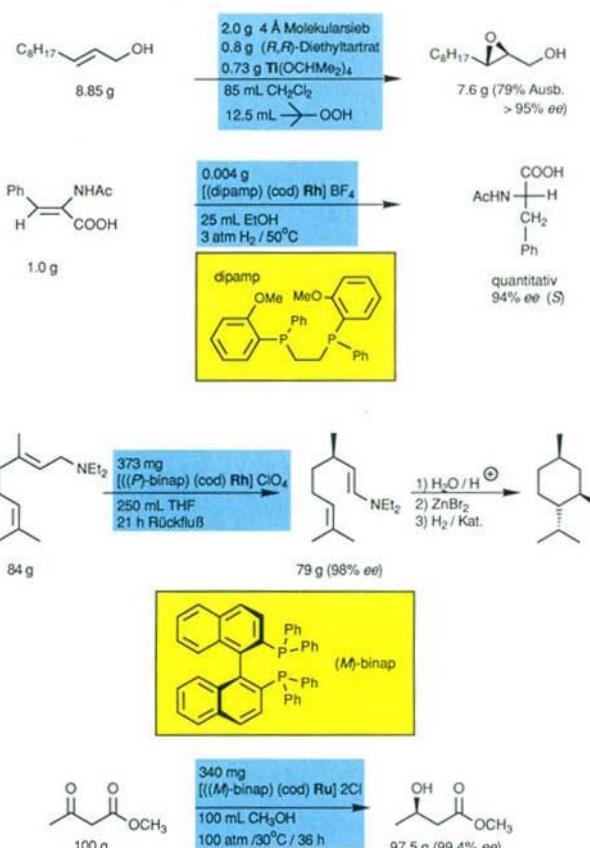
wiederum diejenigen am einfachsten durchführen, welche mit Enzymen funktionieren, die *keine* Cofaktoren – außer Metall-Ionen – benötigen. Beim Betrachten der Strukturen von „unnatürlichen“ Verbindungen, die erfolgreich in biologisch-chemische Transformationen eingesetzt werden können^[486–489, 496, 512], verwundert immer wieder die Vielfalt: Enzyme können überraschend „tolerant“ sein^[536]. Vielleicht ist es kein Zufall, daß die am häufigsten verwendeten Reagentien dieser Art in der Natur Funktionen haben, die

eine Flexibilität erforderlich machen: Leber-Esterasen stammen aus dem wichtigsten Entgiftungsorgan der Säugetiere und bestehen aus Isoenzym-Mischungen; Monooxygenasen („Hydroxylasen“) sind z. B. dafür da, Kohlenwasserstoffe „metabolisierbar“ zu machen; Lipasen können allgemein Fettsäureester spalten; Hefe schließlich hat sich zum Wachsen auf den verschiedensten Nährböden und unter variablen Bedingungen „fortentwickelt“.

7.2.2. Enantioselektive Katalyse – Basen, Phasentransfer und Ligandensphäre von Metallen

Die einzige katalytisch durchführbare enantioselektive Reaktion, welche sich als allgemeine Labormethode bisher etabliert hat, ist die Sharpless-Epoxidierung^[537]. Nicht nur werden wohlfeile Reagenzien verwendet (*tert*-Butylhydroperoxid, Titanat und Weinsäureester), nicht nur gehören Edukte (Allylalkohole) und Produkte (Epoxide) zu ubiquitären Verbindungstypen in der Organischen Synthese, sondern die Anwendungsbreite, das heißt Unempfindlichkeit bezüglich Struktur (Konstitution, Konfiguration, Chiralität) des Substratmoleküls, ist außerordentlich groß; durch die Wahl des Chiralitätssinnes des eingesetzten Weinsäureesters kann somit nicht nur der Chiralitätssinn, sondern auch die relative Konfiguration eines Produktes festgelegt werden^[538]. Ein Beispiel für eine einfache enantioselektive Epoxidierung wird in Schema 31 gegeben.

Schon nicht mehr ganz so einfach im Labormaßstab durchzuführen und zu reproduzieren – wiewohl gleichfalls



Schema 31. Vier Beispiele für Übergangsmetall-katalysierte enantioselektive Umsetzungen, die Sharpless-Epoxydierung von 2-Undecen-1-ol [537d], die Knowles-Hydrierung zu Phenylalanin [435, 539], die Otsuka-Synthese von Menthol [540] und die Noyori-Reduktion von Acetessigester [402a].

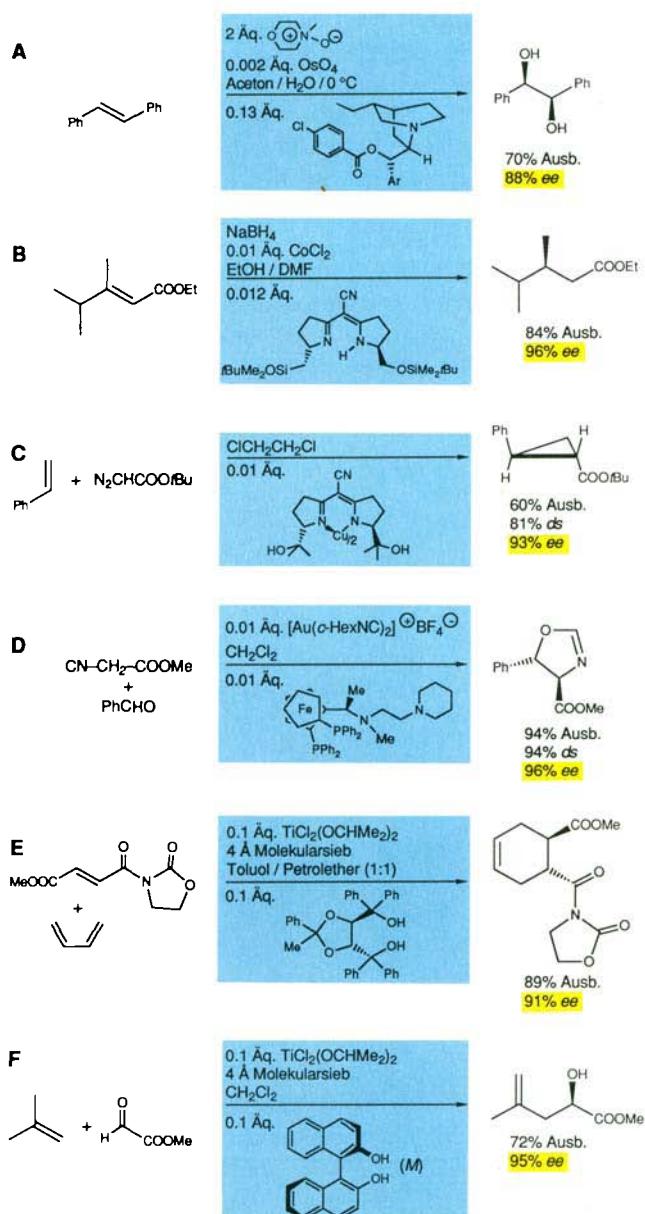
von großer Anwendungsbreite – sind die durch chirale Phosphankomplexe von Rhodium und Ruthenium katalysierten Hydrierungen und Wasserstoffverschiebungen^[402, 539 – 541] (Schema 31). Wenn man die Bedingungen^[402a] für die Reduktion von Acetessigester zu (*R*)-3-Hydroxybuttersäureester in Schema 31 sieht, darf man gespannt sein, ob die Übergangsmetallkatalysierte oder eine der schon erwähnten fermentativen Methoden^[230] zur Produktion großer Mengen dieser – z. B. auch für die Thienamycinsynthese – wichtigen Hydroxysäure das Rennen machen wird; die „Volumen-

ausbeute“ spricht jedenfalls für das nicht-biologisch chemische Verfahren!

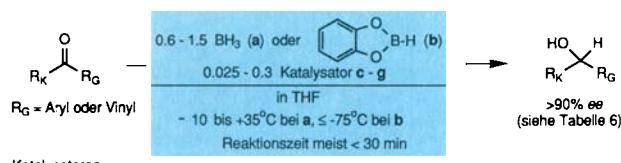
Einige weitere, durch Übergangsmetallkomplexe enantioselektiv katalysierte Standardreaktionen der Organischen Chemie^[542] sind in Schema 32 gezeigt, während auf zwei nicht in der Ligandensphäre von Metallen ablaufende katalytische Prozesse hier nur hingewiesen werden kann (Phasentransfer-Bedingungen bei einer enantioselektiven Aminosäuresynthese^[543a] und durch Chinaalkaloide katalysierte Cycloaddition von Keten an α -halogenierte Aldehyde zu β -Lactonen^[543b]).

Es fällt auf, daß bei vielen als katalytisch bezeichneten Reaktionen doch recht große Mengen des „Katalysators“ zugesetzt werden. So hat ein benzyliertes oder benzoiliertes Chininderivat ein Molekulargewicht von über 400 Dalton; wenn man mit 0.1 Äquivalenten davon die Umsetzung zu einem Produkt vom Molekulargewicht 120 bewirkt, ist das Verhältnis so, daß ein *wirklicher* Katalysechemiker diese Reaktion nicht zu seinem Fachgebiet zählen würde^[549]. Es fällt auch auf, daß gerade die erfolgreichsten katalytischen enantioselektiven Reaktionen entweder zufällig entdeckt wurden oder das Ergebnis jahrelanger Optimierungsanstrengungen sind. Auch wenn es manchmal gelungen ist, den Mechanismus aufzuklären^[550] – neuester Vorschlag für den rationellen Entwurf von strukturell definierten, chiralen Katalysatoren allenfalls erste Ansätze zu erkennen^[551]; ein Beispiel sei zum Abschluß beschrieben.

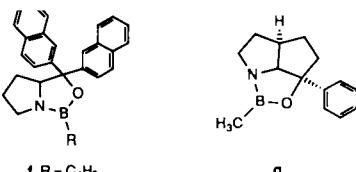
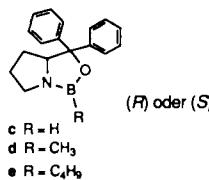
In den letzten Jahren erhielt eine Gruppe von Reaktionen besondere Aufmerksamkeit, bei denen eine gegenüber Aldehyden und Ketonen unreaktive metallorganische Verbindung durch katalytische Mengen eines chiralen Aminoalkohols zur enantioselektiven Carbonyladdition aktiviert wird. Als metallorganische Verbindungen dieses Typs wurden Alkylzink^[552] und Alkylbleiverbindungen^[553], vor allem aber Borane und Borate^[554] eingesetzt. Letztere haben den Vorteil, daß man am ehesten – vor oder nach Durchführung des Experiments! – ein mechanistisches Modell entwerfen kann. Alkyl-, Alkoxy-, Aryloxy- und Dialkylamino-Gruppen sitzen kinetisch fester am Borzentrum als an anderen Metallzentren, wo dynamische Prozesse schnellen Liganden-austausch bewirken können. Noch wichtiger aber ist, daß man sich darauf verlassen kann, daß Bor nicht mehr als vier Liganden, und diese tetraedrisch angeordnet, haben darf (Oktettregel!). Mit der weiteren Ausnahme^[555] von Beryllium, dessen Giftigkeit bisher Anwendungen in der Organischen Synthese verhinderte, haben alle anderen Metalle je nach Wertigkeit und Stellung im Periodensystem bis zu sechs (und mehr) Ligandenpositionen zu besetzen (tetragonal-planare, tetraedrische, trigonal-bipyramidal, tetragonal-pyramidal, oktaedrische etc. Geometrie). Schließlich sind BC-, BO- und BN-Bindungen kürzer als die CC-, CO- und CN-Bindungen^[556], so daß die an Bor gebundenen Gruppen näher zusammenrücken als bei borfreien Verbindungen und erst recht bei Verbindungen mit anderen Metallen, wodurch wiederum sterische (van-der-Waals-Abstoßung) und polare Wechselwirkungen (Coulomb-Kräfte) stärker wirksam werden^[557]. Das mechanistische Modell, das für eine Gruppe von chiralen Katalysatoren zur enantioselektiven Reduktion von aromatischen und α , β -ungesättigten Ketonen mit Boranen vorgeschlagen wurde, erwies sich denn auch zur Deutung aller experimenteller Befunde als so zuverlässig, daß



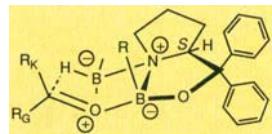
Schema 32. Ausgewählte Übergangsmetall-katalysierte enantioselektive Reaktionen. A) Hydroxylierung mit Osmiumtetroxid, durch ein Chinaalkaloid beschleunigt und enantioselektiv gesteuert [544]. B) Hydrierung eines α , β -ungesättigten Esters mit NaBH₄/chiralem Co-Katalysator (Ligand aus Pyroglutaminsäure) [490e]. C) Cyclopropanierung mit Diazessigester [Kupfer(II)/chiraler Semicorrin-Ligand] [490e]. D) Der Goldkomplex eines komplizierten chiralen Ferrocen-Liganden katalysiert die Addition von Isocyansäigester an Benzaldehyd zu einem *threo*-Phenylyserin-Derivat [545]. E) Mit einem von Weinsäure abgeleiteten [248 – 251] Liganden entsteht ein Ti-Komplex, der die Diels-Alder-Reaktion katalytisch enantioselektiv steuert [546, 547]. F) Aus Bisanaphthol/TiCl₂(OCHMe₂)₂ bildet sich ein Derivat [420], welches bei der Reaktion von Isobutylen mit Glyoxalsäureester die enantiotopen Seiten des Aldehyds differenziert [548].



Katalysatoren:

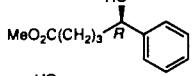
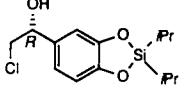
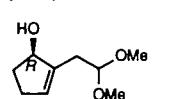


vorgeschlagene
sesselartige Anordnung
für die Reduktion
(bei $R_G > R_K$: rel. Topizität like)



Schema 33. Katalytische enantioselektive Reduktion von Ketonen nach Corey et al. [559]. Einige Beispiele und Zitate sind in Tabelle 6 zusammengestellt. Wie im Text beim Vergleich mit dem Arbeiter am Fließband beschrieben, fungiert nach den Vorstellungen der Autoren das bi- oder tricyclische Borderivat am Bor-Atom als Lewis-Säure zur Aktivierung des zu reduzierenden Ketons. Das benachbarte brückenkopfständige Stickstoff-Atom bindet Boran und aktiviert es für die Hydridübertragung; die beiden achiralen Reaktionsspartner werden in einer chiralen Umgebung so zusammengebracht, daß eine der enantiotopen Seiten der Carbonylgruppe bevorzugt dem hydridübertragenden Bor zugewandt ist. Für den katalytischen Verlauf ist aber auch wichtig, daß die Produktalkoholatgruppe vom ringständigen Bor-Atom auf ein anderes Bor-Atom übertragen und vom Katalysator abgelöst wird.

Tabelle 6. Reduktionen von Ketonen mit den in Schema 33 gezeigten Boranen a und b und den chiralen Katalysatoren c - g [567]. Auch mit dem rein aliphatischen Keton Cyclohexyl-methyl-keton wurden Reduktionen mit Enantioselektivitäten bis 95:5 beobachtet. Im letzten Fall wurde das Boran b mit D statt H (am Bor) eingesetzt.

Produkt aus dem Keton (oder Aldehyd)	Boran	Katalysator	Lit.		
Formel	Ausb.	ee	Äquiv.	Äquiv.	
	>99%	97%	a	1.2	(S)-c 0.1 [559]
	quant.	97%	a	0.6	(S)-d 0.1 [560]
	>90%	95%	a	0.6	g 0.1 [561]
	96%	97%	a	0.6	(R)-f 0.1 [562]
	>95%	93%	b	1.5-2.0	(S)-e 0.1 [563]
	91%	90%	a	0.6	(R)-d 0.2 [564]
	88%	93%	a	0.6	(S)-d 0.1 [565]
	90%	91%	b	1.5	(S)-f 0.3 [566]

Corey sich verführen ließ, das schon mehrfach erwähnte Wort „Chemzym“ zu kreieren^[12b, 64, 485, 558]; in Schema 33 und Tabelle 6 sind einige Beispiele für diese Reduktion und der vorgeschlagene Mechanismus gezeigt.

8. Schlußbemerkungen

*Lehre mich die wunderbare Weisheit,
daß ich mich irren kann.
„Gebet einer alten Frau“
zugeschrieben Teresa von Ávila (1515–1582)*

Beim Schreiben und Vortragen ist nichts schlimmer als ein schlechter Titel, und die schlechtesten versprechen zu viel! Es ist zu hoffen, daß der vorliegende Beitrag nicht in diese Kategorie eingeordnet wird; das letzte Wort im Titel (– wohin?) hat mir denn auch viel Kopfzerbrechen und Gewissensbisse bereitet.

Ich erachte das Thema schon dann als nicht verfehlt, wenn die Lektüre mit der einseitigen, aber weit verbreiteten Meinung aufräumt, die Organische Chemie und Synthese sei eine reife Wissenschaft. Weder stagniert sie, noch geht es mit ihr bergab! Welche Hauptstößrichtungen sie nach meiner Einschätzung nehmen wird, habe ich in den einzelnen Abschnitten und in der Zusammenfassung ganz am Anfang ausgedrückt.

Der Beitrag hat für mich auch dann sein Ziel nicht verfehlt, wenn die insgesamt etwa 1000 Literaturhinweise vor allem jüngeren Kollegen Anregungen zu bringen vermögen. Diejenigen Leser, welche die begrenzte, sehr persönliche Auswahl von Themen als unausgewogen und die gedrängte Art der Darstellung als linkisch (Abb. 14) empfinden, haben

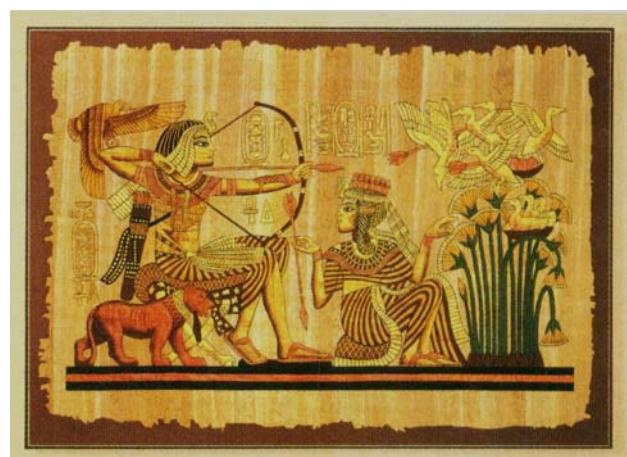
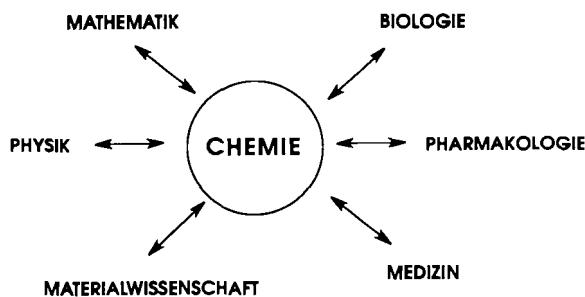


Abb. 14. Farbbild nach einer altägyptischen Vorlage (von der Firma Franklin Mint AG, Zug (Schweiz) vertrieben). Jäger und Jägerin haben homochirale Paare von linken Händen und treffen doch ihr Ziel. Der Autor hofft, daß er durch die vielen Stellungnahmen, Wertungen und schwierigen Entscheidungen, welche Arbeitsrichtungen und welche Arbeitsgruppen zu erwähnen seien, keine Freundschaften und Zuneigungen verloren hat und daß er sich nicht – wie der Bogenschütze auf diesem Bild – selbst die „Schlinge um den Hals“ gelegt hat.

hoffentlich trotzdem die Botschaft empfangen, die ich verbreiten möchte: die Organische Synthese wendet sich kraftvoll und lebendig neuen Zielen zu und ist dabei, alte Träume Wirklichkeit werden zu lassen. Wenn man sieht, wie viel die chemische Methodik zum Fortschritt auf anderen Gebieten

beiträgt, so muß man den Inhalt der Aussage, wonach die Chemie dabei sei, ihre Identität zu verlieren^[2], umkehren und feststellen, daß sie mehr denn je die zentrale Wissenschaft ist (Schema 34)^[568]. Was für ein Wandel seit der Zeit,



Schema 34. Chemie, und mit ihr die Organische Synthese, im Zentrum zahlreicher Wissenschaften.

als *Albertus Magnus* (1193–1280) in seinem Traktat „*De Alchemia*“ an erste Stelle in der Liste von Anforderungen an einen Alchemisten setzte:

*Er muß schweigsam und besonnen sein
und soll niemandem das Resultat
seiner Operationen mitteilen.*

Dieser Artikel wäre nicht ohne die Hilfe zahlreicher Mitarbeiter zustande gekommen: Es sind dies Albert K. Beck (Literaturverzeichnis), Silvia Sigrist (Anfertigung des Manuskriptes), Linda Behrendt (Abbildungen, Schemata, Tabellen), Josef Meienberger (Abteilungsbibliothekar) und Christoph von dem Bussche-Hünnefeld (Literaturrecherchen), Bernd Lamatsch und Dietmar Plattner (Strukturdaten), Stefan Blank, Denis Blaser, Richard Breitschuh, Urs Gysel, André Jeanguenat, Axel Neidlein, Christof Schickli und Adrian Thaler (Anfertigung von Zeichnungen und Abbildungen) sowie der Rest der Gruppe (Korrektur aller Namen und Zahlen der Literaturliste in der Bibliothek). Ihnen allen danke ich von Herzen; ich empfinde es als ein Privileg, von zahlreichen talentierten und motivierten jungen Menschen umgeben zu sein. Mein Dank geht auch an die Kollegen, welche mir Informationen, Daten, Zeichnungen oder Abbildungen zur Aufnahme in diesen Artikel überlassen haben (siehe auch Hinweise in den Legenden und in der Literaturliste): E. Bayer (Tübingen), G. Boche (Marburg), Z. Brich (Sandoz, Basel), E. C. Constable (Cambridge, UK), R. R. Ernst (Zürich), A. Eschenmoser (Zürich), E. Galantay (Sandoz, Basel), J. Hajdu (Oxford), D. Hilvert (LaJolla), B. L. Karger (Boston), P. T. Lansbury (Boston), R. Noyori (Nagoya), L. E. Overman (Irvine), Sir D. Phillips (Oxford), J. F. Stoddart (Sheffield), W. F. van Gunsteren (Groningen), E. Vedejs (Madison) und E. Zass (Zürich).

Eingegangen am 9. Mai 1990 [A 778]

[1] Roald Hoffmann arbeitet zur Zeit an einer 26teiligen Fernsehserie mit dem Titel „The World of Chemistry“, die 1991 in den USA ausgestrahlt werden soll, und plant eine Reihe von drei einstündigen Sendungen „The Molecular World“! [S. C. Stinson, *Chem. Eng. News* 67 (1989), Nr. 23, S. 19–21].

[2] J. Maddox, Chefredakteur der Zeitschrift *Nature*, stellte in einer Rede in Maastricht (Niederlande) im März 1988 folgende Behauptungen auf: „Chemists have done wonders in losing their identity in the rest of science. Some might argue the point, but it is a fact that the Nobel committee

awarded its 1985 chemistry prize to a pair of mathematicians. – Meanwhile, the practice of what still passes for chemistry seems to have been largely preempted by outsiders – physicists, quantum theoreticians, computer mavens, statisticians, instrument designers, laser experts, genetic engineers, medical researchers, psychiatrists, astronomers, material specialists and a host of other species. Truly, the science of chemistry has lost its identity.“ (Diese Sätze werden hier mit Genehmigung von Herrn Maddox wiedergegeben; siehe auch [12b].)

- [3] H. A. Hauptman und J. Karle, für die Entwicklung der direkten Methoden zur Röntgenstrukturanalyse von Molekülen ohne Schweratome. „Direkte Methoden und anomale Dispersion“ (Nobel-Vortrag): H. Hauptman, *Angew. Chem.* 98 (1986) 600–610; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 603–613; „Die Gewinnung von Phaseninformation aus Intensitätsdaten“ (Nobel-Vortrag): J. Karle, *ibid.* 98 (1986) 611–626 bzw. 25 (1986) 614–629.
- [4] Ein in diesem Zusammenhang lesenswertes Editorial von R. Scheffold trägt den Titel „Synthese: Jugendstil oder Postmoderne“ [Chimia 43 (1989) 37]. Vergleiche auch einige Gedanken von B. Giese zum Thema „Perspektiven der organischen Chemie“: *Merck-Spektrum* (Darmstadt) 1/90 (1990). Eine sorgenvolle Analyse der Situation unserer Wissenschaft trägt den Titel „What's wrong with chemistry?“ [M. Heylin, *Chem. Eng. News* 68 (1990) Nr. 5, S. 3].
- [5] „DNA-Sequenzierung und Gen-Struktur“ (Nobel-Vortrag): W. Gilbert, *Angew. Chem.* 93 (1981) 1037–1046.
- [6] Monographie: W. Saenger: *Principles of Nucleic Acid Structure*, Springer, New York 1984.
- [7] E.-L. Winnacker: *Gene und Klone*, Verlag Chemie, Weinheim 1984; „Gensynthese“: J. W. Engels, E. Uhlmann, *Angew. Chem.* 101 (1989) 733–752; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 28 (1989) 716–734.
- [8] „Festphasen-Synthese“ (Nobel-Vortrag): R. B. Merrifield, *Angew. Chem.* 97 (1985) 801–812; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 799–810; „Solid-phase peptide synthesis: a silver anniversary report“: G. Barany, N. Kneib-Cordonier, G. Mullen, *Int. J. Pept. Protein Res.* 30 (1987) 705–739; „True automation of peptide synthesis“: R. C. Sheppard, *Chem. Br.* 24 (1988) 557–562.
- [9] O. W. Webster, W. R. Hertler, D. Y. Sogah, W. B. Farnham, T. V. Rajan Babu, *J. Macromol. Sci. Chem.* A21 (1984) 943.
- [10] „Size of Alkyl Group R: Principal Factor Determining Wettability of Surface-Functionalized Polyethylenes (PE-CONHR and PE-CO₂R) by Water“: M. D. Wilson, G. S. Ferguson, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 1244, siehe auch den Artikel von Whitesides im Buch von Roberts [79b].
- [11] R. W. Armstrong, J.-M. Beau, S. H. Cheon, W. J. Christ, H. Fujioka, W.-H. Ham, L. D. Hawkins, H. Jin, S. H. Kang, Y. Kishi, M. J. Martinelli, W. W. McWhorter, Jr., M. Mizuno, M. Nakata, A. E. Stutz, F. X. Talamas, M. Taniguchi, J. A. Tino, K. Ueda, J. Uenishi, J. B. White, M. Yonaga, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 7530.
- [12] a) Eine aus US-amerikanischer Sicht vollständige Beschreibung der Lage findet man im sogenannten *Pimentel Report: Opportunities in Chemistry*, National Academic Press, Washington, D. C. 1985 (ISBN 0-309-03594-5); b) „Something Valuable from Almost Nothing: A Personal View of Synthetic Chemistry“: E. J. Corey, *Chemist (Washington, D. C.) July/August 1989*, 3–5.
- [13] Soeben erschien ein Buch, in dem illustriert wird, wie die Produkte der Chemie den Alltag des Menschen seit rund 135 Jahren verändern: E. Bäumler: *Farben Formeln Forscher. Hoechst und die Geschichte der industriellen Chemie in Deutschland*, Piper Verlag, München 1990.
- [14] Der *Pimentel Report* [12a] kommt 1985 zum Schluß, daß fünf Prioritäten auf dem Gebiete der Chemie zu setzen seien. Die ersten beiden betreffen die Synthese: A) *Understanding Chemical Reactivity* („We propose an initiative to apply the full power of modern instrumental techniques and chemical theory to the clarification of factors that control the rates of reactions and to the development of new synthetic pathways for chemical change“). B) *Chemical Catalysis* („We propose an initiative to apply the techniques of chemistry to obtain a molecular-level and coherent understanding of catalysis that encompasses heterogeneous, homogeneous, photo-, electro-, and artificial enzyme catalysis“).
- [15] „General Methods for the Construction of Complex Molecules“: E. J. Corey, *Pure Appl. Chem.* 14 (1967) 19–37.
- [16] E. J. Corey, X.-M. Cheng: *The Logic of Chemical Synthesis*, Wiley, New York 1989.
- [17] a) Entgegen Coreys ursprünglicher, für retrosynthetische Analysen sehr nützlichen Definition des *Synthons* [15] ist dieser Ausdruck zur Bezeichnung von Synthesewischenprodukten degeneriert, so daß ihn Corey selbst, z. B. im oben zitierten Buch [16] über sein bisheriges Lebenswerk, überhaupt nicht mehr benutzt! b) „Retrosynthetic Thinking – Essentials and Examples“ (Robert Robinson Lecture): E. J. Corey, *Chem. Soc. Rev.* 17 (1988) 111–133.
- [18] Übersichtsartikel: a) „Methoden und Möglichkeiten der nucleophilen Acylierung“: D. Seebach, *Angew. Chem.* 81 (1969) 690–700; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 8 (1969) 639–649; b) „Nucleophile Acylierung mit 2-Lithium-1,3-dithianen bzw. 1,3,5-trithianen“: D. Seebach, *Synthesis* 1969, 17–36; c) „Umpolung (dipole inversion) of carbonyl reactivity“: D. Seebach, M. Kolb, *Chem. Ind. (London)* 1974, 687–692; d) „Umpolung der Reaktivität von Aminen. Nucleophile α -sek.-Aminoalkylierung

