

Übersichtsartikel · Review Article

Multikomponentenreaktionen (MCR). I

Perspektiven von Multikomponentenreaktionen und deren Bibliotheken ¹⁾

I. Ugi

München, Technische Universität, Institut für Organische Chemie und Biochemie

Eingegangen am 12. Februar bzw. 16. Mai 1997

Multi-Component Reactions (MCR). I

Perspectives of Multi-Component Reactions and their Libraries

Abstract. The classical Multi-Component Reactions (MCR's) are equilibrating 3CR's of α -aminoalkylations of type I and some related secondary formations of heterocycles. In 1958 the isocyanides became well available. Already one year later the Ugi-4CR of the isocyanides was introduced. This is a one-pot reaction of type II, whose educts and intermediates equilibrate, whereas its final two steps proceed irreversibly towards its products. Also, collections of stereoisomers can be formed, if some of the components are chiral. The educts and products of the U-4CR are more variable than of any other previously known chemical reaction. Varieties of MCR's of

the isocyanides involve five to eight different components. Already in 1961 it was realized that molecular libraries consisting of n^4 constitutionally different products are formed, if n different educts of each type undergo the U-4CR, and more than n^4 stereoisomeric products will result. Since 1994 such libraries of the MCR products are prepared and investigated intensely, particularly by the pharmaceutically and agrochemically oriented chemical industry. The computer-supported planning of libraries proceeds efficiently. Such syntheses need the application of automated and computer-driven equipment and methods.

1 Einleitung

Unter chemischen Reaktionen im herkömmlichen Sinn versteht man die Umsetzung von ein oder zwei Molekülen pro Reaktionsschritt zu einem Produkt. In grundsätzlich allen chemischen Reaktionen liegen Gleichgewichte zwischen Edukt- und Produktseite vor, und wenige von ihnen kann man als *de facto* irreversibel bezeichnen. Sofern keine Konkurrenzreaktionen auftreten, sind jedoch hauptsächlich letztere von präparativer Bedeutung, da ihre Produkte in hoher Ausbeute entstehen [1].

Zur Darstellung komplexer chemischer Verbindungen ist in der Regel eine Sequenz von Reaktionsschritten notwendig, in der jeweils isolierte und gereinigte Zwischenprodukte weiter umgesetzt werden. Die daraus resultierenden Gesamtausbeuten sind bei hohem präparativen Aufwand zwangsläufig oft gering.

Ein gänzlich anderes Konzept stellt die Durchführung von Multikomponentenreaktionen (MCRs) dar. MCRs sind Eintopfreaktionen, in denen mehr als zwei Reaktanden unter Bildung definierter Produkte reagieren und die aus Systemen von Gleichgewichtsreaktionen bestehen. Man unterscheidet drei Typen:

¹⁾ Den 60. bis 90. Geburtstag der Professoren Sigrid Peyerimhoff, Karl-Heinz Büchel, Emanuel Vogel, Leopold Horner, Helmut Zahn, Herbert Grünwald und Friedrich Asinger gewidmet, die ihre besten Jahre in der Nähe des Rheins verbrachten.

- MCRs, deren Teilreaktionen sämtlich reversibel sind,
- MCRs, deren letzter Reaktionsschritt irreversibel ist und die vorgeschalteten reversiblen Gleichgewichtsreaktionen auf die Produktseite zieht,
- MCRs, deren sämtliche Teilreaktionen irreversibel sind.

Aufgrund der Variationsbreite der Edukte, der in der Regel bequemen Durchführbarkeit und ihren guten Ausbeuten stellen MCRs attraktive Ergänzungen, zum Teil auch Alternativen zu herkömmlichen Naturstoff- und Heterocyclensynthesen dar [2–18].

2 Vorbilder und Anfänge Chemischer Bibliotheken

Die Natur bedient sich von jeher verschiedenster 'Einpottverfahren'. In lebenden Organismen verlaufen viele enzymgesteuerte Umsetzungen mit mehr als zwei Reaktanden simultan, wobei jeder Reaktionsschritt rasch und praktisch quantitativ die entsprechenden Produkte erbringt. Lebende Zellen sind in dieser Hinsicht der präparativen Chemie hoch überlegen. Die Entwicklung von MCRs und ihrer Bibliotheken ist ein Versuch, die Effektivität der Natur nachzuahmen.

Die Entwicklung moderner MCRs und ihrer Bibliotheken begann in den sechziger Jahren und setzt sich bis heute fort. Es ist erstaunlich, daß dieser neuartige Ansatz für die Organische Chemie erst in jüngster Zeit allgemeine Bedeutung erhalten hat, obwohl man bereits im letzten Jahrhundert die Voraussetzungen erarbeitete, damals aber die weitreichenden Konsequenzen nicht erkannte.

