

## Kombinatorische Chemie – Herausforderung und Chance für die Entwicklung neuer Katalysatoren und Materialien

Wilhelm F. Maier\*

Die Entwicklung neuer Materialien, also von Feststoffen mit einer definierten Funktion wie Katalysatoren, Supraleitern, Flüssigkristallen und neuen Kunststoffen, ist zusammen mit der Entwicklung neuer Wirkstoffe die vermutlich wichtigste Aufgabe für die Chemie in nächster Zukunft. Der Bedarf an neuen Materialien konnte noch nie mit konventionellen Methoden befriedigt werden. So werden für eine Reihe wichtiger Verfahren (Direktoxidation von Benzol zu Phenol und von Propen zu Propylenoxid, Dehydrierung des C<sub>4</sub>-Schnitts zu Isobuten und Oxidation zu Methacrolein oder Methacrylsäure etc.) weltweit und mit hohem Forschungsaufwand fieberhaft neue selektive Katalysatoren auf konventionellem Weg gesucht. Der Bedarf an besseren Hochtemperatursupraleitern, Leuchstoffen, foto- oder thermochromen Stoffen, neuen Halbleitern, transparenten Leitern und vielen anderen Materialien nimmt kontinuierlich zu. Die meisten neuartigen Stoffe und Katalysatoren wurden entweder durch umfangreiche systematische Untersuchungen oder durch Zufall entdeckt. Bei der Suche nach neuen Leitstrukturen muß man der konventionellen Chemie den Vorwurf machen, daß größtenteils auf bekanntem Gebiet geforscht wird. Dominierend sind hier die Analogforschung, die Derivatisierung und die Modifizierung sowie die sehr teure und apparativ aufwendige Detailcharakterisierung der chemischen Vorgänge an bekannten Stoffen und Katalysatoren möglichst auf atomarer Ebene. Die Stärken der konventionellen Chemie liegen in der Optimierung, der systematischen Modifizierung und der Verbesserung solcher Leitstrukturen, nicht in ihrer Entdeckung. Hier genau liegt die Chance der kombinatorischen Chemie.

Die kombinatorische Chemie basiert auf den Prinzipien der Natur, die durch Kombination weniger Grundbausteine, wie Aminosäuren und Nucleinbasen, die unermeßliche Vielfalt des Lebens aufbaute. Das Immunsystem beginnt die Bekämpfung unbekannter Organismen mit der „kombinatorischen“ Erzeugung von Millionen verschiedener Antikörper und stellt dann im Erfolgsfall über geeignete Erkennungsmechanismen die Produktion auf die passenden Antikörper um. Die Kombinatorik in der Chemie begann mit Peptid- und

Oligonucleotid-Bibliotheken vor etwa 15 Jahren<sup>[1]</sup> und hat inzwischen einen festen Platz in der pharmazeutischen Industrie als wichtige Technik zur Entdeckung neuer Wirkstoffe eingenommen. Dieser Teil der kombinatorischen Chemie nutzt das hohe Niveau der organischen Synthese zum eleganten und effizienten Aufbau neuer Stoffbibliotheken. Parallelisierung als Rationalisierungskonzept in der Versuchsplanung war sicherlich eine wichtige Motivation für das starke Engagement der pharmazeutischen Industrie auf dem Gebiet der Kombinatorik, während sich die akademische Forschung zurückhaltend verhielt.