- über metallierte Nitrosamine": D. Seebach, D. Enders, *Angew. Chem.* 87 (1975) 1–18; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 14 (1975) 15–32; e) „Umpolung of the Reactivity of Carbonyl Compounds Through Sulfur Containing Reagents": B.-T. Gröbel, D. Seebach, *Synthesis* 1977, 357–402; f) „Nitroaliphatic Compounds – Ideal Intermediates in Organic Synthesis?": D. Seebach, E. W. Colvin, F. Lehr, T. Weller, *Chimia* 33 (1979) 1–18; g) „Methoden der Reaktivitätsumpolung": D. Seebach, *Angew. Chem.* 91 (1979) 259–278; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 18 (1979) 239–258; h) T. A. Hase (Hrsg.): *Umpoled Synthons*, Wiley, New York 1987; i) „Synthetic Uses of the 1,3-Dithiane Grouping from 1977 to 1988": P. C. Bulman Page, M. B. van Niel, J. C. Prodrer, *Tetrahedron* 45 (1989) 7643–7677; j) „Ketene Dithioacetals in Organic Synthesis: Recent Developments": M. Kolb, *Synthesis* 1990, 171–190.
- [19] „Sulfidkontraktion via alkylative Kupplung: eine Methode zur Darstellung von β -Dicarbonylderivaten": M. Roth, P. Dubs, E. Götschi, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* 54 (1971) 710; „Roads to Corrins": A. Eschenmoser, *Q. Rev. Chem. Soc.* 24 (1970) 366–415; siehe auch A. Eschenmoser in *23rd Int. Congr. Pure Appl. Chem., Vol. 2*, Butterworth, London 1971, S. 69–106.
- [20] „Organische Naturstoffsynthese heute. Vitamin B₁₂ als Beispiel": A. Eschenmoser, *Naturwissenschaften* 61 (1974) 513–525; „Natural Product Synthesis and Vitamin B₁₂": A. Eschenmoser, C. E. Wintner, *Science (Washington, D. C.)* 196 (1977) 1410–1420.
- [21] „Tetrahedron und Cyclobutadien": G. Maier, *Angew. Chem.* 100 (1988) 317–341; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 309–332.
- [22] Übersicht: „Synthesen und Reaktionen von Derivaten des Dewar-Benzols und des Prismans": R. Criegee, *Accad. Naz. Lincei, Roma, Mod. Sviluppi Sint. Org., Corso Estivo Chim.* 1967, 165–179.
- [23] P. E. Eaton, T. W. Cole, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 86 (1964) 3157.
- [24] Erste Dodecahedralsynthese: L. A. Paquette, J. C. Weber, T. Kobayashi, Y. Miyahara, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 8591. Die Pagodan-Route zu Dodecahedrinen: H. Prinzbach et al., *Angew. Chem.* 101 (1989) 307, 309, 312, 314, 319; 102 (1990) 102, 105; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 28 (1989) 298, 300, 303, 305, 310; 29 (1990) 92, 95.
- [25] D. Kuck, B. Paisdor, *Chemiedozententagung 1990*, Ulm, 26.–28. März 1990, Wissenschaftliches Programm und Vortragsreferate, Universitätsverlag Ulm. A 18; D. Kuck, A. Schuster, *Angew. Chem.* 100 (1988) 1222; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 1192; D. Kuck, H. Böge, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 8107.
- [26] G. Wittig, G. Geissler, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 580 (1953) 44.
- [27] L. Horner, W. Klink, H. Hoffmann, *Chem. Ber.* 96 (1963) 3133; B. E. Maryanoff, A. B. Reitz, *Chem. Rev.* 89 (1989) 863.
- [28] D. J. Peterson, *J. Org. Chem.* 33 (1968) 780.
- [29] F. N. Tebbe, G. W. Parshall, G. S. Reddy, *J. Am. Chem. Soc.* 100 (1978) 3611; S. H. Pine, R. Zahler, D. A. Evans, R. H. Grubbs, *ibid.* 102 (1980) 3270.
- [30] K. Takai, Y. Hotta, K. Oshima, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* 1978, 2417.
- [31] E. J. Corey, D. Seebach, *Angew. Chem.* 77 (1965) 1134, 1135; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 4 (1965) 1075, 1077; siehe auch [18a, b, e, i].
- [32] D. Seebach, F. Lehr, *Angew. Chem.* 88 (1976) 540; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 15 (1976) 505; M. Eyer, D. Seebach, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 3601, zit. Lit.; siehe auch [18f] und vgl. [35].
- [33] G. Stork, L. Maldonado, *J. Am. Chem. Soc.* 93 (1971) 5286.
- [34] K. Deuchert, U. Hertenstein, S. Hüning, *Synthesis* 1973, 777; Trimethylsilylcyanid als Umpolungsreagens: S. Hüning, C. Marschner, K. Peters, H. G. von Schnering, *Chem. Ber.* 122 (1989) 2131 und dazwischen liegende Arbeiten in dieser Serie von Veröffentlichungen der Hüning-Gruppe.
- [35] R. Henning, F. Lehr, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* 59 (1976) 2213; D. Seebach, R. Henning, F. Lehr, J. Gonnermann, *Tetrahedron Lett.* 1977, 1161; D. Seebach, R. Henning, F. Lehr, *Angew. Chem.* 90 (1978) 479; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 17 (1978) 458; D. Seebach, R. Henning, J. Gonnermann, *Chem. Ber.* 112 (1979) 234; D. Seebach, R. Henning, T. Mukhopadhyay, *ibid.* 115 (1982) 1705; U. Brändli, M. Eyer, D. Seebach, *ibid.* 119 (1986) 575; siehe auch [18f].
- [36] Eine interessante Diskussion über die Geschichte der Naturstoffsynthese und ihre Rolle bei der Auffindung neuer Synthesemethoden, mit ausführlichem Quellenstudium, findet sich in der Habilitationsschrift von R. Neier, Universität Freiburg (Schweiz) 1989. Ich danke Herrn Dr. Neier für die Überlassung eines Exemplars dieser Arbeit.
- [37] Alle Naturstoffsynthesen von E. J. Corey sind in [16] zusammenge stellt.
- [38] „Synthesis in Biochemistry": R. Robinson, *J. Chem. Soc.* 1936, 1079.
- [39] „Synthesis": R. B. Woodward in A. R. Todd (Hrsg.): *Perspectives in Organic Chemistry*, Wiley-Interscience, New York 1956, S. 155–184. Hier sagt Woodward: „We do not propose to examine this vast domain in detail, or to prognosticate the direction of its advance, in response to the need, desire, and fancy of man. We shall leave it that the evidence is overwhelming that the creative function of organic chemistry will continue to augment nature, with great rewards, for mankind and the chemist in equal measure.“
- [40] „The Total Synthesis of Strychnine": R. B. Woodward, M. P. Cava, W. D. Ollis, A. Hunger, H. V. Daeniker, K. Scheuber, *Tetrahedron* 19 (1963) 247–288.
- [41] „Über organische Naturstoffsynthese: von der Synthese des Vitamin B₁₂ zur Frage nach dem Ursprung der Corrinstruktur": A. Eschenmoser, *Nova Acta Leopoldina, Neue Folge, Heft 247, Band 55* (1982) S. 5–47; siehe auch [20].
- [42] „Vitamin B₁₂: Experimente zur Frage nach dem Ursprung seiner molekularen Struktur": A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* 100 (1988) 5–40; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 5–39.
- [43] Ein in diesem Zusammenhang wichtiges Dokument ist das Interview mit A. Eschenmoser und R. B. Woodward über Vitamin B₁₂ und die Situation der organischen Chemie mit dem Titel „Herr Woodward bedauert, daß die Sache fertig ist": *Nachr. Chem. Techn.* 20 (1972) 147–150.
- [44] „Organische Synthese – Zukunft und Gegenwart" ist der Titel eines Interviews mit G. Stork in *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 35 (1987) 349–353.
- [45] Auch auf *Kishis Palitoxin-Synthese* [11] muß hier nochmals hingewiesen werden.
- [46] M. A. Napier, B. Holmquist, D. J. Strydom, I. H. Goldberg, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 89 (1979) 635.
- [47] a) M. Konishi, H. Ohkuma, K.-i. Saitoh, H. Kawaguchi, J. Golik, G. Dubay, G. Groenewold, B. Krishnan, T. W. Doyle, *J. Antibiot.* 38 (1985) 1605; b) A. A. Fantini, J. D. Korshalla, F. Pinho, N. A. Kuck, M. J. Mroczenski-Wildey, M. Greenstein, W. M. Maiese, R. T. Testa, *Progr. Abstr. 26th Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother.*, New Orleans, LA, Sept. 1986, Am. Soc. Microbiol., Washington, D. C., Abstr. 227; M. D. Lee, G. O. Morton, T. S. Dünne, D. R. Williams, J. K. Manning, M. Siegel, C. C. Chang, D. B. Borders, *ibid.* Abstr. 228; c) M. Konishi, H. Ohkuma, K. Matsumoto, T. Tsuno, H. Kamei, T. Miyaki, T. Oki, H. Kawaguchi, G. D. VanDuyne, J. Clardy, *J. Antibiot.* 42 (1989) 1449.
- [48] N. Zein, A. M. Sinha, W. J. McGahren, G. A. Ellestad, *Science (Washington, D. C.)* 240 (1988) 1198.
- [49] R. G. Bergman, *Acc. Chem. Res.* 6 (1973) 25.
- [50] S. L. Schreiber, L. L. Kiessling, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 631; S. J. Danishefsky, N. B. Mantlo, D. S. Yamashita, *ibid.* 110 (1988) 6890; M. Paz Cabal, R. S. Coleman, S. J. Danishefsky, *ibid.* 112 (1990) 3253; P. Magnus, R. T. Lewis, J. C. Huffman, *ibid.* 110 (1988) 6921; K. C. Nicolaou, Y. Ogawa, G. Zuccarello, H. Kataoka, *ibid.* 110 (1988) 7247; A. S. Kende, C. A. Smith, *Tetrahedron Lett.* 29 (1988) 4217; K. Tomioka, H. Fujita, K. Koga, *ibid.* 30 (1989) 851.
- [51] Ein von der Struktur her ungewöhnlicher Naturstoff ist auch *Fujimycin* (FK 506), ein Immunosuppressivum, das eine 1,2,3-Tricarbonyleinheit enthält und zahlreiche Synthesegruppen in seinem Bann gezogen hat. Isolierung und Strukturaufklärung: a) T. Kino, H. Hatanaka, M. Hashimoto, M. Nishiyama, T. Goto, M. Okuhara, M. Kohsaka, H. Aoki, H. Imanaka, *J. Antibiot.* 40 (1987) 1249; H. Tanaka, A. Kuroda, H. Marusawa, H. Hatanaka, T. Kino, T. Goto, M. Hashimoto, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 5031; A. W. Thomson, *Immunol. Today* 10 (1989) 6; Synthese: b) T. K. Jones, S. G. Mills, R. A. Reamer, D. Askin, R. Desmond, R. P. Volante, I. Shinkai, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 1157; T. K. Jones, R. A. Reamer, R. Desmond, S. G. Mills, *ibid.* 112 (1990) 2998; weitere Beiträge zur Synthese: c) E. J. Corey, H.-C. Huang, *Tetrahedron Lett.* 30 (1989) 5235; d) R. E. Ireland, P. Wipf, *ibid.* 30 (1989) 919; e) A. B. Smith III, K. J. Hale, *ibid.* 30 (1989) 1037; f) H. H. Wasserman, V. M. Rotello, D. R. Williams, J. W. Benbow, *J. Org. Chem.* 54 (1989) 2785; g) A. B. Jones, M. Yamaguchi, A. Patten, S. J. Danishefsky, J. A. Ragan, D. B. Smith, S. L. Schreiber, *ibid.* 54 (1989) 17; A. B. Jones, A. Villalobos, R. G. Linde II, S. J. Danishefsky, *ibid.* 55 (1990) 2786; h) D. R. Williams, J. W. Benbow, *ibid.* 53 (1988) 4643; i) P. Kocienski, M. Stocks, D. Donald, M. Cooper, A. Manners, *Tetrahedron Lett.* 29 (1988) 4481.
- [52] a) Kein Wunder, daß man oft von einem Vortrag oder von einer Tagung zurückkommt, wo „eben nur etwas synthetisiert wurde“, mit dem Gefühl, daß es langweilig war, und daß diese Vorträge genau so auch schon vor 20 Jahren hätten gehalten werden sein können! b) Es kommt heute vor, daß der synthetische Teil in einem Vortrag in beinahe entschuldigendem Ton vorgetragen wird, es ist halt nötig, aber nicht aufregend, nach dem Motto „bringen wir's hinter uns“. Vor kurzem nannte ein namhafter jüngerer (organischer) Molekülsynthesiker in der Einleitung eines Vortrages seinesgleichen „a dying beast“.
- [53] „Supramolekulare Chemie – Moleküle, Übermoleküle und molekulare Funktionseinheiten“ (Nobel-Vortrag): J.-M. Lehn, *Angew. Chem.* 100 (1988) 91–116; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 89–112; „Some Future Aspects of Stereochemistry“: J.-M. Lehn in *Euchem Conference on Stereochemistry, Bürgenstock/Switzerland 1985–1989*, Salle + Sauerländer, Aarau 1989, S. 28–30; „Coordination Compounds as Molecular Devices“: J.-M. Lehn, Vortrag *OMCOS-V, 1.–6. Okt. 1989*, Florenz (Italien), Abstr. OC 4.
- [54] „Molecular Inclusion and Molecular Recognition – Clathrates I and II“: E. Weber (Hrsg.): *Top. Curr. Chem.* 140 (1987) bzw. 149 (1988); „New Clathrate Family Based on Small-Ring Compounds“: E. Weber, M. Hecker, I. Csóregi, M. Czugler, *ICCOSS IX*, 2.–7. Juli 1989, Como (Italien), Abstr. OC 4.
- [55] „Why not Hexosenucleic Acids?“: A. Eschenmoser, *25th Euchem Conf. Stereochem.* 30. April–6. Mai 1989, Bürgenstock (Schweiz); „Warum nicht Hexosenucleinsäuren?“: A. Eschenmoser, *Bohlmann-Vorlesung 1989*, 30. Nov. 1989, Technische Universität Berlin. Ich danke meinem Kollegen Albert Eschenmoser vielmals für die Überlassung von Diavorlagen und die Erlaubnis, sie für den vorliegenden Artikel zu benutzen (Schemata 4).

- [56] „Molekulare Erkennung mit konkaven Modellverbindungen“: J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* 102 (1990) 261–272; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 29 (1990) 245–255; „A Self-Replicating System“: T. Tjivikua, P. Ballester, J. Rebek, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 1249; „Recognition and Catalysis Using Molecular Clefts“: J. Rebek, Jr., *Chemtracts: Org. Chem.* 2 (1989) 337–352, siehe auch den Artikel von Rebek im Buch von Roberts [79b].
- [57] „Von molekularen Wirten und Gästen sowie ihren Komplexen“ (Nobel-Vortrag): D. J. Cram, *Angew. Chem.* 100 (1988) 1041–1052; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 1009–1020; „Molecules within Molecules“: D. J. Cram, J. C. Sherman, J. A. Bryant, K. Paek, *Int. Chem. Congr. Pacific Basin Societies*, 17–22. Dez. 1989, Honolulu, HI, Abstr. BIOS 319; „Organic Molecules Dimerize with High Structural Recognition When Each Possesses a Large Lipophilic Surface Containing Two Preorganized and Complementary Host and Guest Regions“: J. A. Bryant, C. B. Knobler, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 1254; „Struktur und Eigenschaften des Cryptophan-E/HCl,-Komplexes, eines stabilen van-der-Waals-Moleküls“: J. Caneille, M. Cesario, A. Collet, J. Guilhem, L. Lacombe, B. Lozach, C. Pascard, *Angew. Chem.* 101 (1989) 1249; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 28 (1989) 1246; „Cyclophane zur Komplexierung von Neutralmolekülen“: F. Diederich, *ibid.* 100 (1988) 372–396 bzw. 27 (1988) 362–386.
- [58] „Ein topologisch chiraler [2]Catenand“: D. K. Mitchell, J.-P. Sauvage, *Angew. Chem.* 100 (1988) 985; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 930; „Interlocking of Coordinating Molecular Threads: From the Statistical Approach to the Tempted Synthesis of Catenands“: C. O. Dietrich-Buchecker, J.-P. Sauvage, *Chem. Rev.* 87 (1987) 795–810.
- [59] „Molekulare Architektur und Funktion von polymeren orientierten Systemen – Modelle für das Studium von Organisation, Oberflächenerkennung und Dynamik bei Biomembranen“: H. Ringsdorf, B. Schlarb, J. Venzmer, *Angew. Chem.* 100 (1988) 117–162; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 113–158.
- [60] „Host-Guest Chemistry“: J. F. Stoddart, *Annu. Rep. Prog. Chem. Sect. B* 85 (1988) 353–386; „Molecular Lego“: F. Stoddart, *Chem. Br.* 24 (1988) 1203–1208; „Ein polymolekularer Donor-Acceptor-Stapel“: J.-V. Ortholand, A. M. Z. Slawin, N. Spencer, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *Angew. Chem.* 101 (1989) 1402; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 28 (1989) 1394, siehe auch den Artikel von Stoddart im Buch von Roberts [79b]; „Rotaananes and Catenanes Made to Order“: J. F. Stoddart, *Organisch-chemisches Kolloquium*, 5. Feb. 1990, ETH Zürich (Schweiz). Ich danke Herrn Professor Stoddart für die Überlassung einiger Unterlagen zu diesem Thema, vor allem unveröffentlichter Manuskripte von Arbeitern, die in *J. Am. Chem. Soc.* und in *Angew. Chem.* erscheinen werden.
- [61] F. L. Carter, *Physica (Amsterdam)* D10 (1984) 175.
- [62] „Hauptkettenchiralität und optische Aktivität von Polymeren aus C-C-Ketten“: G. Wulff, *Angew. Chem.* 101 (1989) 22–38; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 28 (1989) 21–37.
- [63] „Stereocochemical and Structural Relations Between Macromolecules and Crystals in Biomineralization“: L. Addadi, S. Weiner in S. Mann, J. Webb, R. J. P. Williams (Hrsg.): *Biomineralization*, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim 1989, S. 133–156; „Molekulare Mechanismen der Biomineralisation bei der Bildung von Kalkschalen“: G. Krampitz, G. Grazer, *Angew. Chem.* 100 (1988) 1181–1193; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 1145–1156.
- [64] a) E. J. Corey, J. O. Link, *Tetrahedron Lett.* 30 (1989) 6275, siehe auch [55b] und Abschnitt 7.2.2; b) ein zu zahlreichen Kontroversen über das Konzept der *Chemzymes* führende Artikel: M. M. Waldrop, *Science (Washington, D. C.)* 245 (1989) 354.
- [65] „A New Class of Polymers: Starburst-Dendritic Macromolecules“: D. A. Tomalia, H. Baker, J. Dewald, M. Hall, G. Kallos, S. Martin, J. Roeck, J. Ryder, P. Smith, *Polym. J. (Tokyo)* 17 (1985) 117–132; A. D. Meltzer, D. A. Tirrell, A. A. Jones, P. T. Inglefield, D. M. Downing, D. A. Tomalia, *Polym. Prepr. Am. Chem. Soc. Div. Polym. Chem.* 30 (1989) 121; G. R. Newkome, Z. Yao, G. R. Baker, V. K. Gupta, P. S. Russo, M. J. Saunders, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 849; „Starburst-Dendrimere“ und „Arborole“ (Synthese im Blickpunkt): K. Krohn, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 35 (1987) 1252–1255; „Starburst-Dendrimere: Kontrolle von Größe, Gestalt, Oberflächenchemie, Topologie und Flexibilität beim Übergang von Atomen zu makroskopischer Materie“: D. A. Tomalia, A. M. Naylor, W. A. Goddard III, *Angew. Chem.* 102 (1990) 119–157; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 29 (1990) 138–175; Theorie: „Statistics of „Starburst“ Polymers“: P. G. De Gennes, H. Hervet, *J. Phys. Lett.* 44 (1983) 351–360.
- [66] „Synthetic Polymers with Enzyme-like Activities“: I. M. Klotz, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 434 (1984) 302–320; „Molecular Imprinting“: G. Wulff, *ibid.* 434 (1984) 327–333; zur Templat-Polymerisation siehe auch: K. J. Shea, D. Y. Sasaki, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 3442.
- [67] M. Mutter, S. Vuilleumier, *Angew. Chem.* 101 (1989) 551–571; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 28 (1989) 535–554.
- [68] „Design of Sequence-Specific DNA-Binding Molecules“: P. B. Dervan, *Science (Washington, D. C.)* 232 (1986) 464–471; „Synthetic Sequence Specific-DNA Binding Molecules“: P. B. Dervan, R. S. Youngquist, J. P. Sluka in W. Bartmann, K. B. Sharpless (Hrsg.): *Stereochemistry of Organic and Bioorganic Transformations, Workshop Conferences Hoechst*, Vol. 17, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim 1987, S. 221–234; K. J. Luebke, P. B. Dervan, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 8733.
- [69] G. Schill: *Catenanes, Rotaxanes and Knots*, Academic Press, New York 1971; G. Schill, N. Schweikert, H. Fritz, W. Vetter, *Chem. Ber.* 121 (1988) 961; „Total Synthesis of the First Molecular Möbius Strip“: D. M. Walba, R. M. Richards, R. C. Haltiwanger, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 3219; D. M. Walba, R. M. Richards, M. Hermansmeier, R. C. Haltiwanger, *ibid.* 109 (1987) 7081; Theorie: „Topological Stereochemistry: Knot Theory of Molecular Graphs“: D. M. Walba, *Stud. Phys. Theor. Chem.* 51 (1987) 23–42.
- [70] E. G. Cox, D. W. J. Cruickshank, J. A. S. Smith, *Proc. R. Soc. London* 247 (1958) 1; J. Singh, J. M. Thornton, *FEBS Lett.* 191 (1985) 1; S. K. Burley, G. A. Petsko, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 7995; A. D. Hamilton, N. Pant, A. Mühlendorf, *Pure Appl. Chem.* 60 (1988) 533.
- [71] E. C. Constable, M. D. Ward, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 1256. Herrn Dr. Constable, University Chemical Laboratory, Cambridge (England), danke ich für die Überlassung der Koordinaten der Sexipyridin-Doppelhelix-Struktur.
- [72] Übersicht: „The Specific Synthesis of Pyridines and Oligopyridines“: F. Kröhnke, *Synthesis* 1976, 1–24.
- [73] Wie zum Beispiel leitfähige organische Materialien, oder gar Supraleiter, Flüssigkristalle, Ferroelektrika, Materialien für die nicht-lineare Optik und die Informationsspeicherung, Schichten und Beschichtungen, Fasern, Membranen, Vesikel und vieles andere mehr. Ein kürzlich erschienener Artikel trägt den prognoseträchtigen Titel: „Materials for the Next Millennium“: E. D. Hondros, E. Bullock, *Angew. Chem. Adv. Mater.* 101 (1989) 1114–1123; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl. Adv. Mater.* 28 (1989) 1088–1097; *Adv. Mater.* 1989, 260–269; eine schöne Zusammenstellung über „Organische Magnete, Idee und Realität“ siehe L. Dolog, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 38 (1990) 445–451; „Materialien für die optische Datenspeicherung“: M. Emmelius, G. Pawłowski, H. W. Vollmann, *Angew. Chem.* 101 (1989) 1475–1502; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 28 (1989) 1445–1471.
- [74] Ein Buch voller Ideen und Anregungen zu diesem Thema mit fast 100 einschlägigen Literaturangaben ist vor kurzem erschienen: R. Hoffmann: *Solids and Surfaces, A Chemist's View of Bonding in Extended Structures*, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim 1988.
- [75] „New Methods for the Anionic Polymerization of α -Activated Olefins“: M. T. Reetz, *Angew. Chem. Adv. Mater.* 100 (1988) 1026–1030; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl. Adv. Mater.* 27 (1988) 994–998.
- [76] F. Vögle: *Supramolekulare Chemie*, Teubner, Stuttgart 1989.
- [77] „Pharmaproteine“: D. Blohm, C. Böllschweiler, H. Hillen, *Angew. Chem.* 100 (1988) 213–231; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 207–225.
- [78] Die Weitsicht von Leopold Ruzicka in Bezug auf die Entwicklung der Organischen Chemie in Richtung Biologische Chemie ist in zwei kürzlich erschienenen Artikeln dokumentiert: „Leopold Ruzicka: von der Isoprenregel zur Frage nach dem Ursprung des Lebens“: A. Eschenmoser, *Rad Jugosl. Akad. Znan. Umjet. Kem.* [443] 7 (1989) 21–68 und „Leopold Ruzicka – From the Isoprene Rule to the Question of Life's Origin“: A. Eschenmoser, *Chimia* 44 (1990) 1–21.
- [79] a) Eine, wenn auch schon über zehn Jahre alte, hervorragende Einführung ist die Monographie von A. Fersht: *Enzyme Structure and Mechanism*, W. H. Freeman & Co., Reading 1977. Ein stärker mechanistisch orientiertes Buch ist: C. Walsh: *Enzymatic Reaction Mechanisms*, Freeman, San Francisco 1979. Noch „chemischer“ ist: „Stereospecificity in Organic Chemistry and Enzymology“: J. Rétey, J. A. Robinson in H. F. Ebel (Hrsg.): *Monographs in Modern Chemistry*, Verlag Chemie, Weinheim 1982. Wohl das Lehrbuch der Molekularbiologie ist: B. Lewin: *Genes III*, 3. Aufl., Wiley, New York 1987; b) siehe auch die Artikel über enzymatische Reaktionen in S. M. Roberts (Hrsg.): *Molecular Recognition: Chemical and Biochemical Problems*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge 1989.
- [80] *Chemtracts: Organic Chemistry* (ISSN 0895–4445), Co-published by Data Trace Inc. and Wiley, New York.
- [81] „Arzneimittel aus entschärften Hormonen. Das Prinzip des syntopischen Antagonismus“ (Nobel-Vortrag): J. W. Black, *Angew. Chem.* 101 (1989) 910–919; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 28 (1989) 886–894.
- [82] „Selektive Inhibitoren der Dihydrofolat-Reduktase“ (Nobel-Vortrag): G. H. Hitchings, Jr., *Angew. Chem.* 101 (1989) 903–909; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 28 (1989) 879–885.
- [83] „Synthetic Studies in the Mevinoid Field. The Total Synthesis of ML236A“: S. J. Danishefsky, B. Simoneau, *Pure Appl. Chem.* 60 (1988) 1555–1562; „Mevinic Acids“: *Synform* 5 (1987) 87–124; „The Synthesis of Mevinic Acids“: T. Rosen, C. H. Heathcock, *Tetrahedron* 42 (1986) 4909–4951.
- [84] H.-J. Altenbach, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 36 (1988) 756–758, zit. Lit.
- [85] J. Boeger, N. S. Lohr, E. H. Ulm, M. Poe, E. H. Blaine, G. M. Fanelli, T.-Y. Lin, L. S. Payne, T. W. Schorn, B. I. LaMont, T. C. Vassil, I. I. Stabilio, D. F. Veber, D. H. Rich, A. S. Bopari, *Nature (London)* 303 (1983) 81; S. Thaisrivongs, D. T. Pals, S. R. Turner, L. T. Kroll, *J. Med. Chem.* 31 (1988) 1369; P. Bühlmayer, A. Caselli, W. Fuhrer, R. Göschke, V. Rasetti, H. Rüeger, J. L. Stanton, L. Criscione, J. M. Wood, *ibid.* 31 (1988) 1839; S. H. Rosenberg, K. W. Woods, H. D. Kleinert, H. Stein, H. N. Nellans, D. J. Hoffman, S. G. Spanton, R. A. Pyter, J. Cohen, *Angew. Chem.* 102 (1990) 1363–1409