Sammlungen unterscheidbarer chemischer Stoffe ähnlicher Struktur bezeichnet man auch als Bibliotheken [4]. Da die meisten dieser chemischen Bibliotheken Anhäufungen von Molekülen definierter Grundstruktur darstellen, die durch Variation bestimmter Edukte entstehen, sollte man außer dem Terminus 'Bibliothek' noch angeben, welche Arten chemischer Stoffe in der jeweiligen Bibliothek vorliegen. So gibt es beispielsweise Bibliotheken von Peptiden [5], 1,4-Benzodiazepinen [6] oder β -Lactamen [7] sowohl an fester als auch in flüssiger Phase, um nur einige zu nennen.

Im Falle von MCRs sind Bibliotheken durch Variation der jeweiligen Edukte bequem und in großer Vielfalt zu erhalten. Im Beispiel der Ugi-Vierkomponentenreaktion (U-4CR) [4a, 9d, 23a], bei der aus den vier Edukten Säure-, Amin-, Carbonyl- und Isocyanidkomponente ein definiertes Produkt entsteht, kann durch Variation der Edukte innerhalb der Eduktklassen eine Vielzahl von definierten Produkten dargestellt werden. Bereits 1961 und 1971 [8, 9e] haben Ugi und Mitarbeiter vorgeschlagen, nicht nur einzelne, sondern viele Verbindungen nebeneinander mittels MCR zu synthetisieren.

Dieser Vorschlag gilt als Geburtsstunde der Kombinatorischen Chemie [10].

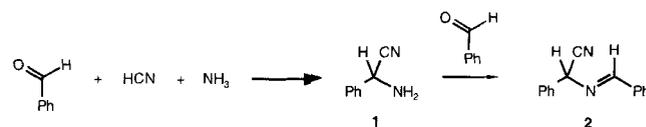
Seit einer Reihe von Jahren werden MCRs und ihre Bibliotheken in vielen Forschungsinstituten der chemischen Industrie vielseitig, effizient und erfolgreich hergestellt und getestet [4]. So kann die Suche nach neuartigen Wirkstoffen wesentlich effektiver und in viel kürzerer Zeit durchgeführt werden als bisher [11, 12].

Seit ihrer Entdeckung im 19. Jahrhundert [13] haben sich die MCRs also zu einem vielversprechenden Themengebiet der präparativen organischen Synthesechemie entwickelt.

3 Die Entwicklung der Multikomponentenreaktionen

3.1 Klassische Multikomponentenreaktionen

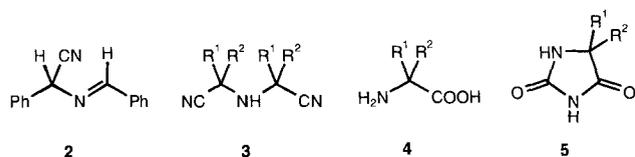
Die 1838 entdeckte Darstellung des Cyanhydrinimins **2** aus Mandelöl und Ammoniak kann als erste MCR angesehen werden. Bei dieser Reaktion bildet sich in einer 3CR aus einer Mischung von Benzaldehyd, Cyanwasserstoff und Ammoniak zunächst das Zwischenprodukt **1**, welches durch eine nachfolgende Kondensation mit einem weiteren Äquivalent Benzaldehyd zu **2** weiterreagiert [13].



Aus dieser Reaktion wurde zwölf Jahre später eine allgemeine Methode zur Herstellung von α -Aminoalkylcyaniden aus Aminen, Carbonylverbindungen und Cyanwasserstoff entwickelt, welche unter dem Begriff Strecker-Reaktion (S-3CR) als eine der ersten Namensreaktionen in die Literatur einging [14]. Solche α -Aminoalkylierungen liefern reversibel und meist in geringer Ausbeute α -Aminoalkylcyanide, wobei oft auch toxische Nebenprodukte wie **2** und **3** ($R^1, R^2 = H, \text{Alkyl}$) entstehen. **1** und analoge Produkte werden meist sauer hydrolysiert, um α -Aminosäuren **4** zu erhalten.

In der seit 1929 bekannten Bucherer-Bergs-Reaktion (BB-4CR) werden Eduktgemische, die formal den Produkten der S-3CR entsprechen, mit CO₂ umgesetzt, wobei Hydantoinderivate **5** irreversibel und meist in hoher Ausbeute entstehen [9b, 15]. Die aus **5** gebildeten α -Aminosäuren **4** werden infolgedessen in ebenso vorzüglichen Ausbeuten erhalten.

