

Giftigkeit gewisser Kunststoffe und nicht vom echten Nutzen. Die Chemie-Angst im kollektiven Unterbewusstsein gleicht durchaus dem Empfinden für Kernenergie (ein 'unverstandenes Wunder', wie dies der bekannte Chemiker und Industrielle *Karl Winnacker* ausdrückte).

Sicher hat man bei der Kernenergie unterschätzt, wie menschliche Unzulänglichkeit – bis zu sträflicher Schlamperei – Risikofaktoren von 10^{-12} und weniger zum Störfall werden lassen. In geringem Masse, dafür häufiger, zeigt sich dies auch in der chemischen Industrie und Forschung. Und doch – die schweizerische Volkswirtschaft, unser Lebensstandard, unser soziales Netzwerk, sie alle sind auf den Beitrag der chemischen Industrie dringend angewiesen.

Beurteilen wir kritisch, welche Industrien innovationsfähig (aber auch innovationsfreudig) sind, so steht sicher die chemische Industrie an der Spitze. Kein Wunder, auch die entsprechenden Ausbil-

dungsinstitute (ETH, einige Universitäten, HTL) nehmen im internationalen Vergleich eine Spitzenstellung ein. Wiederum aus Angst und Unsicherheit möchten Volk und Staat die chemische Forschung und noch viel mehr neue Wissensgebiete – wie Gentechnologie – durch ein kompliziertes Maschenwerk von Gesetzen in sichere Käfige einschliessen. Aber diese Käfige gibt es nicht. Unsere Optionen sind nur: relativ liberal, aber geordnet in der Schweiz oder weniger geordnet in anderen Ländern. Weder forschendes Wissen noch allfällige Bakterien kümmern sich um Landesgrenzen. Aber unsere führenden Forscher und eine für die Schweiz besonders geeignete Technologie würden ins Ausland abwandern. Wie man mit einer nicht aufhaltbaren Entwicklung von Wissenschaft und Technologie umgeht, ist eine Frage der Edukation – nicht der Legislation.

Zurück zur Hauptaufgabe des Chemikers. Wir haben weltweit heute fünf, we-

nig später sechs Milliarden Menschen zu ernähren. Sich darüber zu streiten, wer schuld war, uns in diese unkomfortable Ausgangslage zu manövrieren, ist wenig ergiebig – es sei denn, um aus der gestrigen Situation für morgen zu lernen.

Die Chemie von morgen ist der wohl wichtigste Faktor zur Ernährung, zur Gesunderhaltung und zum Wiederherstellen der Umwelt.

Eine faszinierende, wunderbare Wissenschaft! Wir müssen dringend lernen, sie allgemein verständlicher darzustellen, sie an den Leistungen messen – aber stets an der Verbesserung arbeiten. Dazu gehört aber mehr und mehr das Gespräch mit einer kritischen Öffentlichkeit, auf diesem Gebiet sind wir noch keine Meister.

– Verdienst und Glück – das Eingangszitat bleibt ein ständiger Begleiter, fragen müssen wir uns allenfalls wer die Tore seien – wir oder die 'anderen'.

Chimia 50 (1996) 445–447
© Neue Schweizerische Chemische Gesellschaft
ISSN 0009–4293

Neue Reaktionen für die kombinatorische Chemie

Oliver Lack^{a)} und Lutz Weber^{b)}*

Wie kann man viele, chemisch verschiedene Verbindungen möglichst schnell und ohne grossen Aufwand herstellen? Die grundlegende Idee zu diesem, heute als 'kombinatorische Chemie' beschriebenen Konzept, lieferte Anfang der 70er Jahre *I. Ugi* an der TU München. Unter Verwendung von jeweils 40 verschiedenen Isocyaniden, 40 Aldehyden, 40 Aminen und 40 Carbonsäuren ist mit Hilfe der *Ugi*-Reaktion möglich, 2 560 000 verschiedene *N*-substituierte Glycinderivate zu erhalten