- D. A. Egan, J. J. Plattner, T. J. Perun, *ibid.* 32 (1989) 1371; J. S. Kaltenbronn, J. P. Hudspeth, E. A. Lunney, B. M. Michniewicz, E. D. Nicolaiades, J. T. Repine, W. H. Roark, M. A. Stier, F. J. Tinney, P. K. W. Woo, A. D. Essenburg, *ibid.* 33 (1990) 838; „Synthese hydroxyethylenisosterer Dipeptid“ (Synthese im Blickpunkt): R. Henning, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 38 (1990) 460–464.
- [86] R. M. Williams: *Synthesis of Optically Active α -Amino Acids*, Pergamon Press, Oxford 1989.
- [87] Bausteine, welche Bögen von Peptiden nachahmen und konformationell fixieren („turn mimetics“), werden mit grosser Phantasie entworfen; einige neuere Beispiele sind in den folgenden Arbeiten beschrieben: M. Kahn, B. Chen, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 1623; D. S. Kemp, W. E. Stites, *ibid.* 29 (1988) 5057; M. G. Hinds, N. G. J. Richards, J. A. Robinson, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1988, 1447; Aminosäureisostere für den Einbau in Peptide sollen Geometrie und/oder Funktionalität von Aminosäuren nachahmen, aber die Spaltung durch Peptidasen verhindern: „Peptide Backbone Modifications: A Structure-Activity Analysis of Peptides Containing Amide Bond Surrogates, Conformational Constraints, and Related Backbone Replacements“: A. F. Spatola in B. Weinstein (Hrsg.): *Chemistry and Biochemistry of Amino Acids, Peptides, and Proteins*, Vol. 7, Marcel Dekker, New York 1983, S. 267–357; „The Synthesis of Peptide Analogues with a Modified Peptide Bond“: D. Tourwé, *Janssen Chim. Acta* 3 (1985) Nr. 1, S. 3–18.
- [88] a) W. P. Jencks: *Catalysis in Chemistry and Enzymology*, McGraw-Hill, New York 1969; „Analog Approaches to the Structure of the Transition State in Enzyme Reactions“: R. Wolfenden, *Acc. Chem. Res.* 5 (1972) 10–18; b) S. Ghisla, H. Ogata, V. Massey, A. Schonbrunn, R. H. Abeles, C. T. Walsh, *Biochemistry* 15 (1976) 1791.
- [89] Beim chemischen Kongress der pazifischen Anrainerländer in Honolulu (17.–22. Dez. 1989) trugen 12% aller Beiträge (Vorträge und Poster) in der Sektion Organische Chemie die fünf Buchstaben *fluor* im Titel, es gab zwei Symposien über fluororganische Verbindungen mit den Titeln „Symposium on Modern Synthetic Methods in Fluorine Chemistry“ und „Symposium on Biologically Active Organofluorine Compounds“ (The 1989 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, Book of Abstracts II). Bei den 1990er ACS-Tagungen wurden folgende Fluorsymposien veranstaltet: 199th National ACS Meeting, 22.–27. April 1990, Boston, MA: Symposium on the Effects of Selective Fluorination on Reactivity; Symposium on Fluorine Containing Polymeric Materials; 200th National ACS Meeting, 21.–31. Aug. 1990, Washington, D. C.: Symposium on Mass Spectrometry of Fluorinated Compounds; Symposium on Fluorine Chemistry for Organic Chemists; Symposium on Progress on the Development and Use of Chlorofluorocarbons (CFC) Alternatives.
- [90] Das steigende Interesse an der Fluorchemie wird durch die stetig anwachsende Zahl der Veröffentlichungen auf diesem Gebiet dokumentiert. Ausgewertet wurden für das folgende Diagramm die von Jan. 1967 bis März 1990 von *Chemical Abstracts* erfassten Veröffentlichungen (schwarze Säule: Gesamtzahl in 100, gepunktete Säule: mit „Fluor“ indexierte Veröffentlichungen, schwarze Linie: prozentualer Anteil der „Fluor“-Veröffentlichungen).
-
- | Year | Total Publications (100) | Fluorine-indexed Publications (100) | Percentage (%) |
|------|--------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 1967 | 3500 | 300 | 1.4 |
| 1970 | 4200 | 350 | 1.4 |
| 1975 | 5500 | 450 | 1.4 |
| 1980 | 6000 | 500 | 1.4 |
| 1985 | 7500 | 600 | 1.4 |
| 1989 | 8500 | 700 | 1.8 |
- [91] Monographien: a) M. Hudlicky: *Chemistry of Organic Fluorine Compounds*, 2nd Edition, Ellis Horwood, Chichester 1976; b) R. D. Chambers: *Fluorine in Organic Chemistry*, Wiley-Interscience, New York 1973; c) „Fluorinated Organic Molecules“: B. E. Smart in J. F. Liebman, A. Greenberg (Hrsg.): *Molecular Structure and Energetics*, Vol. 3, VCH Publishers, Deerfield Beach 1986, S. 141–191; d) J. F. Liebman, A. Greenberg, W. R. Dolbier, Jr.: *Fluorine-Containing Molecules – Structure, Reactivity, Synthesis and Applications*, VCH Publishers, New York 1988; e) J. T. Welch, S. Eswarakrishnan: *Fluorine in Bioorganic Chemistry*, Wiley, New York 1990.
- [92] Neuere Übersichtsartikel mit Betonung auf synthetischen Aspekten der Chemie fluororganischer Verbindungen: a) „Modern Synthetic Procedures for the Fluorination of Organic Molecules“: A. Haas, M. Lieb, *Chimia* 39 (1985) 134–140; b) „Präparative Fluorierung mit molekularem Fluor“: H. Vyplel, *ibid.* 39 (1985) 305–311; c) „Fluorination with Diethylaminosulfur Trifluoride and Related Aminofluorosulfuranes“: M. Hudlicky, *Org. React. (N. Y.)* 35 (1988) 513–637; d) „A Guide to Modern Organofluorine Chemistry“: R. E. Banks, J. C. Tatlow, *J. Fluorine Chem.* 33 (1986) 227–284; e) „Exploration into Selective Monofluorination Methods and Their Application to the Synthesis of Fluorinated Bio-active Compounds“: M. Shimizu, H. Yoshioka, *Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi (J. Synth. Org. Chem. Jpn.)* 47 (1989) 27–39; f) „Fluor in der organischen Synthese“ (Synthese im Blickpunkt): R. Bohlmann, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 38 (1990) 40–43; g) „Drucklose Direktfluorierung – eine einfache Methode zur präparativen Synthese von neuen Fluorierungsreagenzien“: K. Auer, E. Hungerbühler, R. W. Lang, *Chimia* 44 (1990) 120. Einige seit 1987 erschienene Übersichten, in denen die biologische Aktivität von F-Derivaten im Mittelpunkt steht: h) „Modern Methods for the Introduction of Fluorine into Organic Molecules: An Approach to Compounds with Altered Chemical and Biological Activities“: J. Mann, *Chem. Soc. Rev.* 16 (1987) 381–436; i) „A New Approach to Synthetic Pyrethroids Having a Trifluoromethyl Group“: M. Fujita, T. Hiyama, *Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi (J. Synth. Org. Chem. Jpn.)* 45 (1987) 664–671; j) „New Catalytic Reactions of the Hydrolytic Enzymes in Fluorine Chemistry“: T. Kitazume, T. Yamazaki, *ibid.* 45 (1987) 888–897; k) „Advances in the Preparation of Biologically Active Organofluorine Compounds“: J. T. Welch, *Tetrahedron* 43 (1987) 3123–3197; l) „Synthetic Fluoropeptides as Pharmacologically Useful Compounds“: B. Imperiali, *Adv. Biotechnol. Processes* 10 (1988) 97–129.
- [93] Als Zaungast hat man den Eindruck, daß die Spezialisten prinzipiell *nicht* erwarten, eine bei „normalen“ Verbindungen beobachtete Reaktion könne auch auf Fluoride anwendbar sein; wenn sie doch funktioniert, publizieren sie das gleich als Überraschung! Einige eigene Erfahrungen sprechen dafür, daß man bei den einfachsten Reaktionen auf alles gefaßt sein muß, und das ist spannend, siehe [94–97] (vgl. auch Kapitel 4 über *Aliphatic Fluoronitro Compounds* in [105a]).
- [94] a) D. Seebach, P. Renaud, W. B. Schweizer, M. F. Züger, M.-J. Brienne, *Helv. Chim. Acta* 67 (1984) 1843; b) D. Seebach, P. Renaud, *ibid.* 68 (1985) 2342.
- [95] D. Seebach, A. K. Beck, P. Renaud, *Angew. Chem.* 98 (1986) 96; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 98.
- [96] „Fluorierte Nitro- und Aminoalkohole“: D. Seebach, A. K. Beck, *DOS 3 540 332* (1987), Bayer AG; *Chem. Abstr.* 107 (1987) 115 246c; „Verfahren zur Herstellung von fluorierten Nitroalkylverbindungen“: D. Seebach, A. K. Beck, *DOS 3 808 276* (1988), Bayer AG; *Chem. Abstr.* 112 (1990) 98013k; „Synthesis of Fluorinated Nitro- and Aminoalcohols“: B. Baasner, M. J. Negele, A. K. Beck, D. Seebach, *12th Int. Symp. Fluorine Chem.* 7–12. Aug. 1988, Santa Cruz, CA (USA), Abstr. 331.
- [97] M. Ács, C. von dem Bussche, D. Seebach, *Chimia* 44 (1990) 90; A. K. Beck, M. Gautschi, D. Seebach, *ibid.* 44 (1990) 291.
- [98] J. H. Fried, E. F. Sabo, *J. Am. Chem. Soc.* 75 (1953) 2273; Übersichten: J. Fried, A. Borman, *Vit. Horm. (N. Y.)* 16 (1958) 303; G. Ehrhart, H. Ruschig: *Arzneimittel*, Band 3, Verlag Chemie, Weinheim 1972, S. 402–417.
- [99] S. Thaisrivongs, D. T. Pals, W. M. Kati, S. R. Turner, L. M. Thomasco, *J. Med. Chem.* 28 (1985) 1553; S. Thaisrivongs, D. T. Pals, W. M. Kati, S. R. Turner, L. M. Thomasco, W. Watt, *ibid.* 29 (1986) 2080.
- [100] P. Bey, *Actual. Chim. Thér. – 16e série* (1989) 111–122.
- [101] T. Shimizu, M. Hatano, *Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi (J. Synth. Org. Chem. Jpn.)* 43 (1985) 371–381.
- [102] Die hier angegebenen physikalischen und spektroskopischen Daten sowie Bindungslängen und -winkel stammen aus gängigen Lehrbüchern, Monographien und Nachschlagewerken. Bindungslängen aus Röntgenstrukturdaten: a) F. H. Allen, O. Kennard, D. G. Watson, L. Brammer, A. G. Orpen, R. Taylor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1987, S1–S19; b) A. G. Orpen, L. Brammer, F. H. Allen, O. Kennard, D. G. Watson, R. Taylor, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 1989, S. 1–83; siehe auch [107b].
- [103] T. A. Alston, D. J. T. Porter, H. J. Bright, *Acc. Chem. Res.* 16 (1983) 418–424.
- [104] Beispiele für neuere Übersichten über NO_2 -Aliphaten: a) H. Feuer, A. T. Nielsen (Hrsg.): *Nitro Compounds – Recent Advances in Synthesis and Chemistry*, VCH Publishers, New York 1990; b) G. A. Olah, R. Malhotra, S. C. Narana: *Nitration – Methods and Mechanisms*, VCH Publishers, New York 1989; c) K. B. G. Torsell: *Nitrile Oxides, Nitrones, and Nitronates in Organic Synthesis – Novel Strategies in Synthesis*, VCH Publishers, New York 1988; d) „Functionalized Nitroalkanes are Useful Reagents for Alkyl Anion Syntheses“: G. Rosini, R. Ballini, *Synthesis* 1988, 833–847.
- [105] a) „Syntheses and Selected Reductions of Conjugated Nitroalkenes. A Review“: G. W. Kabalka, R. S. Varma, *Org. Prep. Proced. Int.* 19 (1987) 285–328; b) „Conjugated Nitroalkenes: Versatile Intermediates in Organic Synthesis“: A. G. M. Barrett, G. G. Grabowski, *Chem. Rev.* 86 (1986) 751–762.
- [106] Übersichten: „Sila-Substitution of Drugs and Biotransformation of Organosilicon Compounds“: R. Tacke, B. Becker, *Main Group Met. Chem.*

- 10 (1987) 169–197; „Historical overview and comparison of silicon with carbon“: J. Y. Corey in S. Patai, Z. Rappoport (Hrsg.): *The Chemistry of Organic Silicon Compounds, Part 1*, Wiley, New York 1989, S. 1–56; „Steric Influence of the Trimethylsilyl Group in Organic Reactions“: J. R. Hwu, N. Wang, *Chem. Rev.* 89 (1989) 1599–1615.
- [107] a) R. Corriu, *Pure Appl. Chem.* 60 (1988) 99–106; A. Hosomi, S. Kohra, Y. Tominaga, *Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi (J. Synth. Org. Chem. Jpn.)* 47 (1989) 831–842; M. Kira, K. Sato, H. Sakurai, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 257; M. Kira, K. Sato, C. Kabuto, H. Sakurai, *ibid.* 111 (1989) 3747; „Selektive Transformationen mit pentakoordinierten Siliciumverbindungen“ (Synthese im Blickpunkt): D. Schinzer, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 37 (1989) 28–30; siehe auch die in Schemata 15, 16 und Tabelle 3 zitierten Arbeiten; b) eine umfangreiche Sammlung (ca. 2000 Literaturzitate) von Strukturen siliciumorganischer Verbindungen (auch pentakoordinierten) findet sich in: E. Lukevics, O. Pudova, R. Stukovich: *Molecular Structure of Organosilicon Compounds*, Wiley, New York 1989.
- [108] „Alkene Synthesis via β -Functionalized Organosilicon Compounds“: T.-H. Chan, *Acc. Chem. Res.* 10 (1977) 442–448.
- [109] Hervorragende Monographien über Silicium in der Organischen Synthese: a) E. W. Colvin: *Silicon in Organic Synthesis*, Butterworth, London 1981; „Preparation and use of organosilicon compounds in organic synthesis“: E. W. Colvin in F. R. Hartley (Hrsg.): *The Chemistry of the Metal-Carbon Bond, Vol. 4*, Wiley, Chichester 1987, S. 539–621; E. W. Colvin: *Silicon Reagents in Organic Synthesis*, Academic Press, London 1988; b) W. P. Weber: *Silicon Reagents for Organic Synthesis*, Springer, Berlin 1983; c) J. Y. Corey, E. R. Corey, P. P. Gaspar (Hrsg.): *Silicon Chemistry*, Ellis Horwood, Chichester 1988; d) S. Patai, Z. Rappoport (Hrsg.): *The Chemistry of Organic Silicon Compounds, Parts 1 and 2*, Wiley, New York 1989.
- [110] K. Mislow, R. Graeve, A. J. Gordon, G. H. Wahl, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 86 (1964) 1733; H. Pracejus, *Tetrahedron Lett.* 1966, 3809; S. A. Sherrod, R. L. da Costa, R. A. Barnes, V. Boekelheide, *J. Am. Chem. Soc.* 96 (1974) 1565.
- [111] L. Melander, W. H. Saunders, Jr.: *Reaction Rates of Isotopic Molecules*, Wiley, New York 1980.
- [112] A. Tramontano, K. D. Janda, R. A. Lerner, *Science (Washington, D. C.)* 234 (1986) 1566.
- [113] S. J. Pollack, J. W. Jacobs, P. G. Schultz, *Science (Washington, D. C.)* 234 (1986) 1570.
- [114] Übersichtsartikel zu diesem Thema: a) „Enzymes and Abzymes“: S. J. Benkovic, *Proc. Robert A. Welch Found. Conf. Chem. Res. 31: Design of Enzymes and Enzyme Models*, 2–4. Nov. 1987, Houston, TX 1987, S. 113–125; b) „Antikörper als Katalysatoren“: P. G. Schultz, *Angew. Chem. 101* (1989) 1336–1348; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 28 (1989) 1283–1295; c) „Catalytic Antibodies“: P. G. Schultz, *Acc. Chem. Res.* 22 (1989) 287–294; d) „Observations in the Interface between Immunology and Chemistry“: R. A. Lerner, *Chemtracts: Org. Chem.* 3 (1990) 1–36; e) „Katalytische Antikörper“: R. A. Lerner, A. Tramontano, *Spektrum Wiss.* 1988, Nr. 5, S. 78–87; *Sci. Am.* 258 (1988) Nr. 3, S. 58–70.
- [115] S. J. Pollack, P. Hsien, P. G. Schultz, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 5961.
- [116] D. Y. Jackson, J. W. Jacobs, R. Sugawara, S. H. Reich, P. A. Bartlett, P. G. Schultz, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 4841; D. Hilvert, S. H. Carpenter, K. D. Nared, M.-T. M. Auditor, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85 (1988) 4953.
- [117] S. D. Copley, J. R. Knowles, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 5306.
- [118] D. Hilvert, K. W. Hill, K. D. Nared, M.-T. M. Auditor, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 9261.
- [119] Neuerdings ist es gelungen, Antikörperfragmente der Maus in *E. coli* zu exprimieren: W. D. Huse, L. Sastri, S. A. Iverson, A. S. Kang, M. Alting-Mees, D. R. Burton, S. J. Benkovic, R. A. Lerner, *Science (Washington, D. C.)* 246 (1989) 1275.
- [120] Gramm-Mengen monoklonaler Antikörper sind heute zugänglich. Die grundlegenden Arbeiten über Immunchemie und monoklonale Antikörper sind in den folgenden Übersichtsartikeln zusammengefasst: „Die generative Grammatik des Immunsystems“ (Nobel-Vortrag): N. K. Jerne, *Angew. Chem.* 97 (1985) 813–818; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 810–816; „Von der Antikörperstruktur zur Diversität der Immunantwort“ (Nobel-Vortrag): C. Milstein, *ibid.* 97 (1985) 819–828 bzw. 24 (1985) 816–826; „Herstellung und Diversifizierung von monoklonalen Antikörpern“ (Nobel-Vortrag): G. Köhler, *ibid.* 97 (1985) 829–836 bzw. 24 (1985) 827–833.
- [121] K. D. Janda, S. J. Benkovic, R. A. Lerner, *Science (Washington, D. C.)* 244 (1989) 437.
- [122] B. L. Iverson, R. A. Lerner, *Science (Washington, D. C.)* 243 (1989) 1184.
- [123] A. D. Napper, S. J. Benkovic, A. Tramontano, R. A. Lerner, *Science (Washington, D. C.)* 237 (1987) 1041.
- [124] N. Janjic, A. Tramontano, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 9109; K. M. Shokat, C. H. Leumann, R. Sugawara, P. G. Schultz, *Angew. Chem. 100* (1988) 1227; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 1172.
- [125] „Enzymes that work in organic solvents“: A. M. Klibanov, *CHEM-TECH 1986*, 354–359; H. Kitaguchi, A. M. Klibanov, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 9272; „Asymmetric Transformations Catalyzed by Enzymes in Organic Solvents“: A. M. Klibanov, *Acc. Chem. Res.* 23 (1990) 114–120.
- [126] a) „Chiral Synthons by Ester Hydrolysis Catalyzed by Pig Liver Esterase“: M. Ohno, M. Otsuka, *Org. React. (N. Y.)* 37 (1989) 1–55; b) Eine Zusammenstellung von Beispielen für die Anwendung von esterspaltenen Enzymen auf *meso*-Substrate: M. Eberle, M. Egli, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* 71 (1988) 1; c) „Non-Enzymatic Asymmetric Transformations Involving Symmetrical Bifunctional Compounds“: R. S. Ward, *Chem. Soc. Rev.* 19 (1990) 1–19.
- [127] L. B. Shih, H. Bayley, *Anal. Biochem.* 144 (1985) 132.
- [128] J. R. Roesser, M. S. Chorghade, S. M. Hecht, *Biochemistry* 25 (1986) 6361.
- [129] C. J. Noren, S. J. Anthony-Cahill, M. C. Griffith, P. G. Schultz, *Science (Washington, D. C.)* 244 (1989) 182; M. H. Hopkins, R. B. Silverman, *Chemtracts: Org. Chem.* 2 (1989) 302–304.
- [130] J. D. Bain, E. S. Diala, C. G. Glabe, T. A. Dix, A. R. Chamberlin, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 8013.
- [131] Die hier gemachten Zukunftsprognosen werden sich in Deutschland nur dann erfüllen, wenn „der dornenvolle Weg zur Gentechnik für die Pharmaindustrie der Bundesrepublik“ (Titel in der *Neuen Zürcher Zeitung* vom 20. März 1990, S. 39) letztlich erfolgreich begangen werden wird. Eine Diskussion dieser Problematik von berufenem Munde: „Biotechnologie aus der Sicht der Industrie“: K. H. Büchel in *Kernforschungsanlage Jülich GmbH (Hrsg.): Festvortrag anlässlich der Einweihung des Biotechnikums der Kernforschungsanlage Jülich GmbH, 15. April 1988*, Jülich (ISBN 3-89336-004-2).
- [132] „Strukturbestimmung mit Nanogramm-Mengen durch Kombination mikrochemischer und gaschromatographischer Methoden am Beispiel von Pheromonen“: A. B. Attygalle, E. D. Morgan, *Angew. Chem. 100* (1988) 475–494; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 460–478.
- [133] a) W. A. König: *The Practice of Enantiomer Separation by Capillary Gas Chromatography*, Hüthig, Heidelberg 1987; „Eine neue Generation chiraler Trennphasen für die Gas-Chromatographie“: W. A. König, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 37 (1989) 471–476; b) „Enantiomerentrennung von Aminosäuren mittels Dünnschichtchromatographie“: J. Martens, R. Bhushan, *Chem.-Ztg.* 112 (1988) 367–372; „Dünnschichtchromatographische Enantiomerentrennung mittels Ligandenaustausch“: K. Günter, *GIT Suppl. 3/86* (1986) 6–12; c) „Considerations of Chiral Recognition Relevant to the Liquid Chromatographic Separation of Enantiomers“: W. H. Pirkle, T. C. Pochapsky, *Chem. Rev.* 89 (1989) 347–362; d) „Präparative chromatographische Enantiomerentrennung“: J. N. Kinkel, K. Reichert, P. Knöll, *GIT Suppl. 3/89* (1989) 104–112; e) „Applications and limitations of commercially available chiral stationary phases for high-performance liquid chromatography“: R. Däppen, H. Arm, V. R. Meyer, *J. Chromatogr.* 373 (1986) 1–20.
- [134] J. D. Morrison (Hrsg.): *Asymmetric Synthesis, Vol. 1: Analytical Methods*, Academic Press, New York 1983; „Moderne Methoden zur Bestimmung enantiomerer Gemische“ (Teil 1–3): V. Schurig, *Kontakte (Darmstadt)* 1985, Nr. 1, S. 54–60; 1985, Nr. 2, S. 22–36; 1986, Nr. 1, S. 3–22; S. G. Allenmark: *Chromatographic Enantioseparation: Methods and Applications*, Ellis Horwood, Chichester 1988.
- [135] „Chirale Erkennung von Naturstoffen an optisch aktiven Polysiloxanen“: E. Bayer, *Z. Naturforsch. B* 38 (1983) 1281–1291. Ich danke Herrn Professor Ernst Bayer für die Überlassung des in Abb. 1 A gezeigten Gaschromatogrammes.
- [136] V. Schurig, H.-P. Nowotny, D. Schmalzing, *Angew. Chem. 101* (1989) 785; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 28 (1989) 736.
- [137] D. Seebach, S. G. Müller, U. Gysel, J. Zimmermann, *Helv. Chim. Acta* 71 (1988) 1303.
- [138] „High-performance capillary electrophoresis in the biological sciences“: B. L. Karger, A. S. Cohen, A. Guttman, *J. Chromatogr.* 492 (1989) 585–614; A. Guttman, A. S. Cohen, D. N. Heiger, B. L. Karger, *Anal. Chem.* 62 (1990) 137; Herrn Professor Karger, Barnett Institute and Department of Chemistry, Northeastern University, Boston, MA, danke ich für die Zurverfügungstellung der HPC-E-Spektren; „Kapillarelektrophorese – ein Durchbruch in der Separationstechnik“: V. P. Burolla, S. L. Pentoey, R. Zare, *Beckman Rep. Ausgabe 70*, Mai 1990, S. 2–3 (mit 31 Zitaten); eine nahezu vollständige Geräteübersicht findet sich in: W. Steuer, I. Grant, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 38 (1990) M1–M12.
- [139] Eine Beschreibung dieser Technik gibt H. M. Widmer, *Chimia* 43 (1989) 320, 388.
- [140] Eine lebendig geschriebene und immer auf dem neuesten Stand der Technik geführte Kolumne von H. M. Widmer in *Chimia (Columna Analytica*, seit 1986) trägt Titel wie „Drei Geburtstagsfeiern und ihre Botschaft für die analytische Chemie“ [*Chimia* 43 (1989) 357] oder „Analytische Chemie in Spannungsfeld zwischen dem unendlich Kleinen und unendlich Großen“ [*ibid.* 44 (1990) 22].
- [141] R. R. Ernst, G. Bodenhausen, A. Wokaun: *Principles of nuclear magnetic resonance in one and two dimensions*, Clarendon Press, Oxford 1987; „Two-Dimensional NMR Spectroscopy: A Powerful Tool for the Investigation of Molecular Structure and Dynamics“: R. R. Ernst, *Chimia* 41 (1987) 323–340; W. R. Croasmun, R. M. K. Carlson (Hrsg.): *Two-Dimensional NMR Spectroscopy*, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim 1987; „Zweidimensionale NMR-Spektroskopie – Grundlagen und Übersicht über die Experimente“: H. Kessler, M. Gehre, C. Griesinger, *Angew. Chem.* 100 (1988) 507–554; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 490–536; „Moderne NMR-Pulseexperimente: eine graphische Beschreibung