Meiner Meinung nach gibt es jedoch ein wichtiges Argument für ein intensiveres Engagement der akademischen Forschung auf diesem Gebiet – das Entdeckungspotential der kombinatorischen Chemie. Dies läßt sich durch einige „Zahlenpielereien“ verdeutlichen. Bohacek et al. haben versucht, anhand von Strukturüberlegungen abzuschätzen, wie viele stabile organische Verbindungen aus den Elementen C, O, S, N (und H) möglich sind.<sup>[2]</sup> Sie kamen zu der astronomischen Zahl von 10<sup>63</sup> stabilen Strukturen für Moleküle mit bis zu 30 Atomen der genannten Elemente. Nimmt man an, daß diese Zahl richtig ist, dann kommt man zu einer Gesamtmasse von 10<sup>60</sup> g, würde man nur 1 mg eines jeden Stoffes herstellen. Die Gesamtmasse der Erde beträgt dagegen nur ca. 5 × 10<sup>27</sup> g, die der Sonne „nur“ 2 × 10<sup>33</sup> g, was nichts anderes heißt, als daß die Masse dieser organischen Gesamtbibliothek der Masse von 10<sup>27</sup> Sonnen entspräche! Im bisher bekannten Teil des Universums gibt es weder so viele Sonnen, noch so viel Kohlenstoff; die Gesamtmasse des bekannten Universums wird auf 10<sup>63</sup> g geschätzt. Geht man großzügig von etwa 20 Millionen bekannten organischen Verbindungen aus, so kommt man bei 1 mg pro Verbindung auf ein Gewicht von nur 20 kg, also ein extrem kleines „chemisches Subuniversum“ verglichen mit 10<sup>27</sup> Sonnen. Der Schluß liegt nahe, daß wir uns zwar eine schöne Organische Chemie erschlossen haben, daß diese aber im Vergleich zur theoretisch möglichen vernachlässigbar klein ist. Auch kombinatorische Techniken können die mögliche Vielfalt nicht erschöpfend abdecken, sie können uns nur helfen, häufiger als in der Vergangenheit neue Leitstrukturen zu finden.

In der Wirkstoffsuche hat sich bereits gezeigt, daß die systematische Entwicklung neuer Synthesemethoden ideal mit dem Prinzip der Kombinatorik vereint werden kann. Dank der Verwendung klar definierter Synthesebausteine

[\*] Prof. Dr. W. F. Maier  
Max-Planck-Institut für Kohlenforschung  
Kaiser-Wilhelm-Platz 1, D-45470 Mülheim an der Ruhr  
Fax: (+ 49) 208-306-2987  
E-mail: maier@mpi-muelheim.mpg.de

und Synthesestrategien sind bereits Bibliotheken von nahezu jeder Substanzklasse herstellbar. Allerdings können nur bereits bekannte Strukturelemente kombiniert werden, d.h., die kombinatorische Chemie ermöglicht hier nur die systematische Erschließung der strukturellen Vielfalt im Bereich der bekannten Chemie. Ansätze zur Erschließung neuer Gebiete und Strukturen, wie sie aufgrund obiger Ausführungen in astronomischer Zahl existieren müssen, sind nicht erkennbar (man permutiere nur gedanklich die Atome und Ringe in polycyclischen organischen Strukturen mit C-, O-, N-, P-, S-Atomen mit Ringen anderer Größe oder andere Verknüpfungen, und schon entstehen beliebige neue, meist unbekannte Strukturen, die mit der Linearität der kombinatorischen Organischen Chemie nicht erfaßbar sind).

Noch viel komplexer wird die Sache allerdings, wenn wir uns von der Organischen Chemie ab- und der ganzen Vielfalt des Periodensystems zuwenden. Geht man von 75 stabilen Elementen aus, so erhält man ohne Berücksichtigung der Vielfalt möglicher Strukturen, Phasen und Zusammensetzungen ca. 5600 binäre,  $4 \times 10^5$  ternäre,  $3 \times 10^7$  quaternäre und über  $10^{18}$  dekanäre Mischungen. Hier muß noch darauf hingewiesen werden, daß obige Zahlen die große Vielfalt der organischen Moleküle und Strukturen nicht widerspiegeln ( $\text{CH} =$  eine binäre Komponente = alle Kohlenwasserstoffe;  $\text{CHO} =$  alle Moleküle, die C, H und O enthalten, egal in welcher Stöchiometrie; analog für CHN, CHS, CHON, CHNOS etc.). Die Strukturvielfalt, die potentiell in jeder einzelnen Elementkombination steckt, bringt eine zweite astronomische Dimension in diese simple Betrachtung chemischer Diversität. Bedenkt man, daß die Zahl bekannter anorganischer Verbindungen deutlich geringer als die der organischen ist, muß man folgern, daß auch in der Anorganischen Chemie das wenige Bekannte im Vergleich zu den Möglichkeiten, die uns das Periodensystem bietet, vernachlässigbar ist. Die kombinatorische Chemie ist zur Zeit das einzige vernünftige Konzept, um eine bessere Erschließung der angesprochenen Vielfalt zu erreichen, wobei man wohl davon ausgehen muß, daß eine vollständige Erfassung der chemischen Vielfalt unmöglich ist. Vor diesem Hintergrund sollte jede kombinatorische Synthese neuer Materialien innerhalb kürzester Zeit von Erfolg gekrönt sein und schnell zu völlig neuen Stoffen führen. Der Skeptiker sei nur daran erinnert, daß die Hochtemperatursupraleiter zwar konventionell gefunden wurden, ihre Existenz aber von der traditionellen Chemie und Physik nicht erwartet worden war. Man muß annehmen, daß durch Kombination von Elementen des Periodensystems noch beliebig viele neue Materialien mit völlig neuartigen oder mit zumindest extrem verbesserten Eigenschaften erhalten werden.