[1]. Kombinatorische Verfahren wurden danach im Bereich der Peptide und Polynucleinsäuren und in der Biologie in Form von Phagenbibliotheken mit Erfolg angewandt [2]. Neben den klassischen Peptid- und Nucleotidbibliotheken stieg in den letzten Jahren das Interesse an kombinatorischen Methoden für die Chemie kleiner, nicht-peptidischer Moleküle geradezu sprunghaft. Vor allem in der Pharmaindustrie verspricht man sich von der kombinatorischen Chemie in Verbindung mit automatisierten, schnellen, biologischen Testverfahren ('high throughput screening') eine Beschleunigung im Auffinden von neuen, biologisch wirksamen Strukturen und deren Optimierung [3][4], da interessante Moleküle nicht mehr sequentiell einzeln synthetisiert und getestet werden müssen, sondern eine Vielzahl von erfolgversprechenden Substan-

zen parallel hergestellt und auf ihre Wirksamkeit geprüft werden können.

Die bereits recht grosse Zahl der verschiedenen Synthesestrategien für solche Substanzbibliotheken lassen sich im wesentlichen auf zwei grundlegende Verfahren zurückführen. Bei der in der Peptidchemie verwendeten 'Teilen-und-Mischen' ('split and combine') Methode werden die Verbindungen an einer festen Phase in mehreren sequentiellen Schritten hergestellt, wobei wiederholtes Aufteilen in parallele Reaktionsgefässe, Reaktion mit verschiedenen Edukten und nachfolgendem Mischen der festen Phase nach mehreren Cyclen zu einer Substanzbibliothek mit bis zu mehreren Millionen Verbindungen führen kann. Jedes Korn ('bead') des festen Trägers enthält dabei genau eine bestimmte Verbindung. Voraussetzung für diese Strategie ist eine Synthese mit idealerweise vielen, sequentiellen Reaktionsschritten wie in der Peptidchemie. Alternativ dazu erhält man in Multikomponentenreaktionen wie der *Ugi*-Reaktion durch die Kombination verschiedener Edukte viele Produkte in nur einem einzigem Schritt.

Aufgrund ihrer technisch einfachen Durchführbarkeit lassen sich Multikomponentenreaktionen ('multicomponent condensations', MCC) leicht automatisieren und sind deshalb für die kombinatorische Chemie von besonderem Interesse. Wie viele solcher grundlegenden Multi-

*Korrespondenz: Dr. L. Weber^{b)}

^{a)} Universität Basel
Institut für Organische Chemie
St. Johannisring 19
CH-4056 Basel

^{b)} Hoffmann-La Roche AG
PRPV 15-110
CH-4070 Basel

Giftigkeit gewisser Kunststoffe und nicht vom echten Nutzen. Die Chemie-Angst im kollektiven Unterbewusstsein gleicht durchaus dem Empfinden für Kernenergie (ein 'unverstandenes Wunder', wie dies der bekannte Chemiker und Industrielle *Karl Winnacker* ausdrückte).

Sicher hat man bei der Kernenergie unterschätzt, wie menschliche Unzulänglichkeit – bis zu sträflicher Schlamperei – Risikofaktoren von 10^{-12} und weniger zum Störfall werden lassen. In geringem Masse, dafür häufiger, zeigt sich dies auch in der chemischen Industrie und Forschung. Und doch – die schweizerische Volkswirtschaft, unser Lebensstandard, unser soziales Netzwerk, sie alle sind auf den Beitrag der chemischen Industrie dringend angewiesen.

Beurteilen wir kritisch, welche Industrien innovationsfähig (aber auch innovationsfreudig) sind, so steht sicher die chemische Industrie an der Spitze. Kein Wunder, auch die entsprechenden Ausbil-

dungsinstitute (ETH, einige Universitäten, HTL) nehmen im internationalen Vergleich eine Spitzenstellung ein. Wiederum aus Angst und Unsicherheit möchten Volk und Staat die chemische Forschung und noch viel mehr neue Wissensgebiete – wie Gentechnologie – durch ein kompliziertes Maschenwerk von Gesetzen in sichere Käfige einschliessen. Aber diese Käfige gibt es nicht. Unsere Optionen sind nur: relativ liberal, aber geordnet in der Schweiz oder weniger geordnet in anderen Ländern. Weder forschendes Wissen noch allfällige Bakterien kümmern sich um Landesgrenzen. Aber unsere führenden Forscher und eine für die Schweiz besonders geeignete Technologie würden ins Ausland abwandern. Wie man mit einer nicht aufhaltbaren Entwicklung von Wissenschaft und Technologie umgeht, ist eine Frage der Edukation – nicht der Legislation.