- der Entwicklung von Spinsystemen": U. Eggensberger, G. Bodenhausen, *ibid.* 102 (1990) 392–402 bzw. 29 (1990) 374–383.
- [142] 3D-NMR-Techniken: C. Griesinger, O. W. Sørensen, R. R. Ernst, *J. Magn. Reson.* 73 (1987) 574; *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 7227; H. Oschkinat, C. Griesinger, P. J. Kraulis, O. W. Sørensen, R. R. Ernst, A. M. Gronenborn, G. M. Clore, *Nature (London)* 322 (1988) 374.
- [143] Ich danke meinem Kollegen Herrn Professor *Richard R. Ernst* für die Überlassung der Vorlage für Abb. 2. Das NOESY- und das COSY-Spektrum stammen aus den folgenden beiden Veröffentlichungen: A. Kumar, R. R. Ernst, K. Wüthrich, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 95 (1980) 1–6; G. Wagner, K. Wüthrich, *J. Mol. Biol.* 155 (1982) 347–366.
- [144] R. Brüschweiler, C. Griesinger, R. R. Ernst, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 8034.
- [145] J. F. McGarry, J. Prodolliet, T. Smyth, *Org. Magn. Reson.* 17 (1981) 59.
- [146] Z. Brich, H.-R. Loosli, bisher unveröffentlichte Versuche, Sandoz AG, Basel, 1982. Ich danke Herrn Dr. Brich für die Überlassung der Spektren und für die Erlaubnis, eines davon hier wiederzugeben.
- [147] J. F. McGarry, J. Prodolliet, *J. Org. Chem.* 49 (1984) 4465; J. F. McGarry, C. A. Ogle, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 1805; J. F. McGarry, C. A. Ogle, Z. Brich, H.-R. Loosli, *ibid.* 107 (1985) 1810.
- [148] S. V. Frye, E. L. Eliel, R. Cloux, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 1862.
- [149] T. W. Bentley, W. Kirmse, G. Llewellyn, F. Söllenböhmer, *J. Org. Chem.* 55 (1990) 1536.
- [150] „Konformation und biologische Wirkung von cyclischen Peptiden": H. Kessler, *Angew. Chem.* 94 (1982) 509–520; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 512–523.
- [151] K. Wüthrich: *NMR of Proteins and Nucleic Acids*, Wiley-Interscience, New York 1986.
- [152] „The Development of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy as a Technique for Protein Structure Determination": K. Wüthrich, *Acc. Chem. Res.* 22 (1989) 36–44; Y. Q. Qian, M. Billeter, G. Otting, M. Müller, W. J. Gehring, K. Wüthrich, *Cell* 59 (1989) 573.
- [153] H. Kuzmany: *Festkörperpektroskopie: eine Einführung*, Springer, Berlin 1990; „Zweidimensionale Festkörper-NMR-Spektroskopie: Neue Möglichkeiten zur Untersuchung von Struktur und Dynamik fester Polymere": B. Blümich, H. W. Spiess, *Angew. Chem.* 100 (1988) 1716–1734; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 1655–1672; „Hochauflösende Festkörper-¹³C-NMR-Spektroskopie von Polymeren": R. Voelkel, *ibid.* 100 (1988) 1525–1540 bzw. 27 (1988) 1468–1483. Siehe auch Tomographie und Mikroskopie mit NMR-Methoden: „NMR-Mikroskopie – Grundlagen, Grenzen und Anwendungsmöglichkeiten": W. Kuhn, *ibid.* 102 (1990) 1–18 bzw. 29 (1990) 1–19.
- [154] a) L. Prokai: *Field Desorption Mass Spectrometry*, Marcel Dekker, New York 1990; b) C. B. Lebrilla, D. T.-S. Wang, T. J. Mizoguchi, R. T. McIver, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 8593 und in der Einleitung dieser Arbeit zit. Lit.; c) „Die Multiphotonen-Ionisations(MUPI)-Massenspektrometrie": J. Grotzemer, E. W. Schlag, *Angew. Chem.* 100 (1988) 461–474; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 447–459; d) „Capillary Electrophoresis and Ion Spray Mass Spectrometry, New Powerful Methods for Separation and Characterization of Proteins and Nucleotides": E. Bayer in H. Tschesche (Hrsg.): *Modern Methods in Protein Chemistry*, Vol. 4, de Gruyter, Berlin, im Druck. Ich danke Herrn Professor *Ernst Bayer* für die Übersendung einer Manuskriptkopie.
- [155] R. S. Brown, D. A. Weil, C. L. Wilkins, *Macromolecules* 19 (1986) 1255.
- [156] D. Seebach, A. K. Beck, U. Brändli, D. Müller, M. Przybylski, K. Schneider, *Chimia* 44 (1990) 112.
- [157] M. Karas, F. Hillenkamp, *Anal. Chem.* 60 (1988) 2299.
- [158] Theophrastus Bombastus Paracelsus von Hohenheim (1493–1541): „Was ist das nit gift ist? alle ding sind gift (und nichts ohn gift). Allein die dosis macht das ein ding kein gift ist" / *Dosis facit venetum*, 1537. Zitiert in F. Lieben: *Geschichte der physiologischen Chemie*, F. Deuticke, Leipzig und Wien 1935; siehe auch H. Eilingsfeld: *Der Sanfte Wahn – Ökologismus total*, Südwestdeutsche Verlagsanstalt, Mannheim 1989 (ISBN 3-87804-195-0).
- [159] In einem Artikel mit dem Titel „Ist die Molekülstrukturanalyse durch Röntgenbeugung mehr als Routine?“ wird die Frage, ob die Synthetiker den messenden Spezialisten ausgeliefert, oder ... diese ... Meßknechte der Chemiker“ sind, am Beispiel der Kristallstrukturanalyse erörtert: R. Boese, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 37 (1989) 906–911.
- [160] J. D. Dunitz: *X-Ray Analysis and the Structure of Organic Molecules*, Cornell University Press, Ithaca 1979.
- [161] G. M. Sheldrick: *SHELX76, SHELX86. Program for Crystal Structure Determination*, University Chemical Laboratory, Lensfield Road, Cambridge CB2 1EW, 1986.
- [162] „Progress with Laue Diffraction Studies on Protein and Virus Crystals“ (Perspectives in Biochemistry): J. Hajdu, L. N. Johnson, *Biochemistry* 29 (1990) 1669.
- [163] J. Hajdu, P. A. Machin, J. W. Campbell, T. J. Greenhough, I. J. Clifton, S. Zurek, S. Gover, L. N. Johnson, M. Elder, *Nature (London)* 329 (1987) 178.
- [164] „Structural Studies on Macromolecules and Viruses with Laue Diffraction“: J. Hajdu, *Vortrag im Physikalisch-Chemischen Kolloquium der ETH Zürich*, 28. März 1990. Ich danke Herrn Dr. Hajdu und Professor Phillips (Oxford) für anregende Diskussionen. Das in Abb. 5 gezeigte Laue-Beugungsmuster und die Angaben in der Legende verdanke ich Dr. Hajdu.
- [165] „Beweglichkeit und Starrheit in Proteinen und Protein-Pigment-Komplexen": R. Huber, *Angew. Chem.* 100 (1988) 79–89; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 79–88.
- [166] Die erste Kristallstrukturanalyse eines membrangebundenen Proteinkomplexes (Photosynthesenzym eines Mikroorganismus) war meines Erachtens vor allem eine Glanzleistung des Präparierens und Isolierens eines geeigneten Einkristalls: „Eine strukturelle Grundlage für die Übertragung von Lichtenergie und Elektronen in der Biologie“ (Nobel-Vortrag): R. Huber, *Angew. Chem.* 101 (1989) 849–871; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 28 (1989) 848–869; „Das photosynthetische Reaktionszentrum des Purpurbakteriums *Rhodopseudomonas viridis*" (Nobel-Vortrag): J. Deisenhofer, H. Michel, *ibid.* 101 (1989) 872–892 bzw. 28 (1989) 829–847.
- [167] a) R. Amstutz, T. Laube, W. B. Schweizer, D. Seebach, J. D. Dunitz, *Helv. Chim. Acta* 67 (1984) 224; b) D. Seebach, R. Amstutz, T. Laube, W. B. Schweizer, J. D. Dunitz, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 5403; c) E. Hahn, T. Maetzke, D. A. Plattner, D. Seebach, *Chem. Ber.* 123 (1990), im Druck.
- [168] „Low-Temperature X-Ray Structure Techniques for the Characterization of Thermolabile Molecules": M. Veith, W. Frank, *Chem. Rev.* 88 (1988) 81–92.
- [169] E. Hahn und S. Rupprecht (Institut für Anorganische und Analytische Chemie der Technischen Universität Berlin) bestimmten soeben die Struktur von $[(\text{LiCl})_2 \cdot 4\text{THF}]$, das schon oberhalb von -60°C Lösungsmittel verliert und sich zersetzt. Einkristalle können nur direkt aus der Mutterlauge isoliert werden.
- [170] P. Luger, C. Zaki, J. Buschmann, R. Rudert, *Angew. Chem.* 98 (1986) 254; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 25 (1986) 276.
- [171] T. Laube, *Angew. Chem.* 99 (1987) 580; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 26 (1987) 560; *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 9224.
- [172] „Struktur und Reaktivität von Lithiumenolaten, vom Pinakolon zur selektiven C-Alkylierung von Peptiden – Schwierigkeiten und Möglichkeiten durch komplexe Strukturen": D. Seebach, *Angew. Chem.* 100 (1988) 1685–1715; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 1624–1654.
- [173] „Zur Struktur der Lithiumverbindungen von Sulfonen, Sulfoximiden, Sulfoxiden, Thioethern und 1,3-Dithianen, Nitrilen, Nitroverbindungen und Hydrazonen": G. Boche, *Angew. Chem.* 101 (1989) 286–306; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 28 (1989) 277–297.
- [174] D. Seebach, J. Hansen, P. Seiler, J. M. Gromek, *J. Organomet. Chem.* 285 (1985) 1.
- [175] D. Seebach, J.-J. Lohmann, M. A. Syfrig, M. Yoshifumi, *Tetrahedron* 39 (1983) 1963; D. Seebach, M. A. Syfrig, *Angew. Chem.* 96 (1984) 235; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 248; D. Seebach, I. M. P. Huber, *Chimia* 39 (1985) 233; D. Seebach, I. M. P. Huber, M. A. Syfrig, *Helv. Chim. Acta* 70 (1987) 1357; I. M. P. Huber, D. Seebach, *ibid.* 70 (1987) 1944.
- [176] M. Marsch, K. Harms, L. Lochmann, G. Boche, *Angew. Chem.* 102 (1990) 334; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 29 (1990) 308. Für die Übermittlung der Koordinaten der in Abb. 6 gezeigten Struktur danke ich Herrn Professor *Gernot Boche*.
- [177] L. Lochmann, J. Pospisil, J. Vodnansky, J. Trekoval, D. Lim, *Collect. Czech. Chem. Commun.* 30 (1965) 2187; M. Schlosser, *Pure Appl. Chem.* 60 (1988) 1627.
- [178] T. Maetzke, C. P. Hidber, D. Seebach, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990), im Druck; T. Maetzke, D. Seebach, *Organometallics* 9 (1990), im Druck.
- [179] „Zur Beziehung zwischen Struktur und Energie: Bestimmung der Stereochemie von Reaktionswegen aus Kristallstrukturdaten": H.-B. Bürgi, *Angew. Chem.* 87 (1975) 461–475; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 14 (1975) 460–473; „From Crystal Statics to Chemical Dynamics": H.-B. Bürgi, J. D. Dunitz, *Acc. Chem. Res.* 16 (1983) 153–161; H.-B. Bürgi, J. D. Dunitz, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 2924; *Acta Crystallogr. Sect. B* 44 (1988) 445; H.-B. Bürgi, K. C. Dubler-Stedule, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 4953, 7291.
- [180] Diskussion über den möglichen Zusammenhang zwischen der Packung der Gegenionen von Carbokationen im Kristall und deren Verhalten bei Solvolyse siehe [171].
- [181] Komplexierung von Metallen durch die CO-Gruppe von Carbonylverbindungen: „Konformation und Struktur von Organometallkomplexen im Festkörper: zwei für das Verständnis chemischer Reaktionen wichtige Studien": S. Shambatay, W. E. Crowe, S. L. Schreiber, *Angew. Chem.* 102 (1990) 273–290; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 29 (1990) 256–272.
- [182] „Atombewegungen in Molekülkristallen aus Beugungsmessungen": J. D. Dunitz, E. F. Maverick, K. N. Trueblood, *Angew. Chem.* 100 (1988) 910–926; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 880–895.
- [183] D. Seebach, J. Zimmermann, U. Gysel, R. Ziegler, T.-K. Ha, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 4763.
- [184] D. Seebach, T. Maetzke, W. Petter, B. Klötzer, D. A. Plattner, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990), im Druck.
- [185] O. Ermer, P. Bell, S. A. Mason, *Angew. Chem.* 101 (1989) 1298; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 28 (1989) 1239.
- [186] P. von R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* 89 (1967) 701.
- [187] „Dynamic stereochemistry of the 5-, 6- and 7-membered rings using the torsion angle notation": E. Toromanoff, *Tetrahedron* 36 (1980) 2809–2931.
- [188] R. Huisgen, P. H. J. Ooms, M. Mingin, N. L. Allinger, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 3951.
- [189] CSD, *The Cambridge Structural Database*, Cambridge Crystallographic

- Data Centre, University Chemical Laboratory, Lensfield Road, GB-Cambridge CB2 1EW; „The Cambridge Crystallographic Data Centre: Computer-Based Search Retrieval, Analysis and Display of Information“: F. H. Allen, S. Bellard, M. D. Brice, B. A. Cartwright, A. Double-day, H. Higgs, T. Hummelink, B. G. Hummelink-Peters, O. Kennard, W. D. S. Motherwell, J. R. Rodgers, D. G. Watson, *Acta Crystallogr. Sect. B* 35 (1979) 2331–2339.
- [190] „The renaissance of Raman spectroscopy“: D. A. Long, *Chem. Br.* 25 (1989) 589–596.
- [191] „Geburt und Kindheit der Rastertunnelmikroskopie“ (Nobel-Vortrag): G. Binnig, H. Rohrer, *Angew. Chem.* 99 (1987) 622–631; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 26 (1987) 606–614.
- [192] a) J. P. Rabe, *Angew. Chem. Adv. Mater.* 101 (1989) 1153; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl. Adv. Mater.* 28 (1989) 1127; *Adv. Mater.* 1989, 299; b) S. M. Lindsay, T. Thundat, L. Nagahara, U. Knipping, R. L. Rill, *Science (Washington, D. C.)* 244 (1989) 1063.
- [193] Die Gerätehersteller, d. h. letztlich die kommerziellen Aspekte, bestimmen dabei mit, welche Methoden wie schnell in die Praxis des Synthetikers Eingang finden.
- [194] H. R. Collier (Hrsg.): *Chemical Information – Information in Chemistry, Pharmacology and Patents*, Springer, Berlin 1989; W. A. Warr (Hrsg.): *Chemical Structure Information Systems – Interfaces, Communication, and Standards*, American Chemical Society, Washington, D. C. 1989; G. Vermin, M. Chanon (Hrsg.): *Computer Aids to Chemistry*, Ellis Horwood, Chichester 1986.
- [195] S. Rubenstein, Cambridge Scientific Computing, Inc., 875 Massachusetts Ave., Suite 41, Cambridge, MA 02139; J. Kintscher, U. Kramer, J. Martens, *Labo* 12/1989, 21; C. K. Gerson, R. A. Love, *Anal. Chem.* 59 (1987) 1031A.
- [196] „On Searching the Literature – Using the Computer (and your Head) to Retrieve Structures, References, Reactions and Data Online“: E. Zass in H. J. E. Loewenthal (Hrsg.): *A Guide for the Perplexed Organic Experimentalist, 2nd Ed.*, Wiley, New York/Salle + Sauerländer, Aarau 1990, S. 45–81; Y. Wolman: *Chemical information: a practical guide to utilization, 2nd Ed.*, Wiley, Chichester 1988; H. R. Pichler: *Online-Recherchen für Chemiker*, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim 1986.
- [197] T. D. Salatin, W. L. Jorgenson, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 2043; G. D. Padeses, W. L. Jorgenson, *ibid.* 54 (1989) 2058.
- [198] H. W. Braun, *Chem. Ind. (Düsseldorf)* 40 (1988) Nr. 5, S. 43.
- [199] „Carbohydrates vs. non-carbohydrates in organic synthesis“: S. Hanesian, J. Streith, H. Prinzbach, G. Schill (Hrsg.): *Organic Synthesis, an interdisciplinary challenge*, Blackwell, Oxford 1985, S. 267–280; S. Hanesian: *Total Synthesis of Natural Products: The „Chiron“ Approach*, Pergamon Press, Oxford 1983.
- [200] A. K. Long, S. D. Rubenstein, L. J. Joncas, *Chem. Eng. News* 61 (1983) Nr. 19, S. 22.
- [201] „Neue Möglichkeiten zur Recherche von organisch-chemischen Reaktionen: Ein Vergleich der „in-house“-Datenbanksysteme REACCS, SYNLIB und ORAC“: E. Zass, S. Müller, *Chimia* 40 (1986) 38–50; „Chemical Reaction Searching Compared in REACCS, SYNLIB and ORAC“: J. H. Borkent, F. Onkes, J. H. Noordik, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 28 (1988) 148–150.
- [202] ORAC Ltd., 18 Blenheim Terrace, Woodhouse Lane, GB-Leeds LS2 9HD; A. P. Johnson, *Chem. Br.* 21 (1985) 59.
- [203] Molecular Design Ltd., 2132 Farallon Drive, San Leandro, CA 94577; Molecular Design MDA AG, Mühlbachweg 9, CH-4123 Allschwil 2 (Schweiz); A. J. Kos, G. Grethe, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 35 (1987) 586.
- [204] D. F. Chodosh, Distributed Chemical Graphics, Inc., 1326 Carol Road, Meadowbrook, PA 19046; D. F. Chodosh, W. L. Mendelson, *Drug Inf. J.* 17 (1983) 231.
- [205] M. Dobler: *MacMoMo – Molecular Modeling Program Version 6.0*, Laboratorium für Organische Chemie, ETH Zürich 1990.
- [206] M. Rubenstein, S. Rubenstein, Cambridge Scientific Computing, Inc., 875 Massachusetts Ave., Suite 41, Cambridge, MA 02139.
- [207] W. C. Still: *MacroModel*, Columbia University Press, New York 1986; R. M. J. Liskamp, *Chem. Mag. (Rijswijk, Neth.)* 1987, Nr. 1, S. 18; „MacroModel – An Integrated Software System for Modeling Organic and Bioorganic Molecules Using Molecular Mechanics“: F. Mohamadi, N. G. J. Richards, W. G. Guida, R. Liskamp, M. Lipton, C. Caufield, G. Chang, T. Hendrickson, W. C. Still, *J. Comput. Chem.* 11 (1990) 440–467.
- [208] „Molecular Mechanics“: U. Burkert, N. L. Allinger, *ACS Monogr.* 177 (1982).
- [209] Die Benutzung der Kraftfeldmethode mit dem vollen Satz von Parametern (MacroModel) erfordert ein hochauflösendes Farbgraphik-Terminal (z. B. Evans-Sutherland Picture System).
- [210] W. J. Hehre, L. Radom, P. von R. Schleyer, J. A. Pople: *Ab Initio Molecular Orbital Theory*, Wiley, New York 1986.
- [211] M. R. Peterson, R. A. Poirier, *Monster-Gauss*, Departments of Chemistry, University of Toronto, Toronto, und Memorial University of Newfoundland, St. John's (Kanada).
- [212] R. D. Amos, J. E. Rice, *The Cambridge Analytic Derivatives Package*, Issue 4.1 L, GB-Cambridge.
- [213] M. W. Schmidt, J. A. Boatz, K. K. Baldridge, S. Koseki, M. S. Gordon, S. T. Elbert, B. Lam, *QCPE Bull.* 7 (1987) 115.
- [214] J. J. P. Stewart, *QCPE Bull.* 9 (1989) 10.
- [215] N. G. Rondan, M. N. Paddon-Row, P. Caramella, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 2436.
- [216] G. Stucky, D. Seebach, *Chem. Ber.* 122 (1989) 2365; D. Seebach, G. Stucky, E. Pfammatter, *ibid.* 122 (1989) 2377; T.-K. Ha, B. Lamatsch, G. Stucky, D. Seebach, bisher unveröffentlichte Berechnungen.
- [217] „Resonance Interactions in Acyclic Systems“: K. B. Wiberg, *Chemtracts: Org. Chem.* 2 (1989) 85–93.
- [218] W. J. Hehre, C. F. Pau, S. D. Kahn, R. F. Hout, Jr., M. M. Franci: *Molecular Modeling Computer-Aided Descriptions of Molecular Structure and Reactivity*, Wiley, New York, im Druck (in Fußnote 10b) von [220] ver- sprachen.
- [219] „Regio- and Stereo-Selectivities in Some Nucleophilic Reactions“: N. T. Anh, *Top. Curr. Chem.* 88 (1980) 145–162; „Theory of stereoselectivity of nucleophilic additions to carbonyl compounds“: K. N. Houk, Y. Wu in W. Bartmann, K. B. Sharpless (Hrsg.): *Stereochemistry of Organic and Bioorganic Transformations, Workshop Conferences Höchst*, Vol. 17, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim 1987, S. 247–260; Y.-D. Wu, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 908; Y.-D. Wu, K. N. Houk, B. M. Trost, *ibid.* 109 (1987) 5560.
- [220] S. D. Kahn, K. D. Dobbs, W. J. Hehre, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 4602 („Modeling Chemical Reactivity“), und die vorhergehenden acht Arbeiten in dieser Serie.
- [221] Y. Li, M. N. Paddon-Row, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 3684; *J. Org. Chem.* 55 (1990) 481 und darin zitierte Arbeiten von N. T. Anh und C. Gennari.
- [222] K. N. Houk, H.-Y. Duh, Y.-D. Wu, S. R. Moses, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 2754.
- [223] M. J. Fisher, W. J. Hehre, S. D. Kahn, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 4625.
- [224] M. N. Paddon-Row, N. G. Rondan, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 7162.
- [225] A. Amann, W. Gans, *Angew. Chem.* 101 (1989) 277–285; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 28 (1989) 268–276.
- [226] „Free Energy Calculations: A Breakthrough for Modeling Organic Chemistry in Solution“: W. L. Jørgensen, *Acc. Chem. Res.* 22 (1989) 184–189.
- [227] Siehe die Arbeiten von W. F. van Gunsteren, in denen unter Verwendung von Strukturdaten das Andocken eines Peptids an eine DNA in einem Meer von einigen tausend Wassermolekülen berechnet wird: „Testing the method of crystallographic refinement using molecular dynamics“: M. Fujinaga, P. Gros, W. F. van Gunsteren, *J. Appl. Crystallogr.* 22 (1989) 1–8; „Combined procedure of distance geometry and restrained molecular dynamics techniques for protein structure determination from nuclear magnetic resonance data: application to the DNA binding domain of lac repressor from *Escherichia coli*“: J. De Vlieg, R. M. Scheek, W. F. van Gunsteren, H. J. C. Berendsen, R. Kaptein, J. Thomason, *Proteins: Struct., Funct., Genet.* 3 (1988) 209–218; „Protein structures from NMR“: R. Kaptein, R. Boelens, R. M. Scheek, W. F. van Gunsteren, *Biochemistry* 27 (1988) 5389–5395; „The role of computer simulation techniques in protein engineering“: W. F. van Gunsteren, *Protein Eng.* 2 (1988) 5–13; „Dynamic simulation of complex molecular systems“: H. J. C. Berendsen, W. F. van Gunsteren, E. Egberts, J. De Vlieg, *ACS Symp. Ser.* 353 (1987) 106–122; „Simulation of proteins in water“: H. J. C. Berendsen, W. F. van Gunsteren, H. R. J. Zwinderman, R. G. Geurtsen, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 482 (1986) 269–286; „A molecular dynamics computer simulation of an eight-base-pair DNA fragment in aqueous solution: comparison with experimental two-dimensional NMR data“: W. F. van Gunsteren, H. J. C. Berendsen, R. G. Geurtsen, H. R. J. Zwinderman, *ibid.* 482 (1986) 287–303. – Die in Abb. 8 gezeigte Darstellung wurde freundlicherweise von Herrn Professor Willem F. van Gunsteren zur Verfügung gestellt.
- [228] Ein in vielen Fällen gleichwertiger Ersatz ist das von der BASF produzierte DMPPU („dimethyl propylene urea“, *N,N*’-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-pyrimidin-2(1H)-on): T. Mukhopadhyay, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* 65 (1982) 385; D. Seebach, *Chem. Br.* 21 (1985) 632; *Chimia* 39 (1985) 147.
- [229] T. Reichstein, A. Grüsser, R. Oppenauer, *Helv. Chim. Acta* 16 (1933) 561; T. Reichstein, A. Grüsser, *ibid.* 17 (1934) 311; T. Reichstein, A. Grüsser, R. Oppenauer, *ibid.* 17 (1934) 510.
- [230] P. A. Holmes, L. F. Wright, S. H. Collins, Eur. Pat. Appl. EP 52,459 (1982); Imperial Chemical Industries PLC; *Chem. Abstr.* 97 (1982) 143–146 r.
- [231] D. G. H. Ballard, A. Courtis, I. M. Shirley, S. C. Taylor, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1983, 954; S. C. Taylor, Eur. Pat. Appl. EP 76 606 (1983); Imperial Chemical Industries PLC; *Chem. Abstr.* 99 (1989) 103–704f.
- [232] „Synthese von Cyclosporin und Analoga: Zusammenhang zwischen Struktur und immunsuppressiver Aktivität“: R. M. Wenger, *Angew. Chem.* 97 (1985) 88–96; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 77–85, zit. Lit.
- [233] „Aminosäuren“: K. Drauz, F. Geiger, W. Leuchtenberger in „Stets geforscht ...“ *Chemieforschung im Degussa-Forschungszentrum Wolfgang*, Band 2, Degussa AG, Frankfurt 1988, S. 129–148.
- [234] „Organic Electrosyntheses in Industry“: D. Degner, *Top. Curr. Chem.* 148 (1988) 1–95.
- [235] „Die Zukunft der Elektrochemie – Einige Betrachtungen aus der Sicht der Industrie“: W.-D. Lutz, E. Zirngiebl, *Chem. Unserer Zeit* 23 (1989) 151–160.