Eine kombinatorische Festkörperchemie und Materialsynthese muß sich allerdings wesentlich von der kombinatorischen Organischen Chemie unterscheiden. Da hier keine Synthesekonzepte wie in der Organischen Chemie existieren, führt die Herstellung von Materialbibliotheken zwangsläufig zur Erzeugung neuer Stoffe. Die gleichrangigen Aufgaben einer solchen kombinatorischen Festkörperchemie sind:

1. Entwicklung von Synthesemethoden zur Herstellung von Feststoffbibliotheken

2. Entwicklung neuer und effektiver Methoden zur detaillierten Charakterisierung der Bibliothekskomponenten
3. Entwicklung von Verfahren zur simultanen Erfassung der gewünschten Stoffeigenschaften aller Bibliothekskomponenten

Es gibt nur wenige verallgemeinerbare Synthesestrategien in der Anorganischen Festkörperchemie. Anders als bei der organischen Synthese definierter Moleküle dominiert bei der Erzeugung einheitlicher Feststoffe „primitives“ Erhitzen von Elementen oder binären Mischungen (Mischen, Mahlen und Erhitzen von feinen Pulvern). Solche Reaktionen basieren auf zwei Grundschritten, der Diffusion der Reaktanten im Festkörper und der Nucleation kristalliner Zwischenstufen und Produkte. Geschwindigkeitsbestimmend ist dabei die Diffusion wegen ihrer hohen Aktivierungsbarriere und der langen Diffusionswege als Folge der makroskopischen Größe üblicher Pulverpartikel. Eine hochelegante und kaum genutzte Synthesetechnik ist das kontrollierte Bedampfen. Durch Aufdampfen beliebig dünner Schichten in beliebiger Reihenfolge lassen sich beliebige Stöchiometrien einstellen sowie Diffusionswiderstände und Diffusionsstrecken so weit reduzieren, daß zuvor nicht zugängliche, kinetisch stabile Phasen erzeugt werden können. David Johnson und Mitarbeiter haben diese Technik nahezu im Alleingang entwickelt<sup>[3]</sup> und inzwischen eine ganze Palette neuer Feststoffstrukturen erzeugt.

Kombination dieser Aufdampftechniken mit der aus der Mikroelektronik bekannten Maskierung führt zu ortsaufgelösten Materialbibliotheken. Die erste solche Bibliothek war das 1995 von Schultz et al. durch Maskierung und Radiofrequenz-Kathodenerstäubung (RF-Sputtern) erzeugte Raster aus 128 Komponenten, welches zur Entdeckung neuer supraleitender Stoffe führte.<sup>[4]</sup> Bereits zwei Jahre später berichteten Weinberg und Mitarbeiter von Symyx Technologies, die nach neuen Leuchtstoffen suchten, von durch „physical vapor deposition“ (PVD) und Maskierung erzeugten Bibliotheken mit 25 000 verschiedenen Komponenten.<sup>[5]</sup> Diese Aufdampfmethoden zur kombinatorischen Synthese neuer Materialien haben den Vorteil, daß die Elemente des Periodensystems nahezu beliebig und kontrolliert kombiniert werden können. Von Nachteil ist, daß eine Methode zur Synthese der entdeckten Materialien im Labor- oder Produktionsmaßstab nachträglich entwickelt werden muß.