Zurück zur Hauptaufgabe des Chemikers. Wir haben weltweit heute fünf, we-

nig später sechs Milliarden Menschen zu ernähren. Sich darüber zu streiten, wer schuld war, uns in diese unkomfortable Ausgangslage zu manövrieren, ist wenig ergiebig – es sei denn, um aus der gestrigen Situation für morgen zu lernen.

Die Chemie von morgen ist der wohl wichtigste Faktor zur Ernährung, zur Gesunderhaltung und zum Wiederherstellen der Umwelt.

Eine faszinierende, wunderbare Wissenschaft! Wir müssen dringend lernen, sie allgemein verständlicher darzustellen, sie an den Leistungen messen – aber stets an der Verbesserung arbeiten. Dazu gehört aber mehr und mehr das Gespräch mit einer kritischen Öffentlichkeit, auf diesem Gebiet sind wir noch keine Meister.

– Verdienst und Glück – das Eingangszitat bleibt ein ständiger Begleiter, fragen müssen wir uns allenfalls wer die Tore seien – wir oder die 'anderen'.

Chimia 50 (1996) 445–447
© Neue Schweizerische Chemische Gesellschaft
ISSN 0009–4293

Neue Reaktionen für die kombinatorische Chemie

Oliver Lack^{a)} und Lutz Weber^{b)}*

Wie kann man viele, chemisch verschiedene Verbindungen möglichst schnell und ohne grossen Aufwand herstellen? Die grundlegende Idee zu diesem, heute als 'kombinatorische Chemie' beschriebenen Konzept, lieferte Anfang der 70er Jahre *I. Ugi* an der TU München. Unter Verwendung von jeweils 40 verschiedenen Isocyaniden, 40 Aldehyden, 40 Aminen und 40 Carbonsäuren ist mit Hilfe der *Ugi*-Reaktion möglich, 2 560 000 verschiedene *N*-substituierte Glycinderivate zu erhalten

[1]. Kombinatorische Verfahren wurden danach im Bereich der Peptide und Polynucleinsäuren und in der Biologie in Form von Phagenbibliotheken mit Erfolg angewandt [2]. Neben den klassischen Peptid- und Nucleotidbibliotheken stieg in den letzten Jahren das Interesse an kombinatorischen Methoden für die Chemie kleiner, nicht-peptidischer Moleküle geradezu sprunghaft. Vor allem in der Pharmaindustrie verspricht man sich von der kombinatorischen Chemie in Verbindung mit automatisierten, schnellen, biologischen Testverfahren ('high throughput screening') eine Beschleunigung im Auffinden von neuen, biologisch wirksamen Strukturen und deren Optimierung [3][4], da interessante Moleküle nicht mehr sequentiell einzeln synthetisiert und getestet werden müssen, sondern eine Vielzahl von erfolgversprechenden Substan-

zen parallel hergestellt und auf ihre Wirksamkeit geprüft werden können.