- [236] „Electrochemistry I-IV“, *Top. Curr. Chem.* 142 (1987); 143 (1988); 148 (1988); 152 (1990).
- [237] T. Shono: *Electroorganic Chemistry as a New Tool in Organic Synthesis*, Springer, Berlin 1984; S. Torii: *Electroorganic Syntheses, Part I: Oxidations*, Kodansha, Ltd., Tokyo/VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim 1985; „C-C-Verknüpfung und Umfunktionalisierung an der Elektrode (Teil 1 und 2)“: H. J. Schäfer, *Kontakte (Darmstadt)* 1987, Nr. 2, S. 17–31 bzw. Nr. 3, S. 37–49; A. J. Fry: *Synthetic Organic Electrochemistry*, 2nd Ed., Wiley, New York 1989.
- [238] D. Seebach, R. Charczuk, C. Gerber, P. Renaud, H. Berner, H. Schneider, *Helv. Chim. Acta* 72 (1989) 401.
- [239] „Organic syntheses with electrochemically regenerable redox systems“: E. Steckhan, *Top. Curr. Chem.* 142 (1987) 1–69.
- [240] Siehe auch die Kombination von elektrochemischen mit enzymatischen Methoden: „Chirale Verbindungen durch biokatalytische Reduktionen“: H. Simon, J. Bader, H. Günther, S. Neumann, J. Thanos, *Angew. Chem.* 97 (1985) 541–555; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 539–553; „...we are now witnessing a marriage taking place between enzyme biochemistry and electrochemistry“ in K. Thompson, *Chem. Br.* 1989, 1071–1072.
- [241] *ICCOSS IX, 9th Int. Conf. Chem. Org. Solid State*, Villa Olmo, Como (Italien), 2.–7. Juli 1989, Abstracts.
- [242] G. R. Desiraju (Hrsg.): *Organic Solid State Chemistry*, Elsevier, Amsterdam 1987.
- [243] „Studies of Host-Guest Chemistry. Fundamentals and Applications of Molecular Recognition and their Development to New Organic Solid State Chemistry“: F. Toda, *Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi (J. Synth. Org. Chem. Jpn.)* 47 (1989) 1118–1131.
- [244] a) F. Toda, K. Tanaka, S. Iwata, *J. Org. Chem.* 54 (1989) 3007; b) F. Toda, M. Yagi, K. Kiyoshige, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1988, 958.
- [245] F. Toda, K. Kiyoshige, M. Yagi, *Angew. Chem.* 101 (1989) 329; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 28 (1989) 320.
- [246] F. Toda, T. Shigemasa, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1989, 209.
- [247] F. Toda, K. Mori, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1989, 1245.
- [248] Das hier verwendete Dioxolanderivat und sein Enantiomer sind in zwei Schritten aus (R,R)- oder (S,S)-Weinsäure zugänglich. Es wurde zunächst als Ligand bei der enantioselektiven Addition an Aldehyde über Alkyltinverbindungen eingesetzt [249,250] und später auch für die TiX_4 -vermittelte Diels-Alder-Reaktion [251] (siehe auch Schema 22, enantioselektive Katalyse und Abschnitt 7). Die Herstellung der Verbindung ist detailliert beschrieben [250,251].
- [249] a) „Some recent advances in the use of titanium reagents for organic synthesis“: D. Seebach, A. K. Beck, M. Schiess, L. Widler, A. Wonnacott, *Pure Appl. Chem.* 55 (1983) 1807; b) „Organometallverbindungen von Titan und Zirconium als selektive nucleophile Reagentien für die Organische Synthese“: B. Weidmann, D. Seebach, *Angew. Chem.* 95 (1983) 12–26; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 31–45; c) „New Applications of organometallic derivatives of Li, Mg, B, Al, Si, Ti and V in selective syntheses“: D. Seebach in J. Streith, H. Prinzbach, G. Schill (Hrsg.): *Organic Synthesis: an interdisciplinary challenge*, Blackwell, Oxford 1985, S. 77–99.
- [250] „Titanium and Zirconium Derivatives in Organic Synthesis“: D. Seebach, B. Weidmann, L. Widler, *Mod. Synth. Methods* 3 (1983) 217–353.
- [251] D. Seebach, A. K. Beck, R. Imwinkelried, S. Roggo, A. Wonnacott, *Helv. Chim. Acta* 70 (1987) 954.
- [252] a) D. C. Sherrington, P. Hodge: *Syntheses and separations using functional polymers*, Wiley, Chichester 1988; b) „Chiral polymer catalysts in preparative organic chemistry: a critical overview“: M. Aglietto, E. Chiellini, S. D’Antone, G. Ruggeri, R. Solaro, *Pure Appl. Chem.* 60 (1988) 415–430.
- [253] Auch die Verwendung von Graphiteinschlußverbindungen ermöglicht es, gewisse Reaktionen selektiver durchzuführen als durch klassische Methoden: „Graphite-Metal Compounds“: R. Csuk, B. I. Gläzner, A. Fürstner, *Adv. Organomet. Chem.* 28 (1988) 85–137; „Synthese mit Graphit-Metall-Verbindungen“: R. Csuk, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 35 (1987) 828–833.
- [254] „Chemie unter Hochdruck“: F.-G. Klärner, *Chem. Unserer Zeit* 23 (1989) 53–63; J. Jurczak, B. Baranowski (Hrsg.): *High Pressure Chemical Synthesis*, Elsevier, Amsterdam 1989; W. J. Le Noble (Hrsg.): *Organic High Pressure Chemistry*, Elsevier, Amsterdam 1988; siehe auch das Hochdruckkapitel in [258].
- [255] W. Langer, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* 62 (1979) 1710; D. Seebach, G. Crass, E.-M. Wilka, D. Hilvert, E. Brunner, *ibid.* 62 (1979) 2695; D. Seebach, A. Hidber, *Org. Synth.* 61 (1983) 42, zit. Lit.
- [256] C. H. Heathcock, C. T. White, J. J. Morrison, D. Van Derveer, *J. Org. Chem.* 46 (1981) 1296.
- [257] Auch chirale Li-Amide, zur Erzeugung von Enolaten und für andere Lithierungen verwendet, liefern chirale Amine im Reaktionsgemisch und können den sterischen Verlauf von Reaktionen beeinflussen, siehe die Diskussion in [172] (Abschnitt 4.3, dort [259–278]) und als weiteres Beispiel eine enantioselektive Addition von RLi in 2-Stellung des Naphthylringes von *N*-(1-Naphthylmethylene)cyclohexylamin in Gegenwart von (R,R)-1,2-Dimethoxy-1,2-diphenylethan: K. Tomioka, M. Shindo, K. Koga, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 8266.
- [258] „Nonconventional Reaction Conditions: Ultrasound, High Pressure, and Microwave Heating in Organic Synthesis“: R. J. Giguere in T. Hudlicky (Hrsg.): *Organic Synthesis – Theory and Applications, A Research Annual*, Vol. 1, JAI Press, Greenwich 1989, S. 103–172.
- [259] Furaneol (Aromabestandteil von Ananas und Erdbeere) wird durch Ozonolyse von 3-Hexin-2,5-diol im 40 Jato-Maßstab produziert: L. Re, B. Maurer, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta* 56 (1973) 1882 und zugehörige Patentschriften.
- [260] „Die Anfänge der Organischen Photochemie“: H. D. Roth, *Angew. Chem.* 101 (1989) 1220–1234; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 28 (1989) 1193–1207.
- [261] a) „Neuere Anwendungen der Paterno-Büchi-Reaktion“ (Synthese im Blickpunkt): M. Braun, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 33 (1985) 213–219; b) „(2 + 2) Photocycloadditions in the synthesis of chiral molecules“: S. L. Schreiber, *Science (Washington, D. C.)* 227 (1985) 857–863.
- [262] „Chiral Induction in Photochemical Reactions. 10. The Principle of Isoinversion: A Model of Stereoselection Developed from the Diastereoselectivity of the Paternò-Büchi Reaction“: H. Buschmann, H.-D. Scharf, N. Hoffmann, M. W. Plath, J. Runsink, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 5367–5373.
- [263] a) „Aromatic Compounds: Isomerisation and Cycloaddition“: P. A. Wender, T. W. von Geldern in J. D. Coyle (Hrsg.): *Photochemistry in Organic Synthesis*, The Royal Society of Chemistry, London 1986, S. 226–256; b) „Photochemically Generated Building Blocks I and II“: K. Schaffner, M. Demuth, *Mod. Synth. Methods* 4 (1986) 61–124.
- [264] ... oder sollte man sagen „Radikalomanen“? „Radical anion reactions of nitro compounds“: N. Kornblum in S. Patai (Hrsg.): *The chemistry of amino, nitroso and nitro compounds and their derivatives*, Wiley, Chichester 1982, *Suppl. F*, S. 361–393; N. Kornblum, P. A. Wade, *J. Org. Chem.* 52 (1987) 5301; „Reactivity of Substituted Aliphatic Nitro-compounds with Nucleophiles“: W. R. Bowman, *Chem. Soc. Rev.* 17 (1988) 283–316; „A Critical Evaluation of Studies Employing Alkenyl Halide „Mechanistic Probes“ as Indicator of Single-Electron-Transfer Processes“: M. Newcomb, D. P. Curran, *Acc. Chem. Res.* 21 (1988) 206–214; „Single-Electron Transfer, a Major Reaction Pathway in Organic Chemistry. An Answer to Recent Criticisms“: E. C. Ashby, *ibid.* 21 (1988) 414–421; „Elektronen- und Ladungsumverteilung: Zur Vereinheitlichung der Mechanismen organischer und metallorganischer Reaktionen“: J. K. Kochi, *Angew. Chem.* 100 (1988) 1331–1372; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 1227–1266.
- [265] „Radikalische C-C-Verknüpfung“ (Synthese im Blickpunkt): M. Braun, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 33 (1985) 298–304; siehe auch [344–346].
- [266] B. Giese: *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds*, Pergamon Press, Oxford 1986; „Stereoselektivität intramolekularer Radikalreaktionen“: B. Giese, *Angew. Chem.* 101 (1989) 993–1004; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 28 (1989) 969–980.
- [267] „The Design and Application of Free Radical Chain Reactions in Organic Synthesis“ (Part 1 und 2): D. P. Curran, *Synthesis* 1988, 417–439 bzw. 489–513.
- [268] C. Chatgilialoglu, D. Griller, M. Lesage, *J. Org. Chem.* 53 (1988) 3641; 54 (1989) 2492; B. Giese, B. Kopping, C. Chatgilialoglu, *Tetrahedron Lett.* 30 (1989) 681; K. J. Kulicke, B. Giese, *Synlett* 1990, 91.
- [269] D. Seebach, A. Thaler, A. K. Beck, *Helv. Chim. Acta* 72 (1989) 857.
- [270] F. Cardinaux, A. Thaler, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* 74 (1991), im Druck.
- [271] J. C. Hendrix, K. J. Halverson, J. T. Jarrett, P. T. Lansbury, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990), im Druck. Ich danke Herrn Professor Peter Lansbury für die Überlassung des Manuskripts vor Veröffentlichung dieser Arbeit und für die Erlaubnis, seine Ergebnisse zu erwähnen.
- [272] a) „Synthese bei Temperaturen unter -80° C “: D. Seebach, A. Hidber, *Chimia* 37 (1983) 449–462, zit. Lit.; b) „Asymmetrische Synthesen“: H. Pracejus, *Fortschr. Chem. Forsch.* 8 (1967) 493–553; c) „Grundlagen und Grenzen des Reaktivitäts-Selektivitätsprinzips“: B. Giese, *Angew. Chem.* 89 (1977) 162–173; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 16 (1977) 125–136; d) „Crystal Structures and Stereoselective Reactions of Organic Lithium Derivatives“: D. Seebach, *Proc. Robert A. Welch Found. Conf. Chem. Res.* 27: *Stereospecificity in Chemistry and Biochemistry*, 7.–9. Nov. 1983, Houston, TX 1984, S. 93–141; e) „Autocatalysis – The next generation of asymmetric synthesis“: H. Wynberg, *Chimia* 43 (1989) 150–152; f) siehe das „Prinzip der Isonversion“ und Anweisungen zur Auffindung der optimalen Bedingungen bei komplexem Reaktionsgeschehen [262] sowie das ursprünglich für vorgelagerte Konformationsgleichgewichte formulierte Curtin-Hammett-Prinzip (Lehrbücher der Physikalischen Organischen Chemie).
- [273] „Small Scale Continuous Processes“: E. Galantay, Vortrag beim *PMA Spring Symposium*, Charlottesville, VA, 17.–20. April 1988 (Bulk Pharmaceutical Operations – the Challenge of the Nineties). Ich danke Herrn Dr. Galantay (Sandoz Pharma AG, Basel) für die Überlassung der in Abb. 11 gezeigten Bilder.
- [274] Z. Brich, H. Mühle, Eur. Pat. Appl. EP 48 695 (1982), Sandoz AG; *Chem. Abstr.* 97 (1982) 72651p.
- [275] J. Benes, A. Cerny, V. Miller, S. Kudrnac, *Collect. Czech. Chem. Commun.* 48 (1983) 1333.
- [276] In einigen Versuchen, die wir bei Temperaturen bis -140° C unter Argon durchführten [255,272], nahm das Volumen der Reaktionsmischung zu – offensichtlich durch Einkondensation von Argon –, ohne daß sich Nie-

- derschläge oder zwei Schichten gebildet hätten. Inzwischen wurde die Verwendung von Xenon als Lösungsmittel empfohlen: „Liquid Xenon: An Effective Inert Solvent for C-H Oxidative Addition Reactions“: M. B. Sponsler, B. H. Weiller, P. O. Stoutland, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 6841.
- [277] Die Lithiierung der Dithiane wird normalerweise bei ca. -20°C in THF durchgeführt. Die so erhaltenen Lösungen können einige Zeit im Kühlschrank aufbewahrt werden.
- [278] „Clays, Zeolites and Other Microporous Solids for Organic Synthesis“: J. M. Thomas, C. Theocharis, *Mod. Synth. Methods* 5 (1989) 249–304; „Claycop, A User-Friendly Oxidizing and Nitrating Reagent“: P. Laszlo, A. Cornélis, *Aldrichimica Acta* 21 (1988) 97–103; P. Laszlo (Hrsg.): *Preparative Chemistry Using Supported Reagents*, Academic Press, San Diego 1987; siehe auch die Verwendung von Al_2O_3 für Nitroaldoladditionen in [104d] (Rosini, Ballini).
- [279] „Ultrasound in Synthesis“: K. S. Suslick, *Mod. Synth. Methods* 4 (1986) 1–60.
- [280] „Sonochemistry – The Use of Ultrasonic Waves in Synthetic Organic Chemistry“: C. Einhorn, J. Einhorn, J.-L. Luche, *Synthesis* 1989, 787–813, zit. Lit.; „Ultrasound in Organic Synthesis“: R. F. Abdulla, *Aldrichimica Acta* 21 (1988) 31–42.
- [281] „C-C-Verknüpfungen in Wasser“ (Synthese im Blickpunkt): H.-U. Reissig, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 34 (1986) 1169–1171.
- [282] C. Einhorn, J.-L. Luche, *J. Organomet. Chem.* 322 (1987) 177; S. R. Wilson, M. E. Guazzaroni, *J. Org. Chem.* 54 (1989) 3087.
- [283] T. Kauffmann, P. Fiegenbaum, R. Wieschollek, *Angew. Chem.* 96 (1984) 500; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 532.
- [284] P. A. Grieco, D. T. Parker, *J. Org. Chem.* 53 (1988) 3325, 3658; E. Brandes, P. A. Grieco, P. Garner, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1988, 500; A. Lubineau, E. Meyer, *Tetrahedron* 44 (1988) 6065.
- [285] E. Winterfeld sagte einmal: „Es hat der synthetischen Chemie sicher überaus gut getan, daß die Naturstoffsynthesen sich immer ehrgeizigere Ziele setzte und damit den Neulungen auf dem Methodenmarkt meist sehr rasch die Feuerprobe bereitete“ (Vortrag: 25 Jahre Organische Chemie – Entwicklungen und Tendenzen, 125 Jahre Hoechst, Wissenschaftliches Symposium, 19.–20. Mai 1988, Festschrift S. 42–54).
- [286] Im Juni 1990 fand im Rahmen des „Joint 45th Northwest / 10th Rocky Mountains Regional Meeting – American Chemical Society“ in Salt Lake City, UT, ein Symposium mit dem Titel „Post-Modern Organic Synthesis – Methods for the 1990's“ statt. Ein Blick auf die Vortragsthemen läßt meines Erachtens keine wegweisenden Visionen erkennen. Ich danke Frau Dr. Janet Grissom für die Übersendung des Programmes vor der eigentlichen Veröffentlichung.
- [287] A. E. und I. U.
- [288] „Computer assistance in the design of syntheses and a new generation of computer programs for the solution of chemical problems by molecular logic“: I. K. Ugi, J. Bauer, R. Baumgartner, E. Fontain, D. Forstmeyer, S. Lohberger, *Pure Appl. Chem.* 60 (1988) 1573–1586.
- [289] Allgemeine neuere Übersichten über Si-Chemie in der Organischen Synthese siehe [109] und: „Organosilicon Chemistry in Organic Synthesis“, *Tetrahedron Symposia-in-Print Number 32*: I. Fleming (Guest Editor), *Tetrahedron* 44 (1988) 3761–4292.
- [290] „Iodomethylsilane – A Versatile Synthetic Reagent“: G. A. Olah, S. C. Narang, *Tetrahedron* 38 (1982) 2225–2277.
- [291] „Trialkylsilyl Perfluoroalkanesulfonates: Highly Reactive Silylating Agents and Lewis Acids in Organic Synthesis“: H. Emde, D. Domsch, H. Feger, U. Frick, A. Götz, H. H. Hergott, K. Hofmann, W. Kober, K. Krägeloh, T. Österle, W. Steppan, W. West, G. Simchen, *Synthesis* 1982, 1–26.
- [292] „Silyl-Substituted Cyclopropanes as Versatile Synthetic Reagents“: L. A. Paquette, *Chem. Rev.* 86 (1986) 733–750.
- [293] a) I. Fleming, T. W. Newton, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1984, 1805; b) „Applications of Higher-Order Mixed Organocuprates to Organic Synthesis“: B. H. Lipshutz, *Synthesis* 1987, 325–341.
- [294] W. Amberg, D. Seebach, *Angew. Chem.* 100 (1988) 1786; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 1718; *Chem. Ber.* 123 (1990), im Druck.
- [295] „ α -Neutral Heteroatom-Substituted Organometallic Compounds“: D. J. Peterson, *Organometal. Chem. Rev. Sect. A* 7 (1971) 295–358.
- [296] K. Utimoto, M. Kitai, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* 1975, 2825.
- [297] Oxidative Spaltungen von SiC-Bindungen erfordern einen elektronegativen Substituenten am Si (siehe auch „hypervalente“ Si-Derivate [107]): K. Tamao, N. Ishida, T. Tanaka, M. Kumada, *Organometallics* 2 (1983) 1694; I. Fleming, P. E. J. Sanderson, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 4229; „Oxidative Spaltung von Silicium-Kohlenstoff-Bindungen“ (Synthese im Blickpunkt): D. Schinzer, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 37 (1989) 263–266.
- [298] T. Tsunoda, M. Suzuki, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 1357; vgl. auch A. Eschenmoser, *Chem. Soc. Rev.* 5 (1976) 377.
- [299] D. Seebach, R. Imwinkelried, G. Stucky, *Helv. Chim. Acta* 70 (1987) 448.
- [300] D. Seebach, T. Vettiger, H.-M. Müller, D. A. Plattner, W. Petter, *Liebigs Ann. Chem.* 1990, 687.
- [301] „Die Umsetzung von Carbonsäureestern mit Natrium in Gegenwart von Trimethylchlorsilan“: K. Rühlmann, *Synthesis* 1971, 236–253; „The Acyloin Condensation“: J. J. Bloomfield, D. C. Owsley, J. M. Nelke, *Org. React. (N. Y.)* 23 (1976) 259–403.
- [302] A. Fadel, J.-L. Canet, J. Salaün, *Synlett* 1990, 89.
- [303] „Trimethylsilylazid“: *Kontakte (Darmstadt)* 1987, Nr. 2, S. 14–15, zit. Lit.
- [304] Z. Marcinow, D. K. Clawson, P. W. Rabideau, *Tetrahedron* 45 (1989) 5441.
- [305] „Trimethylsilyldiazomethane“: T. Shioiri, T. Aoyama, *Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi (J. Synth. Org. Chem. Jpn.)* 44 (1986) 149–159.
- [306] S. E. Denmark, K. L. Habermas, G. A. Hite, *Helv. Chim. Acta* 71 (1988) 168; S. E. Denmark, G. A. Hite, *ibid.* 71 (1988) 195; siehe auch die Übersicht zur Nazarov-Khand-Pauson-Methodologie [403].
- [307] G. Stork, B. Ganem, *J. Am. Chem. Soc.* 95 (1973) 6152.
- [308] D. Seebach, A. K. Beck, F. Lehr, T. Weller, E. W. Colvin, *Angew. Chem.* 93 (1981) 422; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 20 (1981) 397; D. Seebach, A. K. Beck, T. Mukhopadhyay, E. Thomas, *Helv. Chim. Acta* 65 (1982) 1101; siehe auch das in [104c] zitierte Buch von Torsell.
- [309] „The Peterson Reaction“: D. J. Ager, *Synthesis* 1984, 384–398; „The Petersen Olefination Reaction“: D. J. Ager, *Org. React. (N. Y.)* 38 (1990) 1–224.
- [310] G. H. Posner, K. S. Webb, W. M. Nelson, T. Kishimoto, H. H. Seliger, *J. Org. Chem.* 54 (1989) 3252; vgl. auch die Silyloxylierung nucleophiler Zentren mit Disilylperoxyden: H. Neumann, D. Seebach, *Chem. Ber.* 111 (1978) 2785; L. Camici, P. Dembech, A. Ricci, G. Seconi, M. Taddei, *Tetrahedron* 44 (1988) 4197 und in diesen Arbeiten zitierte weiteren Arbeiten.
- [311] „Highly Selective Acyclic Stereocontrol Based on 1,2–Rearrangement“: K. Suzuki, *Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi (J. Synth. Org. Chem. Jpn.)* 46 (1988) 365–377.
- [312] R. D. Miller, D. R. McKeon, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 2619; N. Tokioh, Y. Igarashi, W. Ando, *ibid.* 28 (1987) 5903; D. Seebach, A. Jeanguenat, J. Schmidt, T. Maetzke, *Chimia* 43 (1989) 314.
- [313] „Preparation and Reactivity of Metallated (Silicon and Tin) Thiazoles and Oxazoles with Carbon Electrophiles. New Approaches Towards Heterocyclic and Acyclic Building Blocks“: A. Dondoni, G. Fantin, M. Fogagnolo, A. Mastellari, A. Medici, E. Negrini, P. Pedrini, *Gaz. Chim. Ital.* 118 (1988) 211–231; vgl. auch die biochemische Umpolung mit Thiamin-pyrophosphat als Cofaktor [79] und die Stetter-Variante der Umpolung mit Thiazol: „Die katalysierte Addition von Aldehyden an aktivierte Doppelbindungen – Ein neues Syntheseprinzip“: H. Stetter, *Angew. Chem.* 88 (1976) 695; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 15 (1976) 639.
- [314] „Chemie und Technologie der Silicone I“: R. Schliebs, J. Ackermann, *Chem. Unserer Zeit* 21 (1987) 121–127; „Chemie und Technologie der Silicone II“: J. Ackermann, V. Damrath, *ibid.* 23 (1989) 86–99.
- [315] S. G. Wierschke, J. Chandrasekhar, W. L. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 1496; M. R. Ibrahim, W. L. Jorgensen, *ibid.* 111 (1989) 819.
- [316] Übersicht über den α -, β -, γ - und δ -Effekt: „The interaction of silicon with positively charged carbon“: J. B. Lambert, *Tetrahedron* 46 (1990) 2677–2689; die vielfältigen Publikationen über Allylsilane sind in den folgenden neueren Übersichtsartikeln erschöpfend behandelt (auch in [109]): „Cyclisierung von Allyl- und Vinylsilanen“ (Synthese im Blickpunkt): K. Krohn, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 35 (1987) 358–362; „Characteristics in the Reactions of Allylsilanes and Their Applications to Versatile Synthetic Equivalents“: A. Hosomi, *Acc. Chem. Res.* 21 (1988) 200–206; „Intramolecular Addition Reactions of Allylic and Propargylic Silanes“: D. Shiner, *Synthesis* 1988, 263–273; „Metamorphosis of Synthetic Strategies with Allylic Silanes: Tetra coordinated Allylic Silanes into Pentacoordinated Allylic Silicates“: H. Sakurai, *Synlett* 1989, 1–8; „The Electrophilic Substitution of Allylsilanes and Vinylsilanes“: I. Fleming, J. Dunogués, R. Smithers, *Org. React. (N. Y.)* 37 (1989) 57–575; „Allylsilanes in Organic Synthesis“: G. Majetich in T. Hudlicky (Hrsg.): *Organic Synthesis – Theory and Applications, A Research Annual, Vol. 1*, JAI Press, Greenwich 1989, S. 173–240; „Eine asymmetrische Variante der Sakurai-Reaktion“: R. Imwinkelried, D. Seebach, *Angew. Chem.* 98 (1985) 781; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 765.
- [317] T. Hayashi, K. Kabeta, T. Yamamoto, K. Tamao, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 5661.
- [318] V. G. Matassa, P. R. Jenkins, A. Kümin, L. Damm, J. Schreiber, D. Felix, E. Zass, A. Eschenmoser, *Isr. J. Chem.* 29 (1989) 321.
- [319] G. Stork, E. Colvin, *J. Am. Chem. Soc.* 93 (1971) 2080.
- [320] I. Fleming, T. W. Newton, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1984, 119.
- [321] K. Isaac, P. Kocienski, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1982, 460.
- [322] K. Suzuki, K. Tomooka, E. Katayama, T. Matsumoto, G. Tsuchihashi, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 5221; siehe auch [311].
- [323] G. Stucky, D. Seebach, *Chem. Ber.* 122 (1989) 2365; D. Seebach, G. Stucky, E. Pfammatter, *ibid.* 122 (1989) 2377, zit. Lit.
- [324] Die ursprüngliche Johnson-Methode ist viel heikler in der Durchführung und erfordert nach der Ringöffnung des Dioxans eine Oxidation, damit der gewünschte Alkohol freigesetzt werden kann: P. A. Bartlett, W. S. Johnson, J. D. Elliott, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 2088.
- [325] Y. Yamamoto, J. Yamada, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1988, 802.
- [326] a) D. H. R. Barton, D. M. X. Donnelly, J.-P. Finet, P. J. Guiry, *Tetrahedron Lett.* 30 (1989) 1377; b) andere Anwendungen von bleiorganischen Verbindungen: T. Kauffmann, G. Ilchmann, R. König, M. Wensing, *Chem. Ber.* 118 (1985) 391; Y. Yamamoto, J. Yamada, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 4395; J. Yamada, Y. Yamamoto, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1987, 1302; siehe auch Abschnitt 7.2.2, enantioselektive Carbonyladdition von Bleiverbindungen unter dem Einfluß chiraler Katalysatoren.