Frei von solchen „Upgrade“-Problemen und auch für die Bibliotheksherstellung geeignet sind Flüssigphasensynthesen, zu denen Sol-Gel-, Hydrothermal-, Polymerisations- und Fällungssynthesen zählen. Die Bibliotheken können hier mit konventionellen Laborrobotern synthetisiert werden. Besonders elegant ist die Verwendung der Ink-Jet-Technik, wie sie bereits mit hoher Präzision in Farbdruckern genutzt wird. Eine Bibliothek mit neuen Leuchtstoffen wurde so aus wässrigen Lösungen der Nitrate von La, Eu, Gd und Al erzeugt.<sup>[6]</sup> Hier lassen sich Einzelvolumina von 0.5 nL mit extrem hoher Ortsauflösung dosieren. Mit der Ink-Jet-Technik wurde auch der erste neue heterogene Elektrokatalysator für Methanolbrennstoffzellen erhalten. Mallouk et al. projizierten dreidimensionale Phasendiagramme von Pt, Rh, Os, Pd und Ir auf planare Bibliotheken und untersuchten die Aktivität der Komponenten bei der Methanolzersetzung mit

Hilfe von H<sup>+</sup>-sensitiven Fluoreszenzindikatoren. Die so entdeckten „besten“ Phasen (Pt<sub>44</sub>Ru<sub>41</sub>Os<sub>10</sub>Ir<sub>5</sub> und Pt<sub>62</sub>Rh<sub>25</sub>Os<sub>13</sub>) zeigten als Elektrokatalysatoren im Labor auf Anhieb eine um 40% höhere Stromausbeute als der Industriestandard Pt<sub>50</sub>Ru<sub>50</sub>.<sup>[7]</sup> Selbst Hydrothermalsynthesen lassen sich inzwischen zur direkten Erzeugung von Bibliotheken kombinatorisch durchführen.<sup>[8]</sup>

Im Hinblick auf Techniken zur ortsaufgelösten Erkennung von Materialeigenschaften und katalytischen Aktivitäten und zur Materialcharakterisierung sind der Kreativität keine Grenzen gesetzt. Videokameras eignen sich zur Erkennung optischer Eigenschaften, und IR-Kameras lassen sich mit hoher Temperaturauflösung zur ortsaufgelösten Abbildung von Reaktionswärmen einsetzen.<sup>[9]</sup> Auch ortsaufgelöste Pulverspektren von Komponentenbereichen > 50 µm<sup>[8]</sup> und Röntgenfluoreszenzspektren von Komponentenbereichen > 100 µm lassen sich mit kommerziellen Geräten automatisiert gewinnen, ebenso wie ortsaufgelöste Massenspektren zur Analyse der Produkte kombinatorisch-katalysierter Reaktionen.<sup>[10]</sup>