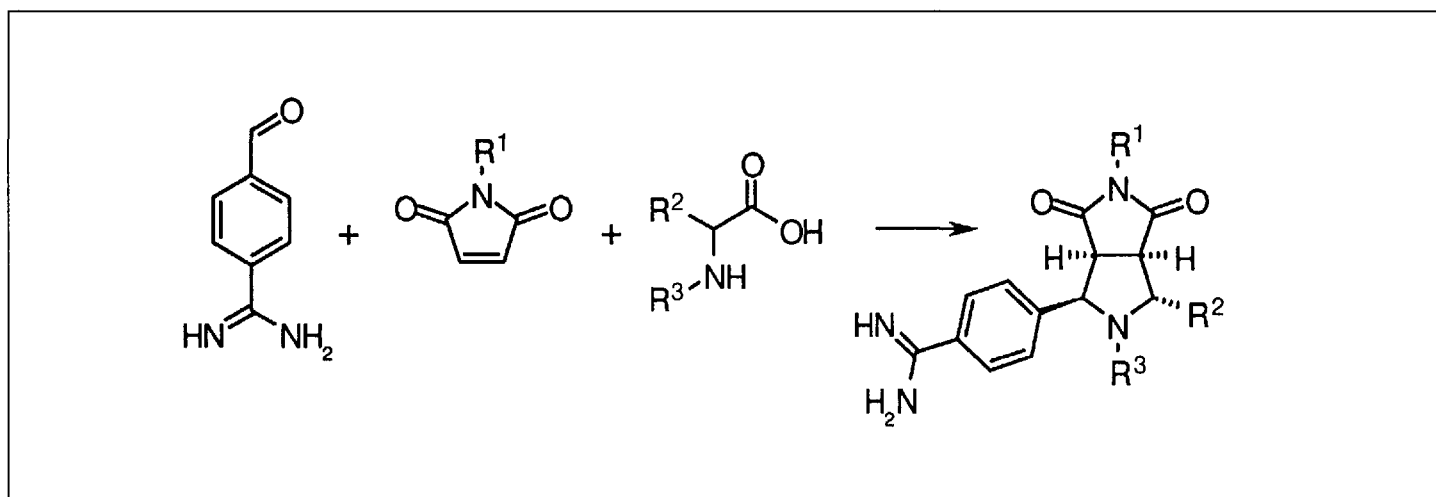
Die bereits recht grosse Zahl der verschiedenen Synthesestrategien für solche Substanzbibliotheken lassen sich im wesentlichen auf zwei grundlegende Verfahren zurückführen. Bei der in der Peptidchemie verwendeten 'Teilen-und-Mischen' ('split and combine') Methode werden die Verbindungen an einer festen Phase in mehreren sequentiellen Schritten hergestellt, wobei wiederholtes Aufteilen in parallele Reaktionsgefässe, Reaktion mit verschiedenen Edukten und nachfolgendem Mischen der festen Phase nach mehreren Cyclen zu einer Substanzbibliothek mit bis zu mehreren Millionen Verbindungen führen kann. Jedes Korn ('bead') des festen Trägers enthält dabei genau eine bestimmte Verbindung. Voraussetzung für diese Strategie ist eine Synthese mit idealerweise vielen, sequentiellen Reaktionsschritten wie in der Peptidchemie. Alternativ dazu erhält man in Multikomponentenreaktionen wie der *Ugi*-Reaktion durch die Kombination verschiedener Edukte viele Produkte in nur einem einzigem Schritt.

Aufgrund ihrer technisch einfachen Durchführbarkeit lassen sich Multikomponentenreaktionen ('multicomponent condensations', MCC) leicht automatisieren und sind deshalb für die kombinatorische Chemie von besonderem Interesse. Wie viele solcher grundlegenden Multi-

*Korrespondenz: Dr. L. Weber^{b)}

^{a)} Universität Basel
Institut für Organische Chemie
St. Johannisring 19
CH-4056 Basel

^{b)} Hoffmann-La Roche AG
PRPV 15-110
CH-4070 Basel



komponentenreaktionen stehen dem Chemiker jedoch zur Verfügung? Kann man sequentielle Syntheschemata in MCC umwandeln? Gibt es eine systematische Methode, neue MCC zu erfinden?

Mit diesen Fragen der chemischen Grundlagenforschung beschäftigen wir uns in der präklinischen Forschung bei *Hoffmann-La Roche* und wir möchten hier einige Ergebnisse zu diesen Arbeiten darstellen, die im Rahmen der Diplomarbeit von *O. Lack* bei uns entstanden sind – wofür wir der Universität Basel danken möchten, die diese Zusammenarbeit ermöglicht hat.

Multikomponentenreaktionen haben sich seit Beginn dieses Jahrhunderts zu einer eleganten Methode entwickelt, um komplexe Synthesen in einer geringeren Anzahl von Reaktionsschritten und meist mit besseren Ausbeuten durchzuführen [5][6]. Während in üblichen Reaktionssequenzen das isolierte Zwischenprodukt im nächsten Schritt weiterreagiert, finden

bei Mehrkomponentenreaktionen ('Eintopfreaktionen') Gleichgewichtsreaktionen zwischen den Edukten und diversen Zwischenprodukten statt, wobei ein stabiles Produkt entsteht. Effizient ist die MCC vor allem, wenn das gewünschte Produkt im Gleichgewichtszustand stark überwiegt, oder sogar durch eine irreversible Reaktion oder einer Serie von solchen aus dem Gleichgewicht entfernt wird. In vielen bekannten Fällen beteiligen sich Cyanwasserstoff oder Isocyanide an den MCC. In anderen Fällen ist die Bildung des Produktes durch Cyclisierung von Zwischenprodukten thermodynamisch begünstigt [7].