- [327] a) L. Shi, W. Wang, Y. Wang, Y.-Z. Huang, *J. Org. Chem.* **54** (1989) 2027; „Arsonium Ylides (with some mention also of Arsinimines, Stibonium and Bismuthonium Ylids)“; D. Lloyd, I. Gosney, R. A. Ormiston, *Chem. Soc. Rev.* **16** (1987) 45–74; b) D. H. R. Barton, J.-P. Finet, J. Khamsi, *Tetrahedron Lett.* **29** (1988) 1115.
- [328] a) D. H. R. Barton, N. Ozbalik, M. Ramesh, *Tetrahedron Lett.* **29** (1988) 3533; b) „Organic Transformations Based on Tellurium Compounds“; H. Suzuki, *Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi (J. Synth. Org. Chem. Jpn.)* **45** (1987) 603–615; „Synthetic Applications of Tellurium Reagents“; N. Petragnani, J. V. Cornasseto, *Synthesis* **1986**, 1–30; „Synthetic Applications of Organotellurium Chemistry“; L. Engman, *Acc. Chem. Res.* **18** (1985) 274–279; c) erste α -Te-C-Lithiumverbindungen: D. Seebach, A. K. Beck, *Chem. Ber.* **108** (1975) 314.
- [329] a) W. Korytny, S. Valentekovic-Horvath, C. R. Petrie III, *Tetrahedron* **38** (1982) 2547; b) ein interessanter Beitrag zur Geschichte der Edelgasverbindungen: „Ein Pionier oder mehrere Pioniere? Die Entdeckung der Edelgas-Verbindungen“; P. Laszlo, G. J. Schrobilgen, *Angew. Chem.* **100** (1988) 495–506; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **27** (1988) 479–489.
- [330] a) So freue ich mich einerseits als *Criegee*-Schüler immer wieder, wenn ich neue Arbeiten sehe, in denen die Spannung *kleiner Ringe* für synthetische Zwecke ausgenutzt wird [339]: „Gespannte polycyclische Systeme aus Drei- und Vierring-Bausteinen“; D. Seebach, *Angew. Chem.* **77** (1965) 119–129; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **4** (1965) 121–131; „Methoden zur Herstellung und Umwandlung isocyclischer Vierring-Verbindungen“; D. Seebach in E. Müller (Hrsg.): *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl)*, Band IV/4, Thieme, Stuttgart 1971, S. 1–444; b) der *Corey*-Schüler D. S. [18,31] ist andererseits von den zahlreichen Entwicklungen seit 1976 [330c] auf dem Gebiet der Anwendung von Schwefel- und Selenverbindungen in der Organischen Synthese allein aus den Laboratorien ehemaliger *Corey*-Mitarbeiter fasziniert. Einige Beispiele sind unter [330d] zitiert; c) „Verwendung von Schwefel- und Selenderivaten in der Organischen Synthese“; D. Seebach, K.-H. Geiss, M. Kolb, A. K. Beck, *Mod. Synth. Methods* **1** (1976) 173–299; d) „Zwiebelanes“; T. Bayer, H. Wagner, E. Block, S. Grisoni, S. H. Zhao, A. Neszmelyi, *J. Am. Chem. Soc.* **111** (1989) 3085; „The Chemistry of Mixed Organosulfur-Silicon Compounds“; E. Block, M. Aslam, *Tetrahedron* **44** (1988) 281–324; T. P. Burkholder, P. L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.* **110** (1988) 2341; siehe auch den Übersichtsartikel von P. Fuchs et al. in [376]; A. Krief, L. Hevesi: *Organoselenium Chemistry I. Functional Group Transformations*, Springer, Berlin 1988; K. C. Nicolaou, C.-K. Hwang, M. E. Duggan, *J. Am. Chem. Soc.* **111** (1989) 6682 und [342a]; „Asymmetric synthesis using α -sulfinyl carbanions and β -unsaturated sulfoxides“; G. H. Posner in S. Patai, Z. Rappoport, C. J. M. Stirling (Hrsg.): *The Chemistry of Sulphones and Sulfoxides*, Wiley, New York 1988, S. 823–849; „Total Synthesis Mediated by Cyclic Sulfides“; E. Vedejs, Artikel für das Buch von E. Block (Hrsg.): *Organic Synthesis – Theory and Application*, JAI Press, Greenwich, im Druck; ich danke Herrn Professor *Edwin Vedejs* für die Überlassung einer Manuskriptkopie.
- [331] a) Eine hervorragende Informationsquelle und Diskussion der fundamentalen Beiträge von *Mukaiyama* bietet das folgende Buch: T. Mukaiyama: *Organic Synthetic Reactions*, Tokyo Kagaku-dojin 1987; englische Version: *Challenges in Synthetic Organic Chemistry*, Int. Ser. Monographs on Chemistry No. 20, Oxford University Press, Oxford 1990; b) „The Directed Aldol Reaction“; T. Mukaiyama, *Org. React. (N. Y.)* **28** (1982) 203–331; c) „The Aldol Addition Reaction“; C. H. Heathcock in J. D. Morrison (Hrsg.): *Asymmetric Synthesis*, Vol. 3, Academic Press, Orlando, FL 1984, S. 111–212. Die Beiträge von *Masamune* sind in [437] behandelt; d) neueste, umfassende Übersicht: „Recent Developments in Stereoselective Aldol Reactions“; M. Braun in V. Snieckus (Hrsg.): *Advances in Carbanion Chemistry*, JAI Press, Greenwich, CT 1990, im Druck; vgl. auch: „Stereoselektive Aldolreaktionen mit α -unsubstituierten chiralen Enolaten“; M. Braun, *Angew. Chem.* **99** (1987) 24–37; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **26** (1987) 24–37; M. Braun, D. Waldmüller, H. Sacha, *Chemiedozententagung* 1990, Ulm, 26.–28. März 1990, Wissenschaftliches Programm und Vortragsreferate, Universitätsverlag Ulm, A 33; e) diastereoselektive Nitroaldoladditionen siehe [308].
- [332] a) „Selektive Reaktionen mit Organoaluminium-Reagentien“; K. Maruoka, H. Yamamoto, *Angew. Chem.* **97** (1985) 670–683; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **24** (1985) 668–682; b) „The Beckmann Reactions: Rearrangements, Elimination-Additions, Fragmentations, and Rearrangement-Cyclizations“; R. E. Gawley, *Org. React. (N. Y.)* **35** (1988) 1–420.
- [333] Ireland-Claisen-Variante: R. E. Ireland, R. H. Mueller, A. K. Willard, *J. Am. Chem. Soc.* **98** (1976) 2868; „Diastereoselektive Claisen-Umlagerung“ (Synthese im Blickpunkt); H.-J. Altenbach, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **36** (1988) 520–522; „Esterenolat-Claisen-Umlagerung“ (Synthese im Blickpunkt); *ibid.* **36** (1988) 644–646; „The Thermal, Aliphatic Claisen Rearrangement“; F. E. Ziegler, *Chem. Rev.* **88** (1988) 1423–1452.
- [334] a) Aza-Cope: „The Hetero-Cope Rearrangements in Organic Synthesis“; S. Blechert, *Synthesis* **1989**, 71–82 und in [336] angegebene Übersichten über die Mannich-Reaktion; b) Oxy-Cope: D. A. Evans, A. M. Golob, *J. Am. Chem. Soc.* **97** (1975) 4765; vgl. auch „Carbanion-beschleunigte Cope-Umlagerungen“; „Carbanion-accelerated Claisen rearrangements. 6“; S. E. Denmark, M. A. Harmata, K. S. White, *ibid.* **111** (1989) 8878 und frühere Arbeiten in dieser Serie; c) „Carbonyl Group Regeneration with Substantive Enhancement of Structural Complexity“; L. A. Paquette, *Synlett* **1990**, 67–73.
- [335] a) „Intramolekulare [4 + 2]- und [3 + 2]-Cycloadditionen in der Organischen Synthese“; W. Oppolzer, *Angew. Chem.* **89** (1977) 10–24; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **16** (1977) 10–23; „Asymmetrische Diels-Alder- und En-Reaktionen in der Organischen Synthese“; W. Oppolzer, *ibid.* **96** (1984) 840–854 bzw. **23** (1984) 876–889; b) „Stereocochemical Aspects of the Intramolecular Diels-Alder Reaction“; D. Craig, *Chem. Soc. Rev.* **16** (1987) 187–238; c) A. J. Gutierrez, K. J. Shea, J. J. Svoboda, *J. Org. Chem.* **54** (1989) 4335; d) „Retro-Diels-Alder Strategy in Natural Product Synthesis“; A. Ichihara, *Synthesis* **1987**, 207–222; e) „Dramatic Acceleration of the Diels-Alder Reaction by Adsorption on Chromatography Adsorbents“; B. Ganem, *Chemtracts: Org. Chem.* **1** (1988) 192–193; f) Hetero-Diels-Alder-Additionen von Enolthern an 2-Trichloracetyl-acrolein-Derivate und entsprechende Tandem-Knoevenagel/Hetero-Diels-Alder-Reaktionen: L. F. Tietze, T. Brumby, M. Pretor, G. Remberg, *J. Org. Chem.* **53** (1988) 810; L. F. Tietze, H. Meier, H. Nutt, *Chem. Ber.* **122** (1989) 643; *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 253; siehe auch die enantioselektive Diels-Alder-Reaktionen in Abschnitt 7.2.2 und die in [372] zitierten „all-carbon“-Diels-Alder-Reaktionen von Danishefsky-Dienen.
- [336] a) „Intramolecular Mannich and Related Reactions“; L. E. Overman, D. J. Ricca in [349]; b) „N-Acyliminium Ions as Intermediates in Alkaloid Synthesis“; H. Hiemstra, W. N. Speckamp, *Alkaloids (N. Y.)* **32** (1988) 271–339; c) „Elektrophile Cycloisierungen zu Heterocyclen. Teil 1: Iminium-Systeme“ (Synthese im Blickpunkt); D. Schinzer, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **37** (1989) 370–374; d) „Further advances in the chemistry of Mannich bases“; M. Tramontini, L. Angiolini, *Tetrahedron* **46** (1990) 1791–1837.
- [337] a) D. A. Oare, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **55** (1990) 157; D. A. Oare, M. A. Henderson, M. A. Sanner, C. H. Heathcock, *ibid.* **55** (1990) 132; „Stereocochemistry of the Base-Promoted Michael Addition Reaction“; D. A. Oare, C. H. Heathcock, *Top. Stereochem.* **19** (1989) 227–407; b) Michael-Additionen unter den verschiedenen Bedingungen der Mukaiyama-Aldolisierung sind in den Kapiteln 9 und 13 von [331a] zusammenge stellt; c) „Diastereoselektive Michael-Additionen an Nitroolefine“; D. Seebach, H. F. Leitz, V. Ehrig, *Chem. Ber.* **108** (1975) 1924; M. Züger, T. Weller, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **63** (1980) 2005; D. Seebach, J. Golinski, *ibid.* **64** (1981) 1413; S. J. Blarer, W. B. Schweizer, D. Seebach, *ibid.* **65** (1982) 1637; S. J. Blarer, D. Seebach, *Chem. Ber.* **116** (1983) 2250, 3088; R. Häner, T. Laube, D. Seebach, *Chimia* **38** (1984) 255; D. Seebach, A. K. Beck, J. Golinski, J. N. Hay, T. Laube, *Helv. Chim. Acta* **68** (1985) 162; G. Calderari, D. Seebach, *ibid.* **68** (1985) 1592; M. A. Brook, D. Seebach, *Can. J. Chem.* **65** (1987) 836; M. Eberle, M. Egli, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **71** (1988) 1; M. A. Brook, R. Faggiani, C. J. L. Lock, D. Seebach, *Acta Crystallogr. Sect. C* **44** (1988) 1981; siehe auch die in diesen Arbeiten zitierten Untersuchungen der Gruppe von *Risaliti* und *Valentin* (Triest) über die Reaktionen von Enaminen mit Nitroolefinen. Übersichten über Reaktionen von Nitroolefinen siehe [105a] (*Kabalka, Barrett*); d) „[4 + 2]-Carbocyclisierungen, die durch eine konjugierte Addition an ein Nitroolefin eingeleitet werden“; V. Ehrig, D. Seebach, *Chem. Ber.* **108** (1975) 1961; T. Weller, D. Seebach, *Tetrahedron Lett.* **23** (1982) 935; e) „[3 + 3]-Carbocyclisierungen über doppelte Nitroolefin-Addition“; D. Seebach, G. Calderari, W. L. Meyer, A. Merritt, L. Odermann, *Chimia* **39** (1985) 183; D. Seebach, M. Missbach, G. Calderari, M. Eberle, *J. Am. Chem. Soc.* **112** (1990) 7625.
- [338] a) Der Mechanismus scheint jetzt endgültig geklärt zu sein: E. Vedejs, C. F. Marth, *J. Am. Chem. Soc.* **111** (1989) 1519, *ibid.* **112** (1990) 3905, zit. Lit.; b) vergleiche auch die Petersen- [28,108,295,309], Tebbe-Grubbs- [29], Nozaki- [30] und Julia-Olefinition: „Recent Sulphone-Based Olefination Reactions“; P. Kocienski, *Phosphorus Sulfur* **24** (1985) 97–127.
- [339] a) „Cyclopropyl building blocks for organic synthesis“; A. de Meijere, *Chem. Br.* **23** (1987) 865–870; b) „Vinylcyclopropane Rearrangements“; Z. Goldschmidt, B. Crammer, *Chem. Soc. Rev.* **17** (1988) 229–267; c) „Cyclobutanone und Cyclobutenone in der Natur und in der Synthese“; D. Bellus, B. Ernst, *Angew. Chem.* **100** (1988) 820–850; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **27** (1988) 797–827; d) A. de Meijere, S. Blechert (Hrsg.): *Strain and Its Implications in Organic Chemistry*, Kluwer, Dordrecht 1989 und darin die Artikel von L. Ghosez (S. 235–254), H.-U. Reissig (S. 51–58) und B. M. Trost (S. 1–23); e) „Strain-Assisted Syntheses“: *Tetrahedron Symposia-in-Print Number 38*: L. Ghosez (Guest Editor), *Tetrahedron* **45** (1989) 2875–3231; f) „Dioxiranes: A New Class of Powerful Oxidants“; W. Adam, R. Curci, J. O. Edwards, *Acc. Chem. Res.* **22** (1989) 205–211; g) „Applications of oxaziridines in organic synthesis“; F. A. Davis, A. C. Shepard, *Tetrahedron* **45** (1989) 5703–5742; h) „Tailoring the Reactivity of Small Ring Building Blocks for Organic Synthesis“; A. de Meijere, L. Wessjohann, *Synlett* **1990**, 20–32; siehe auch [343a].
- [340] a) „The cycloadditive approach to β -hydroxy carbonyls: an emerging alternative to the aldol strategy“; D. P. Curran, *Adv. Cycloaddit. I* (1988) 129–189; b) „Naturstoffe via 1,3-dipolare Cycloaddition I und II“ (Synthese im Blickpunkt): J. Mulzer, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **32** (1984) 882–887 bzw. 961–965; c) Mukaiyama-Methode zur Erzeugung von Nitril-oxiden aus Nitroalkanen: Kapitel 2 in [331a]; d) A. Padwa: *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Vol. 1 und Vol. 2, Wiley, New York 1984.

- [341] a) „Heteroatom-Facilitated Lithiations“: H. W. Gschwend, H. R. Rodriguez, *Org. React. (N. Y.)* 26 (1979) 1–360; b) „Neue Wege der aromatischen Substitution“ (Synthese im Blickpunkt): M. Braun, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 33 (1985) 21–24; c) „Stereo- and Regiocontrol by Complex Induced Proximity Effects: Reactions of Organolithium Compounds“: P. Beak, A. I. Meyers, *Acc. Chem. Res.* 19 (1986) 356–363; d) „Heteroatom Directed Aromatic Lithiation Reactions for the Synthesis of Condensed Heterocyclic Compounds“: N. S. Narasimhan, R. S. Mali, *Top. Curr. Chem.* 138 (1987) 63–147; e) „Réaction de métallation *ortho* dirigée des composés aromatiques. Nouvelles méthodologies et applications en synthèse organique“: V. Snieckus, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1988, 67–78.
- [342] a) K. C. Nicolaou, C.-K. Hwang, M. E. Duggan, P. J. Carroll, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 3801; K. C. Nicolaou, S. A. DeFrees, C.-K. Hwang, N. Stylianides, P. J. Carroll, J. P. Snyder, *ibid.* 112 (1990) 3029; K. C. Nicolaou, C.-K. Hwang, B. E. Marron, S. A. DeFrees, E. A. Couladourou, Y. Abe, P. J. Carroll, J. P. Snyder, *ibid.* 112 (1990) 3040; b) „Carbonyl-Coupling Reactions Using Low-Valent Titanium“: J. E. McMurry, *Chem. Rev.* 89 (1989) 1513–1524; c) „Reductions promoted by low valent transition metal complexes in organic synthesis“: J.-M. Pons, M. Santelli, *Tetrahedron* 44 (1988) 4295–4212; d) „Anwendung niedervalenter Titan-Reagentien in der Organischen Synthese“: C. Bettschart, D. Seebach, *Chimia* 43 (1989) 39–49 und [250]; e) „The Application of Low-Valent Titanium Reagents in Organic Synthesis“: D. Lenoir, *Synthesis* 1989, 883–897.
- [343] a) „Stereoselektive Synthese enantiomerenreiner Naturstoffe – Beispiel Östron“: G. Quinkert, H. Stark, *Angew. Chem.* 95 (1983) 651–669; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 22 (1983) 637–655; b) G. Quinkert, U.-M. Billhardt, H. Jakob, G. Fischer, J. Glenneberg, P. Nagler, V. Autze, N. Heim, M. Wacker, T. Schwalbe, Y. Kurth, J. W. Bats, G. Dürner, G. Zimmermann, H. Kessler, *Helv. Chim. Acta* 70 (1987) 771–861.
- [344] „Radical-Mediated Cyclization Processes“: G. Stork in W. Bartmann, B. M. Trost (Hrsg.): *Selectivity – a Goal for Synthetic Efficiency. Workshop Conferences Hoechst, Vol. 14*, Verlag Chemie, Weinheim 1984, S. 281–298.
- [345] „The Captodative Effect“: H. G. Viehe, Z. Janousek, R. Merényi, L. Stella, *Acc. Chem. Res.* 18 (1985) 148–154.
- [346] „Tri-n-butyltin Hydride as Reagent in Organic Synthesis“: W. P. Neumann, *Synthesis* 1987, 665–683; „New reactions for use in natural products chemistry“: D. H. R. Barton, S. D. Gero, B. Quiclet-Sire, M. Samadi, N. Ozbalik, J. C. Sarma, M. Ramesh, *Pure Appl. Chem.* 60 (1988) 1549–1554; „The Invention of Chemical Reactions“: D. H. R. Barton, *Aldrichimica Acta* 23 (1990) 3–10.
- [347] „The Use of Diethyl Azodicarboxylate and Triphenylphosphine in Synthesis and Transformation of Natural Products“: O. Mitsunobu, *Synthesis* 1981, 1–28; Mechanismus: M. Varasi, K. A. M. Walker, M. L. Maddox, *J. Org. Chem.* 52 (1987) 4235.
- [348] „Organoalkali Compounds by Radical Anion Induced Reductive Metallation of Phenyl Thioethers“: T. Cohen, M. Bhupathy, *Acc. Chem. Res.* 22 (1989) 152–161; siehe auch den Übersichtsartikel von E. Block et al. in [330d].
- [349] Den vollständigsten neuen Überblick über den Stand der Organischen Synthese wird das achtbändige Werk *Comprehensive Organic Synthesis* (B. M. Trost, Hrsg.), Pergamon Press, London, vermitteln, welches dieses Jahr herauskommen wird.
- [350] Die Diastereoselektivität steht im Mittelpunkt einer Serie von sieben Aufsätzen, die E. Winterfeldt zwischen 1985 und 1987 in der Merck-Zeitschrift *Kontakte (Darmstadt)* veröffentlichte und die inzwischen als Buch erschienen sind: E. Winterfeldt: *Prinzipien und Methoden der Stereoselektiven Synthese*, Vieweg, Braunschweig 1988. Die Diels-Alder-Reaktion, die Claisen-Cope-Umlagerung, die Aldol- und Michael-Addition, stereoselektive Additionen an Carbonylgruppen und der Einsatz kleiner Ringe sind hier ausführlich behandelt (insgesamt über 800 Referenzen).
- [351] ... heute auch manchmal „Tandemreaktion“, „Vielfachverknüpfungsreaktion“, „multiple-component coupling“ oder „multiply convergent reaction“ genannt.
- [352] „Syntheses of Enantiomerically Pure Compounds (EPC Syntheses). – Tartaric Acid, an Ideal Source of Chiral Building Blocks for Synthesis“: D. Seebach, E. Hungerbühler, *Mod. Synth. Methods* 2 (1980) 91–173.
- [353] „EPC Syntheses with C,C Bond Formation via Acetals and Enamines“: D. Seebach, R. Imwinkelried, T. Weber, *Mod. Synth. Methods* 4 (1986) 125–259.
- [354] „Biological-Chemical Preparation of 3-Hydroxycarboxylic Acids and Their Use in EPC-Syntheses“: D. Seebach, S. Roggo, J. Zimmermann in W. Bartmann, K. B. Sharpless (Hrsg.): *Stereochemistry of Organic and Bioorganic Transformations. Workshop Conferences Hoechst, Vol. 17*, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim 1987, S. 85–126.
- [355] a) Ein hervorragendes Buch über die Oxidation organischer Verbindungen allgemein, mit Kapiteln über die Oxidation von Alkoholen, ist: A. H. Haines: *Methods for the Oxidation of Organic Compounds. Alcohols, Alcohol Derivatives, Alkyl Halides, Nitroalkanes, Alkyl Azides, Carbonyl Compounds, Hydroxyarenes and Aminoarenes*, Academic Press, London 1988; b) eine bezüglich CrO_3 katalytische Variante der Oxidation von Alkoholen benutzt Persäure als eigentliches Oxidans: E. J. Corey, E.-P. Barrette, P. A. Magriotis, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 5855.
- [356] Verwendung von Hypochlorit („Schwimmabchemikalie“): R. V. Stevens, K. T. Chapman, H. N. Weller, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 2030; R. V. Stevens, K. T. Chapman, C. A. Stubbs, W. W. Tam, K. F. Albizati, *Tetrahedron Lett.* 23 (1982) 4647.
- [357] „Herstellung und Umwandlung von Peroxiden“: R. Criegee in E. Müller (Hrsg.): *Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl), Bd. VIII, Sauerstoffverbindungen III*, Thieme, Stuttgart 1952, S. 3–74; „Peroxoverbindungen als Reagenzien in der Organischen Chemie“: K. P. Zeller in H. Kropf (Hrsg.): *ibid., Bd. E 13*, Thieme, Stuttgart 1988, S. 1143–1145, 1150–1160.
- [358] E. J. Corey, K. Achiwa, *J. Am. Chem. Soc.* 91 (1969) 1429.
- [359] N. Kornblum, J. W. Powers, G. J. Anderson, W. J. Jones, H. O. Larson, O. Levand, W. M. Weaver, *J. Am. Chem. Soc.* 79 (1957) 6562; N. Kornblum, W. J. Jones, G. J. Anderson, *ibid.* 81 (1959) 4113; vom Prinzip her ähnlich wie die Kornblum-Oxidation ist die noch viel ältere Kröhnke-Oxidation, bei der ein Alkylhalogenid über das Pyridiniumsalz und ein mit *p*-Dimethylamino(nitroso)benzol gebildetes Nitron in einen Aldehyd überführt wird: „Über α -Keto-aldonitrone und eine neue Darstellungsweise von α -Keto-aldehyden“: F. Kröhnke, E. Börner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 69 (1936) 2006.
- [360] J. D. Albright, L. Goldman, *J. Am. Chem. Soc.* 89 (1967) 2416; „Sulfoxide-Carbodiimide and Related Oxidations“: J. G. Moffatt in R. L. Augustine, D. J. Trecker (Hrsg.): *Oxidation*, Vol. 2, Marcel Dekker, New York 1971, S. 1–64.
- [361] E. J. Corey, C. U. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* 94 (1972) 7586; *Tetrahedron Lett.* 1973, 919.
- [362] K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron* 34 (1978) 1651–1660.
- [363] „Activated Dimethyl Sulfoxide: Useful Reagents for Synthesis“: A. J. Mancuso, D. Swern, *Synthesis* 1981, 165–185.
- [364] H. O. House: *Modern Synthetic Reactions*, 2nd Ed., W. A. Benjamin, Menlo Park 1972.
- [365] G. Stork, P. F. Hudrik, *J. Am. Chem. Soc.* 90 (1968) 4462, 4464.
- [366] S. Hünig, M. Kiessl, *Chem. Ber.* 91 (1958) 380.
- [367] M. Ertas, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* 68 (1985) 961.
- [368] „Tin(II) compounds as synthetic control elements in organic synthesis“: T. Mukaiyama, *Pure Appl. Chem.* 58 (1986) 505–512.
- [369] Siehe die Arbeiten von G. Wittig, G. Stork, A. I. Meyers, E. J. Corey und D. Enders im Kapitel 6 der folgenden Übersicht: D. Seebach, K.-H. Geiss in D. Seydel (Hrsg.): *Proc. Symp. ACS Natl. Meet. New York City, 6.–9. April 1976; J. Organomet. Chem. Libr.* 1 (1976) 1–92.
- [370] Struktur eines Cyclopropancarbonsäureester-Li-Enolates und Diskussion über dessen hohe Reaktivität siehe [167c] und dort zit. Lit.
- [371] W. Amberg: *Substituierte β -Hydroxycarbonsäuren aus (2R,6R)-2-tert-Butyl-6-methyl-dioxanonderivaten*, Dissertation Nr. 9148, ETH Zürich 1990; W. Amberg, D. Seebach, *Chem. Ber.* 123 (1990), im Druck.
- [372] Die Geschichte der Entdeckung, Entwicklung und Anwendung der Danishefsky-Diene ist vor kurzem hervorragend zusammengefaßt worden: „Cycloaddition and Cyclocondensation Reactions of Highly Functionalized Dienes: Applications to Organic Synthesis“, S. Danishefsky, *Chemtracts: Org. Chem.* 2 (1989) 273–297; Vorschrift zur Herstellung des Danishefsky-Diens: S. J. Danishefsky, T. Kitahara, P. F. Schuda, *Org. Synth.* 61 (1983) 147; „Totalsynthesen höherer Monosaccharide“: S. J. Danishefsky, M. P. DeNinno, *Angew. Chem.* 99 (1987) 15–23; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 26 (1987) 15–23.
- [373] Triviale Schritte, die separat vor oder nach der eigentlichen in-situ-Reaktionsfolge durchgeführt werden, sind „stillschweigend“ mit einzubezogen.
- [374] MIMIRC für Michael-Michael-ring closure, MIMI-MIRC für Michael-Michael-Michael-ring closure oder SMIRC für sequential Michael-ring closure [375].
- [375] „Multicomponent One-Pot Annulations Forming Three to Six Bonds“: G. H. Posner, *Chem. Rev.* 86 (1986) 831–844.
- [376] Es gibt zahlreiche weitere Beispiele, die man z. B. in [330–350] findet. Statt der klassischen Michael-Additionen, wie sie in Tabelle 4 vorkommen, können auch Vinylsulfoxide oder Vinylsulfone als Aczeptoren für Nucleophile in solchen vielstufigen Prozessen fungieren, siehe die Arbeiten von Fuchs et al. und Posner et al. in [330d] sowie: „Multiply Convergent Syntheses via Conjugate-Addition Reactions to Cycloalkenyl Sulfoxes“: P. L. Fuchs, T. F. Braish, *Chem. Rev.* 86 (1986) 903–917; Quervernetzung von Proteinen: S. J. Broccolini, M. Eberle, R. G. Lawton, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 5211; Vinylsulfone als Verknüpfungsreagenten: P. Auvray, P. Knochel, J. F. Normant, *Tetrahedron* 44 (1988) 6095.
- [377] T. L. Fevig, R. L. Elliott, D. P. Curran, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 5064.
- [378] D. Seebach, M. S. Hoekstra, G. Protschuk, *Angew. Chem.* 89 (1977) 334; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 16 (1977) 321; D. Seebach, T. Weller, G. Protschuk, A. K. Beck, M. S. Hoekstra, *Helv. Chim. Acta* 64 (1981) 716; T. Weller, D. Seebach, R. E. Davis, B. B. Laird, *ibid.* 64 (1981) 736.
- [379] L. E. Overman, M. Sworin, R. M. Burk, *J. Org. Chem.* 48 (1983) 2685.
- [380] P. A. Wender, A. G. Olivero, bisher unveröffentlichte Versuche, erwähnt in [263a].
- [381] K. E. Wilzbach, L. Kaplan, *J. Am. Chem. Soc.* 88 (1966) 2066.
- [382] D. Bryce-Smith, A. Gilbert, B. H. Orger, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1966, 512.
- [383] G. A. Kraus, J. O. Nagy, *Tetrahedron* 41 (1985) 3537; weitere Beispiele für diastereoselektive Pyrrolidin-Bildung siehe [340d].