Die Vorzüge der konventionellen Forschung gegenüber der kombinatorischen wurden von R. Schlögl ausführlich kommentiert.<sup>[11]</sup> Jedoch sollte der kombinatorische Ansatz als Ergänzung und nicht als Konkurrenz zur konventionellen Katalyseforschung diskutiert werden. Eine gesicherte Hypothese zur Struktur-Wirkungs-Beziehung wird für den kombinatorischen Ansatz nicht verlangt. Die großen Erfolge des kombinatorischen Ansatzes in mehreren Bereichen der Moleküchemie müssen natürlich zu Erwartungen ebensolcher Erfolge in der heterogenen Katalyse führen. Daß kombinatorische Ansätze keine grundsätzlichen wissenschaftlichen Neuerungen gegenüber dem herkömmlichen empirischen Vorgehen enthalten, wurde durch die schnelle Entdeckung neuer Stoffe bereits widerlegt.<sup>[4–7, 12]</sup> Schlögl hat allerdings recht, wenn er darauf verweist, daß klar definierte Synthesebausteine und Synthesestrategien zur gezielten Feststoff- und Katalysatorsynthese nicht existieren und daß die Intuition des Chemikers nach wie vor benötigt wird. Sinnvolle Bibliotheken zu konzipieren ist der Schlüssel zum Erfolg, denn die oben angedeutete Diversität des Periodensystems ist zu groß, als daß sie jemals durch noch so große Bibliotheken und durch Systematik vollständig erfaßt werden könnte. Selbstverständlich bleibt die konventionelle Katalyse- und Materialforschung der entscheidende Faktor in der Entwicklung und Bewertung, denn kombinatorisch identifizierte neue Materialien und Katalysatoren müssen anschließend im

Labormaßstab synthetisiert und unter konventionellen Bedingungen in ihrer Wirkung bestätigt und charakterisiert werden.

Man kann festhalten, daß bereits mehrere effektive Methoden zur Herstellung und Untersuchung unterschiedlichster Materialbibliotheken existieren, wie vor kurzem von Bein<sup>[12]</sup> und von Liu und Schultz<sup>[13]</sup> zusammengefaßt wurde. In nächster Zukunft darf man mit einer raschen Entwicklung neuer Herstellungs- und Charakterisierungsmethoden rechnen. Die kombinatorische Chemie stellt eine große Chance für die Materialentwicklung und die Katalyse dar, ihre Hauptaufgabe, zumindest im akademischen Bereich, sollte aber die Entdeckung neuer Stoffe sein und nicht die Feinoptimierung bekannter Stoffe.

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1216–1218

**Stichwörter:** Festkörperchemie • Heterogene Katalyse • Kombinatorische Chemie • Korrespondenz • Materialwissenschaften

- [1] R. Frank, W. Heikens, G. Heisterberg-Moutsis, H. Blöcker, *Nucl. Acids Res.* **1983**, *11*, 4365–4377; H. M. Geyson, R. H. Meloen, S. Barteling, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1984**, *81*, 3998–4002.
- [2] R. S. Bohacek, C. McMardin, G. Colin, C. Wayne, *Med. Res. Rev.* **1996**, *16*, 3–50.
- [3] D. C. Johnson, *Chem. Mater.* **1998**, *10*, 1096–1101.
- [4] X.-D. Xiang, X. Sun, G. Briceno, Y. Lou, K.-A. Wang, H. Chang, W. G. Wallace-Freedman, S.-W. Chen, P. G. Schultz, *Science* **1995**, *268*, 1738–1740.
- [5] E. Danielson, J. H. Golden, E. W. McFarland, C. M. Reaves, W. H. Weinberg, X. D. Wu, *Nature* **1997**, *389*, 944–948.
- [6] X.-D. Sun, K.-A. Wang, Y. Yoo, W. G. Wallace-Freedman, C. Gao, X.-D. Xiang, P. G. Schultz, *Adv. Mater.* **1997**, *9*, 1046–1049.
- [7] E. Reddington, A. Sapienza, B. Gurau, R. Viswanathan, S. Sarangapani, E. S. Smotkin, T. E. Mallouk, *Science* **1998**, *280*, 1735–1737.
- [8] J. Klein, K. W. Lehmann, H.-W. Schmidt, W. F. Maier, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3557–3561; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3369–3372.
- [9] A. Holzwarth, H.-W. Schmidt, W. F. Maier, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2788–2791; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2644–2647.
- [10] P. Cong, R. D. Doolen, Q. Fan, D. M. Giaquinta, S. Guan, E. W. McFarland, D. M. Poojary, K. Self, H. W. Turner, W. H. Weinberg, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 508–512; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 484–488.
- [11] R. Schlögl, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2467–2470; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2333–2336.
- [12] T. Bein, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 335–339; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 323–326.
- [13] D. R. Liu, P. G. Schultz, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 36–56; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 36–54.