In einer früheren Arbeit [8] konnten wir zeigen, dass mit 1,3-dipolaren Cycloadditionen strukturell neue Serinproteasehemmer hergestellt werden können. Die Synthese verläuft über eine Sequenz von drei bis fünf Synthesestufen. Durch geeignete Wahl der Edukte und Reaktionsbedingungen kann man die gleichen

Reaktionsprodukte aber auch durch eine 3-Komponentenreaktion (3MCC) in einer Reaktionsstufe herstellen:

Auf einfache Weise ist es nun möglich, durch Variation von R¹ bis R³ mehrere Hundert verschiedene Verbindungen speziell für Arginin erkennende Serinproteasen herzustellen und eine Struktur-Aktivitätsbeziehung aufzustellen.

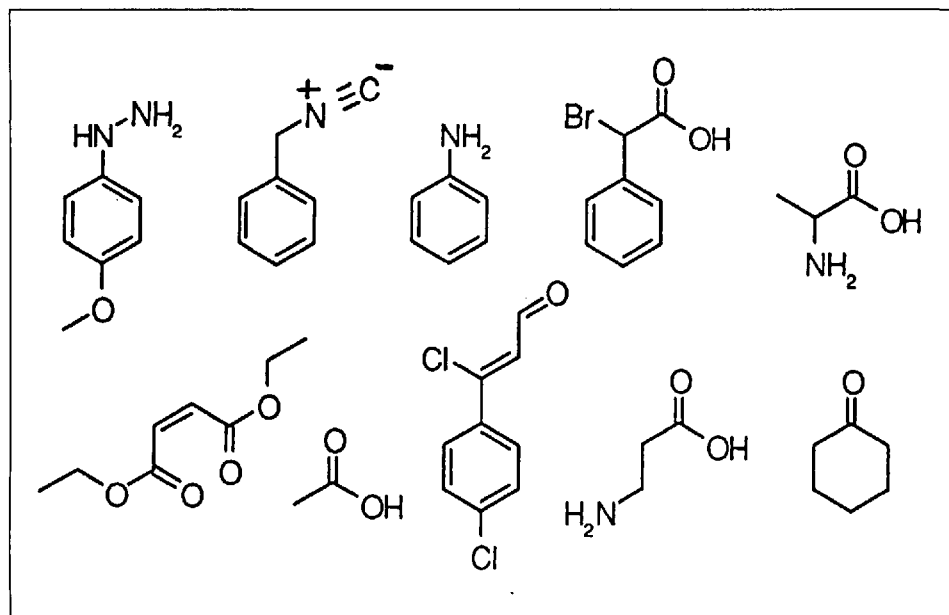
Idealerweise sollte eine für die kombinatorische Chemie verwendbare MCC möglichst viele, variable und einfache Edukte verwenden, da etwa eine 5MCC bei jeweils 5 × 10 verschiedenen Edukten, also nur 50 Ausgangsstoffen, potentiell bereits 100 000 verschiedene Produkte liefert.

Wir versuchten deshalb, neue Multikomponentenreaktionen durch Anwendung von kombinatorischen Methoden zu finden. Hierzu wurden zehn Edukte mit verschiedenen funktionellen Gruppen in allen Kombinationen miteinander zur Reaktion gebracht. Die Kombinationsmöglichkeiten der zehn Edukte können nach der Formel zur Berechnung von Kombinationen ohne Wiederholung berechnet werden. Hierbei muss noch über die Anzahl der jeweils eingesetzten Edukte summiert werden:

$$C = \sum_{n=2}^{10} \frac{x!}{n!(x-n)!}$$

C: Anzahl Kombinationen; x: Anzahl Edukte; n: jeweils eingesetzte Anzahl Edukte

Im Falle von zehn Edukten führt dies zu insgesamt 1013 möglichen Kombinationen. Es sind dies 2er-, 3er-, 4er- bis 10er-Kombinationen, so dass im günstigsten Fall eine 10MCC gefunden werden könnte.