- [384] H. Hagiwara, A. Okano, H. Uda, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1985, 1047.
- [385] P. W. Hickmott, M. G. Ahmed, S. A. Ahmed, S. Wood, M. Kapon, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1985, 2559 und dort zitierte weitere Arbeiten derselben Gruppe.
- [386] G. H. Posner, S.-B. Lu, E. Asirvatham, E. F. Silversmith, E. M. Shulman, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 511.
- [387] G. H. Posner, J. P. Mallamo, A. Y. Black, *Tetrahedron* 37 (1981) 3921.
- [388] Siehe vor allem das neubändige Werk von G. Wilkinson, F. G. A. Stone, E. W. Abel (Hrsg.): *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Pergamon Press, Oxford 1982.
- [389] „Transition Metals in Organic Synthesis“: R. Scheffold (Hrsg.): *Modern Synthetic Methods 1983, Vol. 3*, Salle + Sauerländer, Aarau 1983.
- [390] „The Influence of Organometallic Chemistry on Organic Synthesis: Present and Future. A discussion organized and edited by M. L. H. Green and S. G. Davies“, *Phil. Trans. R. Soc. London A* 326 (1988) 501–653.
- [391] Besonders nützlich sind die nach Metallen oder Gruppen des Periodensystems geordneten jährlichen Übersichten: *Organometallic Chemistry (Specialist periodical report)*, The Royal Society of Chemistry, Burlington House, London W1V 0BN.
- [392] Nützliche Kurzfassungen erscheinen in *Cheminform*: H. D. Spanagel, C. Weiske (Hrsg.), Fachinformationszentrum Chemie GmbH, Gesellschaft Deutscher Chemiker, Bayer AG, VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, vor allem aber in den sechs jährlichen Bändchen *Cahiers Bibliographiques de Chimie Organometallique (Bibliographic Notebooks for Organometallic Chemistry)*, Université de Rennes.
- [393] „Brücken zwischen Anorganischer und Organischer Chemie“ (Nobel-Vortrag): R. Hoffmann, *Angew. Chem.* 94 (1982) 725–739; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 711–724.
- [394] Das beste Buch über OMCOS-Chemie mit ausführlichen Kapiteln (13–20) über die Anwendungen mit zahlreichen Literaturzitaten ist meines Erachtens: J. P. Collman, L. S. Hegedus, J. R. Norton, R. G. Finke: *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, University Science Books, Mill Valley, CA 1987.
- [395] Allgemeine Arbeits- und spezielle Kochvorschriften findet man in [389] und in der Serie von R. B. King, J. J. Eisch (Hrsg.): *Organometallic Syntheses*, Academic Press, New York 1965 (Vol. 1), 1981 (Vol. 2) und Elsevier, Amsterdam 1985 (Vol. 3), 1988 (Vol. 4); Anwendungen von Übergangsmetallderivaten in der Naturstoffsynthese: P. J. Harrington: *Transition metals in total synthesis*, Wiley, New York 1990.
- [396] „Multiple Stereocontrol Using Organometallic Complexes. Applications in Organic Synthesis and Consideration of Future Prospects“: A. J. Pearson, *Synlett* 1990, 10.
- [397] „Carbenkomplexe in der Organischen Synthese“: K. H. Dötz, *Angew. Chem.* 96 (1984) 573–594; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 587–608.
- [398] „Zum Mechanismus der Dötz-Reaktion“: P. Hofmann, M. Hämmeler, *Angew. Chem. 101* (1989) 940; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 28 (1989) 908.
- [399] K. H. Dötz, H. Fischer, P. Hofmann, F. R. Kreissl, U. Schubert, K. Weiss: *Transition Metal Carbene Complexes*, Verlag Chemie, Weinheim 1983; „Fischer-Carben-Komplexe als Schlüsselverbindungen“ (Synthese im Blickpunkt): H.-U. Reissig, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 22 (1986) 22–24.
- [400] „Regio- und stereoselektive Arylkupplungen“ (Synthese im Blickpunkt): H. J. Altenbach, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 36 (1988) 1324–1327.
- [401] K. M. Nicholas, *Acc. Chem. Res.* 20 (1987) 207.
- [402] a) „Enantioselective Catalysis with Metal Complexes, an Overview“: R. Noyori, M. Kitamura, *Mod. Synth. Methods* 5 (1989) 115–198; b) „Chemical Multiplication of Chirality: Science and Applications“: R. Noyori, *Chem. Soc. Rev.* 18 (1989) 187–208; T. Ohta, H. Takaya, R. Noyori, *Inorg. Chem.* 27 (1988) 566.
- [403] „Nazarov- und Khand-Pauson-Reaktionen“ (Synthese im Blickpunkt): K. Krohn, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 35 (1987) 606–609.
- [404] „Hydrozirconierung: Organische Synthesen mit einem neuen Übergangsmetall-Reagens“: J. Schwartz, J. A. Labinger, *Angew. Chem.* 88 (1976) 402–409; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 15 (1976) 333–340; „Organozirconium Compounds as New Reagents and Intermediates“: E. Negishi, T. Takahashi, *Aldrichimica Acta* 18 (1985) 31–47.
- [405] Anwendungen der Suzuki-Kupplung siehe [341e].
- [406] „New Synthetic Reactions of Allyl Alkyl Carbonates, Allyl β -Keto Carboxylates, and Allyl Vinylic Carbonates Catalyzed by Palladium Complexes“: J. Tsuji, I. Minami, *Acc. Chem. Res.* 20 (1987) 140–145; „Cyclisierungsreaktionen über Palladium-katalysierte allylische Alkylierungen“: B. M. Trost, *Angew. Chem. 101* (1989) 1199–1219; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 28 (1989) 1173–1192; „Palladium-Catalyzed Cycloisomerizations of Enynes and Related Reactions“: B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.* 23 (1990) 34–42.
- [407] Siehe auch die Pd-katalysierte 1,4-Difunktionalisierung von Dienen und die Metallo-En-Reaktion: „Palladium in Some Selective Oxidation Reactions“: J.-E. Bäckvall, *Acc. Chem. Res.* 16 (1983) 335–342; „Metal-Mediated Additions to Conjugated Dienes“: J.-E. Bäckvall, *Adv. Met.-Org. Chem.* 1 (1989) 135–175; „Intramolekulare stöchiometrische (Li, Mg, Zn) und katalytische (Ni, Pd, Pt) Metallo-En-Reaktionen in der Organischen Synthese“: W. Oppolzer, *Angew. Chem. 101* (1989) 39–53; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 28 (1989) 38–52.
- [408] „Raney-Nickel: Nickel-Aluminium Alloy as a Reducing Agent“: L. K. Keefer, G. Lunn, *Chem. Rev.* 89 (1989) 459–502.
- [409] Organokupfer-Verbindungen wurden vor fast 70 Jahren erstmals untersucht: M. R. Reich, *C. R. Hebd. Séances Acad. Sci.* 177 (1923) 322; H. Gilman, J. M. Straley, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 55 (1936) 821; M. S. Kharasch, P. O. Tawney, *J. Am. Chem. Soc.* 63 (1941) 2308.
- [410] Cuprate (Gilman-Reagentien) haben eine Entwicklung erlebt, die die Anwendungsbreite enorm erhöht hat, siehe die schon zitierten Quellen [293, 294, 388] und [389] (dort Artikel von Normant), [390] (dort Artikel von Casey, Normant, Pearson), [394–396] sowie: a) Hervorragende, allgemeine Monographie: G. H. Posner: *An Introduction to Synthesis Using Organocupper-Reagents*, Wiley, New York 1980; siehe auch: „Recent Developments in Organocupper Chemistry“, *Tetrahedron Symposia-in-Print* Number 35: B. H. Lipshutz (Guest Editor), *Tetrahedron* 45 (1989) 349–578; b) „Rezepte und Zutaten für kontrollierte C,C-Verknüpfungen mit Organometall-Reagentien“: M. Schlosser, *Angew. Chem.* 86 (1974) 751–756; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 13 (1974) 701–706; c) BF_3 -Aktivierung: „Selektive Synthesen mit Organokupfer-Verbindungen und verwandten Spezies in Anwesenheit von Lewis-Säuren“: Y. Yamamoto, *ibid.* 98 (1986) 945–957 bzw. 25 (1986) 947–959; „Organocupper-Lewis Acid Complex Reagents. The Past and Present“: Y. Yamamoto, *Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi (J. Synth. Org. Chem. Jpn.)* 44 (1986) 829–845; B. H. Lipshutz, E. L. Ellsworth, T. J. Siahaan, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 1351; d) Silylcuprate für die Michael-Addition von Si-Gruppen siehe [293, 294]; e) Cuprate „höherer Ordnung“: „The Evolution of Higher Order Cyanocuprates“: B. H. Lipshutz, *Synlett* 1990, 119–128; f) Cupratreaktionen in Gegenwart von Chlorsilanen: C. Chuit, J. P. Foulon, J. F. Normant, *Tetrahedron* 36 (1980) 2305; E. J. Corey, N. W. Boaz, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 6015, 6019; S. Matsuzawa, Y. Horiguchi, E. Nakamura, I. Kuwajima, *Tetrahedron* 45 (1989) 349; g) enantioselektive Cupratadditionen: E. J. Corey, R. Naef, F. J. Hannon, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 7114; R. K. Dieter, M. Tokles, *ibid.* 109 (1987) 2040.
- [411] Verbesserung und Erweiterung der Reformatsky-Reaktion: a) Neuere Übersicht: „Recent Advancements in the Reformatsky Reaction“: A. Fürstner, *Synthesis* 1989, 571–590; b) zum Reaktionsmechanismus und zur Struktur: M. J. S. Dewar, K. M. Merz, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 6553; J. Dekker, P. H. M. Budzelaar, J. Boersma, G. J. M. van der Kerk, *Organometallics* 3 (1984) 1403; c) „homologe“ Reformatsky-Reagentien: Y. Tamaru, H. Tanigawa, T. Yamamoto, Z. Yoshida, *Angew. Chem. 101* (1989) 358; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 28 (1989) 351; „Carbon-Carbon Bond Forming Reactions via Metal Homoenoates“: E. Nakamura, *Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi (J. Synth. Org. Chem. Jpn.)* 47 (1989) 931–938.
- [412] „Organotitanium Reagents in Organic Synthesis. A Simple Means to Adjust Reactivity and Selectivity of Carbanions“: M. T. Reetz, *Top. Curr. Chem.* 106 (1982) 1–54; M. T. Reetz: *Organotitanium Reagents in Organic Synthesis*, Springer, Berlin 1986; „Chelat- oder Nicht-Chelat-Kontrolle bei Additionsreaktionen von chiralen α - und β -Alkoxykarbonyl-Verbindungen“: M. T. Reetz, *Angew. Chem.* 96 (1984) 542–555; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 556–569.
- [413] B. Weidmann, C. D. Maycock, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* 64 (1981) 1552.
- [414] T. Imamoto, Y. Sugiura, N. Takiyama, *Tetrahedron Lett.* 25 (1984) 4233; K. Nagasawa, K. Ito, *Heterocycles* 28 (1989) 703.
- [415] „Lanthanides in Organic Synthesis“: H. B. Kagan, J. L. Namy, *Tetrahedron* 42 (1986) 6573–6614.
- [416] Vgl. auch die Anwendung von Chrom(II)-Derivaten (z. B. Hiyama-Methode der diastereoselektiven Allylierung und Crotyllierung von Aldehyden): „Organo-chromium Reagents for Highly Selective Carbon-carbon Bond Formation“: K. Takai, K. Utimoto, *Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi (J. Synth. Org. Chem. Jpn.)* 46 (1988) 66–77.
- [417] B. Weidmann, L. Widler, A. G. Olivero, C. D. Maycock, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* 64 (1981) 357.
- [418] R. Imwinkelried, D. Seebach, *Org. Synth.* 67 (1988) 180.
- [419] A. G. Olivero, B. Weidmann, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* 64 (1981) 2485.
- [420] D. Seebach, A. K. Beck, S. Roggo, A. Wonnacott, *Chem. Ber.* 118 (1985) 3673.
- [421] M. Riediker, R. O. Duthaler, *Angew. Chem.* 101 (1989) 488; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 28 (1989) 494; R. O. Duthaler, P. Herold, W. Lottenbach, K. Oertle, M. Riediker, *ibid.* 101 (1989) 490 bzw. 28 (1989) 495; G. Bold, R. O. Duthaler, M. Riediker, *ibid.* 101 (1989) 491 bzw. 28 (1989) 497; M. Riediker, A. Hafner, U. Piantini, G. Rihs, A. Togni, *ibid.* 101 (1989) 493 bzw. 499; K. Oertle, H. Beyeler, R. O. Duthaler, W. Lottenbach, M. Riediker, E. Steiner, *Helv. Chim. Acta* 73 (1990) 353.
- [422] G. Bold, R. Duthaler, P. Herold, W. Lottenbach, K. Oertle, M. Riediker, G. Rihs, A. Togni, Vorträge bei der *Herbstversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft*, Bern, Oktober 1989, Abstract-Band S. 20, 21, 22.
- [423] R. Imwinkelried, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* 67 (1984) 1496.
- [424] C. Betschart, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* 70 (1987) 2215; C. Betschart, B. Schmid, D. Seebach, *ibid.* 71 (1988) 1999.
- [425] J. H. Freudenberg, A. W. Konradi, S. F. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 8014.
- [426] E. J. Roskamp, S. F. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 6551.

- [427] H. G. Raubenheimer, D. Seebach, *Chimia* 40 (1986) 12.
- [428] E. J. Roskamp, S. F. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 3152.
- [429] J. B. Hartung, Jr., S. F. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 5468.
- [430] Y. Hayakawa, M. Uchiyama, H. Kato, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 6505; Y. Hayakawa, H. Kato, M. Uchiyama, H. Kajino, R. Noyori, *J. Org. Chem.* 51 (1986) 2400.
- [431] Y. Hayakawa, H. Kato, T. Nobori, R. Noyori, J. Imai, *Nucleic Acids Res. Symp. Ser.* 17 (1986) 97; Y. Mitsuhiro, S. Tahara, K. Goto, Y. Hayakawa, R. Noyori, *ibid.* 19 (1988) 25; Y. Hayakawa, S. Wakabayashi, R. Noyori, *ibid.* 20 (1988) 75.
- [432] Y. Hayakawa, S. Wakabayashi, H. Kato, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 1691.
- [433] „Organometallic methodologies for nucleic acid synthesis“: R. Noyori, M. Uchiyama, H. Kato, S. Wakabayashi, Y. Hayakawa, *Pure Appl. Chem.* 62 (1990) 613–622 (Manuskript der OMCOS-Tagung, Florenz, Oktober 1989).
- [434] Ich danke Herrn Professor Ryoji Noyori herzlich für die Überlassung von Manuskriptkopien vor der Veröffentlichung [432,433] sowie von dem in Abb. 13 gezeigten Chromatogramm und für die Erlaubnis, diese Befunde hier aufzunehmen zu dürfen.
- [435] „Asymmetric catalysis in organic synthesis with industrial perspectives“: H. B. Kagan, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1988, 846–853.
- [436] Wir haben 1980 vorgeschlagen [352], als Oberbegriff für die Herstellung enantiomerenreiner Verbindungen (*enantiomerically pure compounds*) die Abkürzung EPC-Synthese zu benutzen. Man kann sich zwar über die Definition der Reinheit streiten (sie ist vor allem von der Empfindlichkeit der verwendeten analytischen Methode abhängig), aber ansonsten ist dieser Begriff eindeutig. Ausdrücke wie „homochirale Verbindung“ [437] oder „isochirale Verbindung“ [438] sind aus mehreren Gründen unglücklich gewählt, unter anderem auch deshalb, weil z. B. *homochiral* seit langem für den Vergleich der Chiralität zweier ähnlicher Verbindungen oder auch eines Paares von chiralen Molekülen in der Einheitszelle eines Kristalles verwendet wird, und jetzt soll es z. B. eine Flasche voll (+)-Weinsäure bezeichnen (10²³ Moleküle pro mol)! Ausdrücke wie „chiral synthesis“, „racemic synthesis“, die jetzt gang und gäbe sind, mögen vielleicht im Englischen grammatisch in Ordnung sein (dort gibt es ja schließlich auch „married name“ und „fishing pond“), sie sind aber auf keinen Fall ins Deutsche übersetbar. Die ebenfalls korrekte Bezeichnung „chiral, nicht racemisch“ ist umständlicher als enantiomerenrein. Schließlich sollte man die Sache nicht übertrieben: Meist kommt man mit einem gelegentlichen *R* oder *S* aus!
- [437] *Homochiral*: „Doppelte Stereodifferenzierung und eine neue Strategie zur Stereokontrolle in der Organischen Synthese“: S. Masamune, W. Choy, J. S. Petersen, L. R. Sita, *Angew. Chem.* 97 (1985) 1–31; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 24 (1985) 1–30.
- [438] *Isochiral*: Wird für die in Vorbereitung befindliche neue Ausgabe des klassischen Lehrbuches der Stereochemie von E. L. Eliel diskutiert.
- [439] „Händigkeit im Universum. Von subatomaren Teilchen bis hin zum Menschen: ist die Natur asymmetrisch verknüpft“: R. A. Hegstrom, D. K. Kondepudi, *Spektrum Wiss.* 1990, Nr. 3, S. 56–67; *Sci. Am.* 262 (1990), Nr. 1, S. 98–105.
- [440] Ein Missionar auf diesem Gebiet, der für wirksames und nicht wirksames Enantiomer die Ausdrücke „Eutomer“ und „Distomer“ (das gute und das schlechte Isomer) vorschlägt, ist E. J. Ariens [*Eur. J. Clin. Pharmacol.* 26 (1984) 663].
- [441] „Enantioselective Synthesis of Non-racemic Chiral Molecules on an Industrial Scale“: J. W. Scott, *Top. Stereochem.* 19 (1989) 209–226.
- [442] „Industrial Application of Asymmetric Synthesis“ ist das Thema folgender Konferenz: *2nd Int. IUPAC Symp. Org. Chem.: Technological Perspectives* (Baden-Baden, April 1991).
- [443] „Enantiomerenreine Naturstoffe und Pharmaka aus billigen Vorläufern (Chiral Pool). Zur Frage der chiralen ökonomischen und ökologischen Totalsynthese“: D. Seebach, H.-O. Kalinowski, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 24 (1976) 415–418.
- [444] „Spezifikation des sterischen Verlaufs von asymmetrischen Synthesen“: D. Seebach, V. Prelog, *Angew. Chem.* 94 (1982) 696–702; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 654–660.
- [445] „Grundlagen des CIP-Systems und Vorschläge für eine Revision“: V. Prelog, G. Helmchen, *Angew. Chem.* 94 (1982) 614–631; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 567–583.
- [446] „Chirality Recognition in Synthesis“ (Fine Chemicals Group, Society of Chemical Industry, London 1988). „Synthesis from Natural Homochiral Precursors“ (Fine Chemicals Group, Society of Chemical Industry, London 1990). „2nd International Symposium on Chiral Discrimination“ (Rom 1991).
- [447] „Asymmetric Synthesis – Meeting the Challenge“ (Serie von Artikeln im März-Heft von *Chem. Br.*, 1989).
- [448] Als ob es nicht schon genug Zeitschriften gäbe, und als ob man nicht jede gute Arbeit zu diesem Thema in einem der normalen nationalen oder internationales chemischen Journals publizieren könnte!
- [449] Vor 20 Jahren war das gesamte Wissen über stereoselektive Reaktionen im Buch von J. D. Morrison und H. S. Mosher: *Asymmetric Organic Reactions*, Prentice-Hall 1971 (ca. 450 S. Umfang) zusammengetragen. Der neue Morrison (*Asymmetric Synthesis*, Academic Press, New York, 1983–1985) ist fünfbändig (ca. 1800 S.) und heute schon veraltet!
- [450] „ α -Amino Acid Synthesis“, *Tetrahedron Symposia-in-Print Number 33*: R. Fitzi, D. Seebach, *Tetrahedron* 44 (1988) 5277.
- [451] D. Seebach, E. Dziedulewicz, L. Behrendt, S. Cantoreggi, R. Fitzi, *Liebigs Ann. Chem.* 1989, 1215.
- [452] C. Gennari, A. Bernardi, L. Colombo, C. Scolastico, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 5812.
- [453] „Chiral auxiliaries“: S. G. Davies, *Chem. Br.* 25 (1989) 268–272; „Synthesis and stereoselective reactions of α,β -unsaturated acyl ligands bound to the chiral auxiliary [$(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)\text{Fe}(\text{CO})(\text{PPh}_3)$]: A review“: S. G. Davies, I. M. Dordor-Hedgecock, R. J. C. Easton, S. C. Preston, K. H. Sutton, J. C. Walker, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1987, 608–630.
- [454] „Formamidines as Precursors to α -Amino Carbanions and Their Application to Asymmetric C-C Bond-Forming Reactions“: A. I. Meyers, *Aldrichimica Acta* 18 (1985) 59–68.
- [455] R. Shirai, M. Tanaka, K. Koga, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 543; „Asymmetric Synthesis Using Chiral Lithium Amide Bases“: N. S. Simpkins, *Chem. Ind. (London)* 1988, 387–389.
- [456] E. J. Corey, P. D. Jardine, S. Virgil, P.-W. Yuen, R. D. Connell, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 9243.
- [457] „Asymmetric protonations“: L. Duhamel, P. Duhamel, J.-C. Launay, J.-C. Plaquevent, *Bull. Soc. Chim. Fr. II* 1984, 421–430.
- [458] „Asymmetric Synthesis of Carbon-Carbon Bonds Using Sulfinyl Cycloalkenones, Alkenolides and Pyrones“: G. H. Posner, *Acc. Chem. Res.* 20 (1987) 72–78; siehe auch *G. H. Posner* in [330d].
- [459] „Recent Results in the Field of Asymmetric Synthesis Using Chiral Sulfones“: G. Solladié, *Pure Appl. Chem.* 60 (1988) 1699–1704; „Chirale Sulfoxide zur Synthese enantiomerenreiner Verbindungen“ (Synthese im Blickpunkt): K. Krohn, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 35 (1987) 22–25.
- [460] „Alkylation of Chiral Hydrazones“: D. Enders in J. D. Morrison (Hrsg.): *Asymmetric Synthesis*, Vol. 3, Academic Press, Orlando, FL 1984, S. 275–339.
- [461] S. Ikegami, H. Uchiyama, T. Hayama, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Tetrahedron* 44 (1988) 5333.
- [462] „Asymmetric Diels-Alder Reactions with Chiral Enolates as Dienophiles“: G. Helmchen, R. Karge, J. Weetman, *Mod. Synth. Methods* 4 (1986) 261–306.
- [463] „Asymmetric Synthesis via Chiral Oxazolines“: K. A. Lutomski, A. I. Meyers in J. D. Morrison (Hrsg.): *Asymmetric Synthesis*, Vol. 3, Academic Press, Orlando, FL 1984, S. 213–274; A. I. Meyers: *Heterocycles in Organic Synthesis*, Wiley, New York 1974.
- [464] „Stereoselective Aldol Condensations“: D. A. Evans, J. V. Nelson, T. R. Taber, *Top. Stereochem.* 13 (1982) 1–115; andere Umsetzungen der Evans-Enolat: D. A. Evans, M. M. Morrissey, R. L. Dorow, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 4346; D. A. Evans, E. B. Sjogren, A. E. Weber, R. E. Conn, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 39, D. A. Evans, J. A. Ellman, R. L. Dorow, *ibid.* 28 (1987) 1123; D. A. Evans, K. T. Chapman, J. Bisaha, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 1238; D. A. Evans, T. C. Britton, R. L. Dorow, J. F. Dellaria, Jr., *Tetrahedron* 44 (1988) 5525.
- [465] „New Perspectives in Asymmetric Induction“: J. K. Whitesell, *Acc. Chem. Res.* 18 (1985) 280–284.
- [466] B. de Lange, F. van Bolhuis, B. L. Feringa, *Tetrahedron* 45 (1989) 6799; J. F. G. A. Jansen, B. L. Feringa, *Tetrahedron Lett.* 30 (1989) 5481.
- [467] a) E. J. Corey, R. Imwinkelried, S. Pikul, Y. B. Xiang, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 5493; b) E. J. Corey, C.-M. Yu, S. S. Kim, *ibid.* 111 (1989) 5495; c) E. J. Corey, C.-M. Yu, D.-H. Lee, *ibid.* 112 (1990) 878.
- [468] W. R. Roush, R. L. Halterman, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 294; W. R. Roush, L. Banfi, J. C. Park, L. K. Hoong, *Tetrahedron Lett.* 30 (1989) 6457 und dort zitierte frühere Arbeiten der Gruppe.
- [469] „Boronate Esters in Stereodirected Synthesis“: D. S. Matteson, *Tetrahedron* 45 (1989) 1859–1885; „Asymmetric Synthesis with Boronic Esters“: D. S. Matteson, *Acc. Chem. Res.* 21 (1988) 294–300; „The Use of Chiral Organoboranes in Organic Synthesis“: D. S. Matteson, *Synthesis* 1986, 973–985.
- [470] „Development of a Simple General Procedure for Synthesis of Pure Enantiomers via Chiral Organoboranes“: H. C. Brown, B. Singaram, *Acc. Chem. Res.* 21 (1988) 287–293; „Asymmetric Synthesis Made Easy“: H. C. Brown, *Chemtracts: Org. Chem.* 1 (1988) 77–88; A. Pelet, K. Smith, H. C. Brown: *Borane Reagents*, Academic Press, London 1988.
- [471] U. Schöllkopf, T. Tiller, J. Bardenhagen, *Tetrahedron* 44 (1988) 5293 und dort zitierte frühere Arbeiten über die Bislactim-Ether-Methode.
- [472] K. Fuji, M. Node, S. Terada, M. Murata, H. Nagasawa, T. Taga, K. Machida, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 6404.
- [473] „Camphor Derivatives as Chiral Auxiliaries in Asymmetric Synthesis“: W. Oppolzer, *Tetrahedron* 43 (1987) 1969–2004; „Metal-directed Stereoselective Functionalizations of Alkenes in Organic Synthesis“: W. Oppolzer, *Pure Appl. Chem.* 60 (1988) 39–48; W. Oppolzer, J. Blagg, I. Rodriguez, E. Walther, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 2767.
- [474] J. Zimmermann, D. Seebach, T.-K. Ha, *Helv. Chim. Acta* 71 (1988) 1143.
- [475] Y. Noda, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* 70 (1987) 2137.
- [476] D. Seebach, U. Mißlitz, P. Uhlmann, *Angew. Chem.* 101 (1989) 484; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 28 (1989) 472.
- [477] D. Seebach, R. Naef, *Helv. Chim. Acta* 64 (1981) 2704.
- [478] „Synthesis of Chiral Non-Racemic Compounds“: *Tetrahedron Symposia-in-Print Number 15*: D. Seebach, R. Naef, G. Calderari, *Tetrahedron* 40 (1984) 1313.