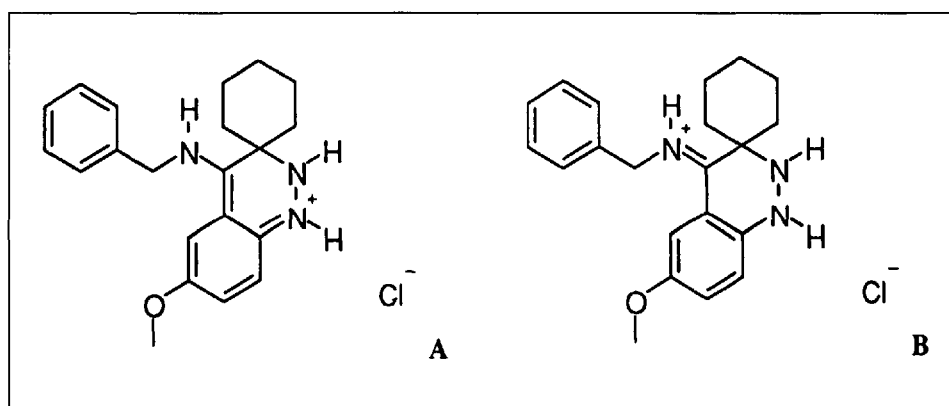


Es wurden alle Möglichkeiten, die zehn Edukte miteinander zu kombinieren, mit einem computergesteuerten Roboter durchgeführt, wobei 0.1M Lösungen bei Raumtemperatur zusammenpipettiert wurden. Als Edukte wurden leicht zugängliche Vertreter von bekannten Substanzklassen verwendet:

Die Auswahl der mono- und bifunktionellen Edukte sollte gute Voraussetzungen für neue und bekannte MCC liefern. So ist das Isocyanid durch das C^{II}-Atom in der Lage, vielerlei α -Additionsreaktionen von Anionen und Kationen einzugehen und dabei exotherm in C^{IV} überzugehen. Die Chemie der Isocyanide ermöglicht daher eine grosse Vielfalt von irreversiblen MCC. Allein mit der Komponente *tert*-Butylisocyanid sind in den letzten 30 Jahren über 30 verschiedene Arten von Reaktionen entdeckt worden [9]. 3-Chloro-3-(4-chlorophenyl)acrylaldehyd andererseits gestattet durch seine beiden reaktiven Gruppen eine Vielzahl von Substitutions- und Cyclisierungsreaktionen [10].

Nach einem Tag Stehen bei Raumtemperatur wurden die Reaktionsprodukte durch HPLC analysiert, wobei unter Ausschluss der Peaks mit Retentionszeiten nahe denen der Edukte nach neuen Peaks mit Anteilen über 30% gesucht wurde. Danach wurden die so gefundenen Peaks nach Retentionszeiten geordnet und Reaktionsgemische, die offensichtlich nur Produkte aus der Reaktion von nur zwei Komponenten enthielten, ausgeschlossen. Die verbleibenden interessanten Reaktionsansätze wurden danach im präparativen Massstab wiederholt, und es wurde versucht, die neuen Produkte zu isolieren und zu charakterisieren. In der Reaktion von Benzylisocyanid mit Cyclohexanon, Essigsäure und (4-Methoxyphenyl)hydrazin-Hydrochlorid erhält man so ein neues Produkt, welches aus der Reaktionslösung präzipitiert.

Nach den Daten der bisherigen Strukturuntersuchungen, insbesondere der 2D-¹H-¹³C NMR Experimente, ordnen wir dieser neuen Substanz die Struktur eines 2,3-Dihydrocinnolins zu, wobei dieses Molekül in DMSO-Lösung erstaunlicherweise in der tautomeren Form **A** und nicht **B** vorliegt [11]. Analoge Produkte wurden auch mit Aceton, (4-Methylphenyl)hydrazin-Hydrochlorid bzw. Diphenylmethylisocyanid erhalten. Eine verbesserte Ausbeute erzielt man, wenn die Reaktion ohne Essigsäure in Methanol unter Rückfluss durchgeführt wird. Untersuchungen zum Reaktionsmechanismus dieser neuen 3MCC sind notwendig, um die Anwendung für die kombinatorische Chemie zu ermöglichen. 2,3-Dihydrocinnoline sind



bisher in der Literatur nach unserer Kenntnis nicht beschrieben worden, jedoch gibt es bereits Arzneimittel mit Cinnolingerüsten.

Unter den 1013 Reaktionsansätzen entspricht eine Kombination, Benzylisocyanid mit Cyclohexanon, Essigsäure und Anilin, der klassischen Ugi-4MCC. Tatsächlich wurde das entsprechende Reaktionsprodukt mit der automatischen HPLC-Analyse 'wiederentdeckt', die Strukturaufklärung anderer interessanter Reaktionsprodukte aus der kombinatorischen Reaktionsfindung ist noch im Gange.

7,32 (*d*, *J*=8, 1 H); 7,36–7,49 (*m*, 5 H); 9,93 (br., 1 NH); 12,04 (*s*, 1 NH). ¹³C-NMR (63 MHz, (D₆)DMSO): 19,1 (*d*, 2 C); 24,3 (*d*, 1 C); 30,2 (*d*, 2 C); 44,94 (*d*, 1 C); 54,5 (*s*, 1 C); 54,9 (*q*, 1 C); 100,4 (*d*, 1 C); 104,26 (*d*, 1 C); 116,96 (*s*, 1 C); 118,33 (*d*, 1 C); 127,3 (*d*, 2 C); 127,5 (*d*, 1 C); 128,5 (*d*, 2 C); 134,6 (*s*, 1 C); 135,7 (*s*, 1 C); 157,5 (*s*, 1 C); 159,03 (*s*, 1 C). p*K*_a (20,4% CH₃OH in 0,1M KNO₃) = 7,94.

- [1] I. Ugi (Ed.), 'Isonitrile Chemistry', Academic Press, New York, 1971.
- [2] M.A. Gallop, R.W. Barrett, W.J. Dower, S.P.A. Fodor, E.M. Gordon, *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1385.
- [3] E.R. Felder, *Chimia* **1994**, *48*, 531.
- [4] J. Alper, *Science* **1994**, *264*, 1399.
- [5] I. Ugi, A. Dömling, W. Hörl, *Endeavour* **3** **1994**, *18*, 115.
- [6] I. Ugi, A. Dömling, W. Hörl, *GIT Fachz. Lab.* **1994**, *5*, 430.
- [7] G.H. Posner, *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 831.
- [8] U. Obst, V. Gramlich, F. Diederich, L. Weber, D.W. Banner, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1874.
- [9] H. Eckert, 'Amer. Encyclopedia of Chemistry, 6 articles about individual isocyanides', Wiley, New York, 1995, p. 893–897.
- [10] M. Pulst, M. Weissenfels, *Z. Chem.* **1976**, *16*, 337.
- [11] In 2.5 ml CH₃OH werden 103,5 μ l (98 mg, 1 mmol) Cyclohexanon, 122 μ l (117 mg, 1 mmol) Benzylisocyanid und 174 mg (1 mmol) (4-Methoxyphenyl)hydrazin gelöst und während 5 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird i. V. eingeeengt. Der entstandene Niederschlag wird 2 x in heissem CH₃OH gelöst, durch Zugabe von AcOEt ausgefällt und abfiltriert: 234 mg (63%) weisses Pulver. Smp.: >250°. IR (CHCl₃): 3445 (NH); 1649 (C=N); 1294 (Arylether). ISP-MS: 336.4 (100, [M+H]⁺). EI-MS: 335 (100, M⁺); 306 (3, [M-C₂H₅]⁺); 292 (27, [M-C₃H₇]⁺); 278 ([M-C₄H₉]⁺); 244 (24, [M-Benzyl]). ¹H-NMR (250 MHz, (D₆)DMSO): 1,6–1,8 (*m*, 10 H); 3,69 (*s*, 3 H); 4,9 (*d*, *J*=5, 2 H); 6,35 (*dd*, *J*=5,25, 2, 1 H); 6,48 (*s*, 1 NH); 6,74 (*d*, *J*=2, 1 H);