- [479] „Methodology for the construction of quaternary carbon centers“: S. F. Martin, *Tetrahedron* 36 (1980) 419–460.
- [480] Zahlreiche Pheromone haben Mori und seine Mitarbeiter aus 3-Hydroxybuttersäure und der ebenfalls aus Biopolymeren zugänglichen 3-Hydroxyvaleriansäure hergestellt: „Chiral Synthesis: Examples in the Pheromone Field“: K. Mori, *Spec. Publ. R. Soc. Chem.* 53 (1985) 293–306; „Chiral synthesis of bioactive natural products employing the building blocks of microbial origin“: K. Mori, *Stud. Nat. Prod. Chem.* 1 (1988) 677–712; „Recent Progress in Pheromone Chemistry“: K. Mori, S. Kuwahara, *Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi (J. Synth. Org. Chem. Jpn.)* 46 (1988) 467–477; „Synthesis of optically active pheromones“: K. Mori, *Tetrahedron* 45 (1989) 3233–3298.
- [481] Dauerbrenner (weil mit einem Chiralitätszentrum einfach und vielseitig einsetzbar) sind auch die Glycerin- und Glycerinaldehydderivate: „Der 2,3-Isopropyliden-glycerinaldehyd – eine Modeverbindung“ (Synthese im Blickpunkt): *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 32 (1984) 146–149; „Optisch aktive Glycerinderivate“ (Synthese im Blickpunkt): H.-J. Altenbach, *ibid.* 36 (1988) 33–38.
- [482] Schließlich sind Zucker als Quelle für den „Pool“ chiraler Synthesebausteine nach wie vor „in“: „Chirale Bausteine aus Kohlenhydraten“ (Synthese im Blickpunkt): K. Krohn, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 35 (1987) 1155–1160; „New Chiral Synthons Derived from D-Glucose“: H. Hashimoto, N. Kawaguchi, *Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi (J. Synth. Org. Chem. Jpn.)* 45 (1987) 408–420; „Synthesis of Versatile Chiral Building Blocks Starting from D-Mannitol“: S. Takano, K. Ogasawara, *ibid.* 45 (1987) 1157–1170.
- [483] „The Microbiological Production of Industrial Chemicals“: D. E. Eveleigh, *Sci. Am.* 245 (1981) Nr. 3, S. 120; *Spektrum Wiss.* 1981, Nr. 11, S. 88.
- [484] T. H. Maugh II, *Science (Washington, D. C.)* 221 (1983) 351.
- [485] Sogar eine Publikumszeitschrift wie DIE ZEIT (R. Scherthöffer, *Die Zeit* Nr. 10, 2. März 1990, S. 96) widmete kürzlich in ihrem Wissenschaftsteil eine halbe Seite dem Thema *Die Kunst der Katalyse* („Die Chemie nutzt natürliche Vorbilder“) und erwähnte unter anderem *Coreys „Chemzymes“*.
- [486] Schon zitierte Bücher und Übersichten über biologisch-chemische Synthesemethoden [79, 114, 125, 126, 240, 354]. Einige weitere neuere Artikel: a) „Enzymes in Organic Syntheses“: J. B. Jones in *F. E. C. S. Int. Conf. Chem. Biotechnol. Biol. Act. Nat. Prod.*, (3.), Vol. 1, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim 1987, S. 18–39; b) „Mikrobielle und enzymatische Verfahren zur Produktion biologisch und chemisch wertvoller Verbindungen“: H. Yamada, S. Shimizu, *Angew. Chem. 100* (1988) 640–661; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 27 (1988) 622–642; c) „Enantioselektive Biokatalyse in organischen Solventien am Beispiel Lipase-katalysierter Reaktionen“: C.-S. Chen, C. J. Sih, *ibid.* 101 (1989) 711–724 bzw. 28 (1989) 695–707; d) „Resolution of Enantiomers via Biocatalysis“: C. J. Sih, S.-H. Wu, *Top. Stereochem.* 19 (1989) 63–126; e) „Baker’s Yeast as a Reagent in Organic Synthesis“: S. Servi, *Synthesis* 1990, 1–25.
- [487] In *Organic Syntheses* sind bisher folgende biologisch-chemische Vorschriften aufgenommen worden: a) Reduktion von Hydroxyaceton mit Hefe zu (S)-Propan-1,2-diol [P. A. Levene, A. Walti, *Coll. Vol.* 2 (1943) 545]; b) Emulsin-katalysierte Dimerisierung von Glucose zu Gentioibiose [B. Helferich, J. F. Leete, *Coll. Vol.* 3 (1955) 428]; c) Reduktion von Acetessigester mit Hefe zu (S)-3-Hydroxybuttersäureethylester [D. Seebach, M. A. Sutter, R. H. Weber, M. F. Züger, *Vol.* 63 (1985) 1]; d) Lacton von (1S,2R)-2-Hydroxymethyl-cyclohexan-carbonsäure durch Pferdeleber-Alkoholdehydrogenase/NAD/FMN [J. B. Jones, I. J. Jakovac, *Vol.* 63 (1985) 10]; e) Reduktion von 2,2-Dimethyl-cyclohexan-1,2-dion mit Hefe zu (S)-3-Hydroxy-2,2-dimethyl-cyclohexan [K. Mori, H. Mori, *Vol.* 68 (1989) 56]; f) (1S, 2S, 3R)-3-Hydroxy-2-nitro-cyclohexyl-acetat durch Hydrolyse des zugehörigen *meso*-Nitrodiacetat mit Schweineleber-Esterase [M. Eberle, M. Missbach, D. Seebach, *Vol.* 69 (1990) 19].
- [488] Viele Vorschriften für die Durchführung biologisch-chemischer Reaktionen findet man in den Artikeln von Fischli sowie Crout und Christen (*Vol. 2* bzw. *5* der Serie *Modern Synthetic Methods*). Ein Vergleich zeigt den Fortschritt auf diesem Gebiet von 1980 bis 1989: a) „Chiral Building Blocks in Enantiomer Synthesis Using Enzymatic Transformations“: A. Fischli, *Mod. Synth. Methods* 2 (1980) 269–350; b) „Biotransformations in Organic Synthesis“: D. H. G. Crout, M. Christen, *ibid.* 5 (1989) 1–114.
- [489] Ein ganz hervorragendes neues Buch, in welchem alle biologisch-chemischen Methoden von präparativem Interesse behandelt werden: H. G. Davies, R. H. Green, D. R. Kelly, S. M. Roberts: *Biotransformations in Preparative Organic Chemistry (The Use of Isolated Enzymes and Whole Cell Systems in Synthesis)* aus der Serie *Best Synthetic Methods* [A. R. Katritzky, O. Meth-Cohn, C. W. Rees (Hrsg.)], Academic Press, London 1989.
- [490] Schon zitierte Bücher und Übersichten zum Thema metallorganische Katalyse [252b, 388, 390, 394, 400, 402, 405–407, 433, 435], vor allem auch die Artikel von J. K. Stille, L. S. Hegedus und R. Scheffold in [389] und Zitate in Schema 17. Einige weitere neuere Artikel: a) „Enantioselective Synthesis with Optically Active Transition-Metal Catalysts“: H. Brunner, *Synthesis* 1988, 645–654; b) „Enantioselective Synthesis of Organic Compounds with Optically Active Transition Metal Catalysts in Substoichiometric Quantities“: H. Brunner, *Top. Stereochem.* 18 (1988) 129–247; c) „Asymmetric homogenous catalysis“: J. M. Brown, *Chem. Br.* 25 (1989) 276–280; d) „Recent advances in catalytic asymmetric reactions promoted by transition metal complexes“: I. Ojima, N. Clos, C. Bastos, *Tetrahedron* 45 (1989) 6901–6939; e) durch die Aufnahme von repräsentativen Vorschriften besonders nützliche, viele Zitate enthaltende Übersicht: „Enantioselective Catalysis with Chiral Cobalt and Copper Complexes“: A. Pfaltz, *Mod. Synth. Methods* 5 (1989) 199–248.
- [491] D. W. Blackburn (Hrsg.): *Catalysis of Organic Reactions*, Marcel Dekker, New York 1990.
- [492] Siehe auch das seit 1975 erscheinende *Journal of Molecular Catalysis* und einen neueren Übersichtsartikel: „Catalysis from the perspective of an organic chemist: common problems and possible solutions“: C. A. Maryanoff, J. E. Mills, R. C. Stanzione, J. T. Hertenstine, Jr., *Chem. Ind. (Dekker)* 33 (1988) 359–379.
- [493] Zum Beispiel Shikokin bei der Firma Mitsui Petrochemical Industries, Ltd., Iwakuni, Yamaguchi-ken 740 (Japan).
- [494] Kurze neuere Übersicht: „Cultured plant cells – the factory within“: F. DiCosmo, P. J. Facchini, M. M. Kraml, *Chem. Br.* 25 (1989) 1001–1004.
- [495] Siehe auch die Herstellung von Polyphenolen [231] und von enantiomerenreinen Diolen dieses Typs aus substituierten Arenen durch die ICI in England. Neueres Beispiel: D. W. Ribbons, A. E. G. Cass, J. T. Rossiter, S. J. C. Taylor, M. P. Woodland, D. A. Widdowson, S. R. Williams, P. B. Baker, R. E. Martin, *J. Fluorine Chem.* 37 (1987) 299; Beispiele in Schema 28.
- [496] W. Charney, H. L. Herzog: *Microbial Transformations of Steroids*, Academic Press, New York 1967; siehe auch nicht steroidische cyclische Verbindungen: K. Kieslich: *Microbial transformations on non-steroid cyclic compounds*, Thieme, Stuttgart 1976.
- [497] Die Biotechnologie ist also wirklich ein „Alter Hut mit neuen Federn“ (H. Metz in *Merck-Spektrum*, Schweiz, Nr. 2, 1987).
- [498] Nur für den synthetisch arbeitenden Chemiker interessante Arbeiten werden berücksichtigt [488b].
- [499] B. Wipf, E. Kupfer, R. Bertazzi, H. G. W. Leuenberger, *Helv. Chim. Acta* 66 (1983) 485.
- [500] Reduktion von Acetessigester durch Hefe in einem „Chemostat“: M. Rohner, T. Münch, B. Sonnleitner, A. Fiechter, *Biocatalysis* 3 (1990) 37.
- [501] „Bioreaktoren – Einführung in die Technik“: W. F. Hess, M. B. Gatzemeier, *Chem. Ing. Tech.* 60 (1988) A554–A559.
- [502] Man denke nur an die vielen möglichen Bedingungen für eine Aldoladdition (siehe [331] und Schema 26) oder für die Reduktion mit einem komplexen Hydrid $M^1(M^2H_n, X_n)$, in welchem $M^1 = Li, Na, K, Zn, Bu_4N$, $M^2 = B, Al$, $X = RO, RCOO, R_2N$ und $n = 1$ bis 3 sein können (darüber gibt es ganze Bücher!).
- [503] B. Zhou, A. S. Gopalan, F. VanMiddelworth, W.-R. Shieh, C. J. Sih, *J. Am. Chem. Soc.* 105 (1983) 5925; W.-R. Shieh, A. S. Gopalan, C. J. Sih, *ibid.* 107 (1985) 2993.
- [504] a) J. Ehrler, F. Giovannini, B. Lamatsch, D. Seebach, *Chimia* 40 (1986) 172; b) T. Haag, T. Arslan, D. Seebach, *ibid.* 43 (1989) 351, zit. Lit.
- [505] Ausführliche, kompetente Diskussionen über dieses Thema mit vielen Literaturhinweisen siehe [486b, e, 488b].
- [506] a) D. Seebach, M. F. Züger, F. Giovannini, B. Sonnleitner, A. Fiechter, *Angew. Chem.* 96 (1984) 155; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 23 (1984) 151; b) D. Seebach, F. Giovannini, B. Lamatsch, *Helv. Chim. Acta* 68 (1985) 958; c) C. H. Wong, D. G. Drueckhammer, H. M. Sweers, *J. Am. Chem. Soc.* 107 (1985) 4028; d) „Synthetic Applications of Alcohol-Dehydrogenase from *Thermoanaerobium brockii*“: E. Keinan, K. K. Seth, R. Lamed, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 501 (1987) 130–149.
- [507] In Aluminiumfolie verwahrte Würfel von konzentrierter Zellmasse des anaeroben Mikroorganismus *Thermoanaerobium brockii* können in einer Tiefkühltruhe – wie Bäckerhefe im normalen Kühlschrank – für lange Zeit aufbewahrt werden, ohne daß die Reduktaseaktivität verloren ginge [506b].
- [508] In Japan verwendet man zur Produktion von proteinogenen Aminosäuren fermentative Techniken oder die enantioselektive Spaltung von Aminosäure-Derivaten mit fixierten Mikroorganismen oder Peptidase-Enzymen: „Production of Optically Active Amino Acids Using Immobilized Biocatalysts“: T. Tosa, *Int. Chem. Congr. Pacific Basin Societies*, 17.–22. Dez. 1989, Honolulu, HI, Abstr. ORGN 615.
- [509] Bei der Degussa wird die Membran-schlauchtechnik eingesetzt [233], vgl. auch [511]. Ein großer Teil der Degussa-Aminosäuren stammt jedoch aus Proteinhydrolysaten (Häute, Haare, Hörner, Hufe, Federn von Tieren oder eiweißhaltige Teile von Pflanzen) [233].
- [510] α -Verzweigte Aminosäuren werden z. B. von der Firma DMS Research, Bioorganic Chemistry Section, Geleen (Niederlande), durch enantioselektive Spaltung von Aminosäuren mit *Mycobacterium neoaurum* hergestellt: W. H. Kruizinga, J. Bolster, R. M. Kellogg, J. Kamphuis, W. H. Boesten, E. M. Meijer, H. E. Schoemaker, *J. Org. Chem.* 53 (1988) 1826; J. Kamphuis, H. F. M. Hermes, J. A. M. van Balken, H. E. Schoemaker, W. H. J. Boesten, E. M. Meijer in G. Lubec, G. A. Rosenthal (Hrsg.): *Amino Acids*, Escom, Leiden 1990, S. 119–125.
- [511] Anwendung der Membran-technik (vgl. [509]) im Labormaßstab („Membrane-enclosed enzymatic catalysis = MEEC“): M. D. Bednarski, H. K. Chenault, E. S. Simon, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 1283.

- [512] C. Laane, J. Tramper, M. D. Lilly (Hrsg.): *Biocatalysis in Organic Media*, Elsevier, Amsterdam 1987.
- [513] Ein ganz anderer Fall, bei dem der Übergang zum organischen Lösungsmittel entscheidend war, ist die von *Pfeil* entdeckte, durch Mandelsäure-nitril-Benzaldehyd-Lyase (MBL) katalysierte enantioselektive Cyanhydrinreaktion [W. Becker, H. Freund, E. Pfeil, *Angew. Chem.* 77 (1965) 1139; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 4 (1965) 1079], welche lange Zeit wegen Reversibilität nicht praktisch nutzbar war. Es wurde vor drei Jahren gezeigt, daß man mit immobilisiertem Enzym in Ethylacetat dieses Problem umgehen und damit Cyanhydrine in > 98% ee und mit hoher Ausbeute in großem Maßstab herstellen kann: F. Effenberger, T. Ziegler, S. Förster, *ibid.* 99 (1987) 491 bzw. 26 (1987) 458; J. Brussee, E. C. Roos, A. Van Der Gen, *Tetrahedron Lett.* 29 (1988) 4485; siehe Schema 28, B.
- [514] J. J. De Frank, D. W. Ribbons, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 70 (1976) 1129; *J. Bacteriology* 129 (1977) 1356; S. J. C. Taylor, D. W. Ribbons, A. M. Z. Slawin, D. A. Widdowson, D. J. Williams, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 6391; T. Hudlicky, H. Luna, G. Barbieri, L. D. Kwart, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 4735.
- [515] T. Kitazume, N. Ishikawa, *Chem. Lett.* 1984, 1815.
- [516] „Baker's yeast mediated preparation of carbohydrate-like chiral synthons“: C. Fuganti in M. P. Scheider (Hrsg.): *Enzymes as Catalysts in Organic Synthesis*, Reidel, Dordrecht 1986, S. 3–17.
- [517] Als Jugendsünde (siehe Schema 24 B) möchte ich auch den früher gemachten [352] und von vielen anderen aufgegriffenen Vorschlag bezeichnen, dieses Vorgehen den „*meso-Trick*“ zu nennen! Solche Ausdrücke gehören in den – durchaus wichtigen – Bereich des Laborjargons.
- [518] Der Ausdruck *prochiral* (oder gar *pro-prochiral*) oder *prostereogen* wird von mir bewußt nicht (mehr) benutzt. Er hat zu viel Verwirrung beigetragen („*prochirale Wasserstoffe*“, „*prochirale Ketone*“ etc.) und ist nicht nötig. Siehe die Bemerkungen in der Legende von Schema 24 B, die Kommentare in [353], die CIP-Nomenklatur [444,445] und vergleiche die eher von theoretischen und grundlegenden als von praktischen Erwägungen ausgehenden Gedanken von *Mislow* zu diesem Thema: „*Stereoisomerism and Local Chirality*“: K. Mislow, J. Siegel, *J. Am. Chem. Soc.* 106 (1984) 3319.
- [519] G. Guanti, L. Banfi, E. Narisano, R. Riva, S. Thea, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 4639.
- [520] H. B. Goodbrand, J. B. Jones, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1977, 469; I. J. Jakovac, H. B. Goodbrand, K. P. Lok, J. B. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 4659.
- [521] H.-J. Gais, K. L. Lukas, W. A. Ball, S. Braun, H. J. Lindner, *Liebigs Ann. Chem.* 1986, 687.
- [522] G. Sabbioni, J. B. Jones, *J. Org. Chem.* 52 (1987) 4565.
- [523] D. R. Deardorff, A. J. Matthews, D. S. McMeekin, C. L. Craney, *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 1255.
- [524] A. J. Pearson, H. S. Bansal, Y.-S. Lai, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1987, 519.
- [525] D. Breitgoff, K. Laumen, M. P. Schneider, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1986, 1523.
- [526] Y.-F. Wang, C.-H. Wong, *J. Org. Chem.* 53 (1988) 3127.
- [527] R. Roy, A. W. Rey, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 4935; vgl. auch das entsprechende 3-Amino-glutarsäurederivat: M. Ohno, S. Kobayashi, T. Imori, Y.-F. Wang, T. Izawa, *J. Am. Chem. Soc.* 103 (1981) 2405 und [126a].
- [528] G. Guanti, L. Banfi, E. Narisano, *Tetrahedron Lett.* 30 (1989) 2697.
- [529] J. Ehrler, D. Seebach, *Liebigs Ann. Chem.* 1990, 379.
- [530] Titel eines Beitrages im Rahmen der Reihe *Synthese im Blickpunkt*: H.-U. Reißig, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 34 (1986) 782–784.
- [531] R. W. Hoffmann, W. Ladner, K. Steinbach, W. Massa, R. Schmidt, G. Snatzke, *Chem. Ber.* 114 (1981) 2786.
- [532] H. Akita, H. Koshiji, A. Furuichi, K. Horikoshi, T. Oishi, *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 2009.
- [533] B. S. Deol, D. D. Ridley, G. W. Simpson, *Aust. J. Chem.* 29 (1976) 2459.
- [534] B. Herradon, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* 72 (1989) 690.
- [535] D. Seebach, S. Roggo, T. Maetke, H. Braunschweiger, J. Cercus, M. Krieger, *Helv. Chim. Acta* 70 (1987) 1605.
- [536] ... oder darf man hier das Adjektiv *promiskuitiv* verwenden? Vgl. das alte Bild vom „Schlüssel und Schlüsselloch“.
- [537] a) Entdeckung: T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 5974; b) kinetische Enantiomerentrennung: V. S. Martin, S. S. Woodard, T. Katsuki, Y. Yamada, M. Ikeda, K. B. Sharpless, *ibid.* 103 (1981) 6237; c) Übersichten: „*Synthetic Aspects and Applications of Asymmetric Epoxidation*“: B. E. Rossiter in J. D. Morrison (Hrsg.): *Asymmetric Synthesis*, Vol. 5, Academic Press, Orlando, FL 1985, S. 194–246; „*Asymmetric Epoxidation of Allylic Alcohols: The Sharpless Epoxidation*“: A. Pfenninger, *Synthesis* 1986, 89–116; „*Die Sharpless-Epoxidierung*“ (Synthese im Blickpunkt): D. Schinzer, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 37 (1989) 1294–1298; d) katalytische Variante: R. M. Hanson, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* 51 (1986) 1922; e) cyclische Sulfonatester von 1,2-Diolen (aus den Epoxiden zugänglich): Y. Gao, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 7538; f) neuester Vorschlag zum Mechanismus der Sharpless-Epoxidierung: „*On the Origin of Enantioselectivity in the Katsuki-Sharpless Epoxidation Procedure*“: E. J. Corey, *J. Org. Chem.* 55 (1990) 1693.
- [538] Dies hat man „*reagent control*“ – im Gegensatz zu „*substrate control*“ – genannt [437]. Im Deutschen müßte es wohl „*durch das Reagens gesteuerte*“ Reaktion heißen. An entsprechende Lektionen meines Doktorvaters *Rudolf Criegee*, der damals Herausgeber der *Chemischen Berichte* war, erinnere ich mich lebhaft: „es muß heißen kinetisch oder thermodynamisch *gesteuerte*, nicht kontrollierte Reaktion; Kontrolle hat im Deutschen eine vom Englischen „*control*“ verschiedene Bedeutung!“ Inzwischen ist wohl *alles unter Kontrolle*?
- [539] „*Asymmetric Synthesis using Organometallic Catalysts*“: H. B. Kagan in [388], Vol. 8, Kap. 53, S. 463–498; dort zitierte Originalliteratur.
- [540] „*Asymmetric Catalytic Isomerization of Functionalized Olefins*“: S. Otsuma, K. Tani in J. D. Morrison (Hrsg.): *Asymmetric Synthesis*, Vol. 5, Academic Press, Orlando, FL 1985, S. 171–191; dort zitierte Originalliteratur.
- [541] „*Intramolekular gesteuerte katalytische Hydrierungen in homogener Phase*“: J. M. Brown, *Angew. Chem.* 99 (1987) 169–182; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 26 (1987) 190–203; siehe auch [490c].
- [542] „*Synthetic Applications of Enantioselective Organotransition-Metal-Mediated Reactions*“: S. L. Blystone, *Chem. Rev.* 89 (1989) 1663–1679.
- [543] a) PTC-Katalysator ist ein von Cinchonin abgeleitetes Ammonium-Ion: M. J. O'Donnell, W. D. Bennett, S. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 2353; vgl. auch die bei Merck Sharp & Dohme durchgeführte enantioselektive Allylierung eines Indanons: D. L. Hughes, U.-H. Dolling, K. M. Ryan, E. F. Schoenewaldt, E. J. J. Grabowski, *J. Org. Chem.* 52 (1987) 4745; b) H. Wynberg, E. G. J. Staring, *J. Am. Chem. Soc.* 104 (1982) 166; *J. Org. Chem.* 50 (1985) 1977; P. E. F. Ketelaar, E. G. J. Staring, H. Wynberg, *Tetrahedron Lett.* 26 (1985) 4665.
- [544] E. N. Jacobsen, I. Markó, W. S. Mungall, G. Schröder, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 1968.
- [545] Y. Ito, M. Sawamura, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 6405; Y. Ito, M. Sawamura, M. Kobayashi, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* 29 (1988) 6321.
- [546] K. Narasaka, N. Iwasawa, M. Inoue, T. Yamada, M. Nakashima, J. Sugimori, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 5340.
- [547] a) Der neueste Aufsatz über stereoselektive Diels-Alder-Reaktionen enthält folgende Kapitel: Chirale Dienophile und Heterodienophile, Chirale Diene, Chirale Katalysatoren und Asymmetrische intramolekulare Diels-Alder-Reaktionen: „*Asymmetric Diels-Alder Reactions*“: M. J. Taschner in T. Hudlicky (Hrsg.): *Organic Synthesis – Theory and Applications, A Research Annual*, Vol. 1, JAI Press, Greenwich 1989, S. 1–101; b) „*Asymmetrische Induktion bei Diels-Alder-Reaktionen*“ (Synthese im Blickpunkt): K. Krohn, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* 35 (1987) 836–841; siehe auch den Artikel von G. Helmchen et al. [462]; c) neueres Beispiel: K. Furuta, S. Shimizu, Y. Miwa, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* 54 (1989) 1481.
- [548] K. Mikami, M. Terada, T. Nakai, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 1940.
- [549] Auch muß man beachten, daß es sich eingebürgert hat, von Lewis-Säure-katalysierten Reaktionen zu sprechen und zu schreiben, auch wenn äquimolare Mengen oder gar vielfacher Überschuß z. B. von SnCl_4 , TiX_4 oder BF_3 -Ether zugegeben wird, so daß man die Lewis-Säure als Teil des Lösungsmittels auffassen könnte!
- [550] „*Asymmetric Catalytic Hydrogenation: Mechanism and Origin of Enantioselection*“: J. Halpern in J. D. Morrison (Hrsg.): *Asymmetric Synthesis*, Vol. 5, Academic Press, Orlando, FL 1985, S. 41–69.
- [551] Siehe z. B. die von A. Pfaltz entworfenen Semicorrinliganden für übergangsmetallkatalysierte Reaktionen [490e] sowie B, C in Schema 32.
- [552] Die Addition von Alkylzinkverbindungen gelingt mit hoher Enantioselektivität bisher nur bei aromatischen Aldehyden; a) erste Beispiele mit sehr hoher Selektivität: M. Kitamura, S. Suga, K. Kawai, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 6071; b) Anwendung von Pyrrolidin-Liganden: E. J. Corey, F. J. Hannon, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 5233, 5237; E. J. Corey, P.-W. Yuen, F. J. Hannon, D. A. Wierda, *J. Org. Chem.* 55 (1990) 784; c) hochwirksame (bis herunter zu 10^{-4} Äquiv.) Katalysatoren für die Dialkyl-Zn-Addition an Benzaldehyd entstehen aus Tetraisopropyltitannat und dem Ditriflat von *(R,R)-trans-1,2-Cyclohexandiamin*: M. Yoshioka, T. Kawakita, M. Ohno, *Tetrahedron Lett.* 30 (1989) 1657.
- [553] Y. Yamamoto, J. Yamada, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 4395; J. Yamada, Y. Yamamoto, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1987, 1302.
- [554] Ein Übersichtsartikel faßt die bis 1986 vorliegenden Ergebnisse zusammen: „*Catalytic Asymmetric Reduction Using Optically Active Amino Alcohol-Borane Complex*“: S. Itsuno, Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi (J. Synth. Org. Chem. Jpn.) 45 (1987) 101–111.
- [555] Lithium überschreitet, mit wenigen Ausnahmen, ebenfalls nicht die Zahl von vier tetraedrisch angeordneten Liganden; siehe [172] und dort zit. Lit. Höhere Koordination kommt bei diesem Element wohl primär durch ionische Wechselwirkungen zustande.
- [556] Mittlere Längen der Bindungen [\AA] einiger für die Synthese wichtiger Metalle zu N, C und O.
- | | Li-N | Li-C | Li-O |
|------|---------|---------|-------------|
| | 2.11(8) | 2.214 | 2.0(1) |
| B-N | 1.404 | 1.597 | 1.367 |
| C-N | 1.469 | 1.530 | 1.426 |
| Mg-N | 2.21(7) | 2.15 | 2.11(6) |
| Al-N | 1.94(5) | 1.97(3) | 2.04(9) |
| Ti-N | 2.296 | Ti-C | siehe unten |
| Zn-N | 2.159 | Zn-C | 1.964 |
| Sn-N | 2.24(6) | Sn-C | 2.12(2) |

- Erläuterungen: Die mittleren Bindungslängen für reine B/C/N/O-Verbindungen wurden [102a] entnommen. Die mittleren Bindungslängen für Ti- und Zn-Verbindungen stammen aus [102b] und gelten für Verbindungen mit einer am Metall gebundenen Methylgruppe oder für Komplexe mit aliphatischen Aminen oder mit aliphatischen Ethern. Für die Ti-CH₃-Gruppe liegen nur zwei sehr unterschiedliche Werte vor (1.969 und 2.206 Å). Für die restlichen Daten wurde in der CSD [189] nach den gleichen Verbindungstypen gesucht, bei Al-C und Sn-C nur nach Trimethylverbindungen. Bei mehr als zwanzig gefundenen Werten wurde zusätzlich zum statistischen Mittelwert in Klammern die Standardabweichung beigefügt, bezogen auf die letzte Stelle. Da die angegebenen Werte nach etwas unterschiedlichen Kriterien gewonnen wurden, sind sie nur als Anhaltspunkte anzusehen.
- [557] Selektivste Aldoladditionen mit Borenolaten [331, 437, 464]. Siehe auch die zwar praktisch nicht sehr nützlichen, dafür aber in ihrer Reaktivität und Selektivität „berechenbaren“ chiralen 2,5-Dimethyl-borolane: R. P. Short, S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 1892; „Stereochemical Control of Organic Reactions with Chiral Organoboron Reagents“: S. Masamune in W. Bartmann, K. B. Sharpless (Hrsg.): *Stereochemistry of Organic and Bioorganic Transformations. Workshop Conference Hoechst*, Vol. 17, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim 1987, S. 49–72.
- [558] E. J. Corey, *Proc. 31st Natl. Org. Symp. Am. Chem. Soc.*, Juni 1989, S. 1–14.
- [559] E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 5551.
- [560] E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, C.-P. Chen, V. K. Singh, *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 7925.
- [561] E. J. Corey, C.-P. Chen, G. A. Reichard, *Tetrahedron Lett.* 30 (1989) 5547.
- [562] E. J. Corey, J. O. Link, *Tetrahedron Lett.* 31 (1990) 601; E. J. Corey, S. Shibata, R. K. Bakshi, *J. Org. Chem.* 53 (1988) 2861.
- [563] E. J. Corey, R. K. Bakshi, *Tetrahedron Lett.* 31 (1990) 611.
- [564] E. J. Corey, P. Da Silva Jardine, T. Mohri, *Tetrahedron Lett.* 29 (1988) 6409; E. J. Corey, P. Da Silva Jardine, J. C. Rohloff, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 3672.
- [565] E. J. Corey, A. V. Gavai, *Tetrahedron Lett.* 29 (1988) 3201.
- [566] E. J. Corey, J. O. Link, *Tetrahedron Lett.* 30 (1989) 6275.
- [567] Der Aminoalkohol für die Erzeugung der Katalysatoren c - f wird aus N-geschütztem Prolinester und Phenyl- oder Naphthyl-Grignard-Reagens hergestellt. Die Diphenyl-methanolgruppe hat sich auch in anderen Fällen (M. Braun in [331d], Schemata 14, 22 [251]) als Teil von chiralen Hilfsstoffen bewährt. Verwendung anderer 2-Hydroxymethyl-pyrrolidin- oder „Prolinol“-Derivate in der enantioselektiven Synthese siehe auch Schema 26, Kapitel 11 und 14 von [331a] sowie D. Seebach, H.-O. Kalinowski, B. Bastani, G. Crass, H. Daum, H. Dörr, N. P. du Preez, V. Ehrig, W. Langer, C. Nüssler, H.-A. Oei, M. Schmidt, *Helv. Chim. Acta* 60 (1977) 301.
- [568] Die zukunftsbezogene Aussage *Woodwards* in seinem berühmten Aufsatz von 1956 über das Thema „Synthese“ [39] gilt wie damals. Andererseits bleibt es einem Magier wie *Stork* vorbehalten, eine Zeitskala zu setzen: „So ist es nicht überraschend, daß die organische Synthese weit von dem Niveau entfernt ist, das viele Leute annehmen. Der Fortschritt dauert an, aber es werden keine dramatischen Entwicklungen stattfinden. Es ist mehr wie ein Gletscher, der sich vorwärtsbewegt, bis er sich letztlich über ein ganzes Gebiet ausgebreitet hat, aber es wird noch *hunderte von Jahren* dauern, bis die Synthese den Status erreicht hat, den ihr viele Leute heute schon zuschreiben“ [44].