Hellmann und Opitz [13] publizierten mit ihrem Buch "α-Aminoalkylierung" 1960 eine vollständige Darstellung der klassischen MCRs (im folgenden allgemein



als HO-3CRs bezeichnet), deren bekanntestes Beispiel die Mannich-Reaktion (M-3CR) darstellt [16]. Es handelt sich dabei stets um α -Aminoalkylierungen, reversible 3CRs, deren kationische Intermediate **6** unter Wasserabspaltung aus Carbonyl- und Aminkomponente gebildet werden (Schema 2). Diese Immoniumionen vereinigen sich mit Nucleophilen X^{\ominus} zum HO-3CR-Produkt **7**. Letzteres kann mit weiteren Komponenten irreversibel fünf- bzw. sechsgliedrige Heterocyclen durch HO-4CRs bzw. HO-5CRs bilden (Schema 2, III) [15, 17].

Zu diesen frühen MCRs kamen erst Jahrzehnte später die im folgenden Abschnitt detailliert erläuterten MCRs auf Isocyanidbasis hinzu, allen voran die Passerini-Reaktion (Schema 2, I) sowie die Ugi-Reaktion (Schema 2, II), deren beider Produkte in einem irreversiblen letzten Reaktionsschritt gebildet werden. Die Produktvielfalt und Variationsbreite speziell der letztgenannten Reaktion sind enorm. Eine aktuelle Beschreibung aller wichtigen MCRs erschien 1994 [18].

3.2 Die Einführung der Multikomponentenreaktionen auf Isocyanidbasis

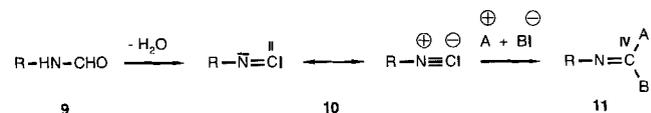
Bereits 1859 gelang Lieke [19] die Darstellung von Allylisocyanid aus Allyliodid und Silbercyanid. Allgemein zugänglich aber wurden Isocyanide erst 1867 [20]. Die Chemie der Isocyanide blieb für ein ganzes Jahrhundert ein recht wenig bearbeitetes Gebiet der Organischen Chemie, da die meisten Isocyanide bis 1958 in nur geringen Mengen dargestellt werden konnten und sie aufgrund ihres widerlichen Geruchs unangenehm zu handhaben waren [9a].

Eine wichtige Ausnahme in der ansonsten vernachlässigten Chemie der Isocyanide stellt allerdings die Tetrazolsynthese von Oliveri–Mandala und Alagna Reozioni dar [21].

Die erste isocyanidgestützte Multikomponentenreaktion war die bereits erwähnte Passerini-Reaktion (P-3CR). Passerini bearbeitete in den Jahren 1921–1931 intensiv die Synthese von α -Acyloxycarbonamiden **8** [9c, 22, 23], indem er Carbonylverbindungen, Carbonsäuren und Isocyanide gemeinsam zur Reaktion brachte. Das Fehlen eines allgemein brauchbaren Syntheseweges für Isocyanide ließ die Aktivitäten auf diesem Gebiet jedoch weitere 30 Jahre ruhen.

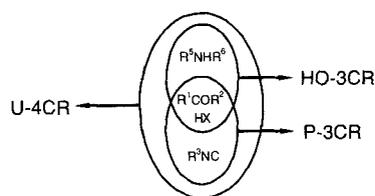
Erst seit 1958 kann eine Vielzahl verschiedener Isocyanide bequem und in sehr guten Ausbeuten durch Was-

serabspaltung aus *N*-Formylaminen **9** dargestellt werden (Formeln 9–11) [9b, 25–28].



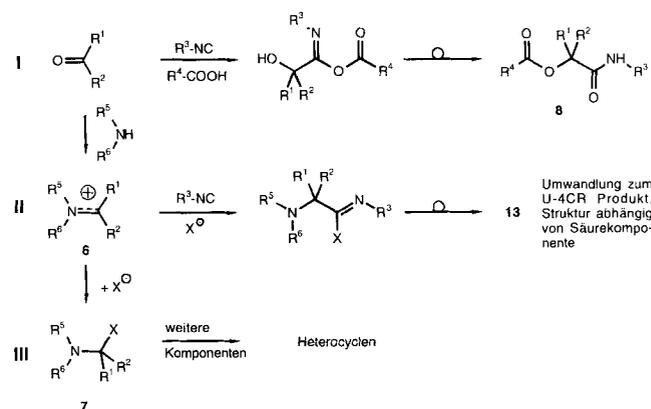
Isocyanide sind die einzigen stabilen Verbindungen der Organischen Chemie, deren funktionelle Gruppe formal zweibindigen Kohlenstoff enthält [29]. Ihre α -Additionen **10** \rightarrow **11** verlaufen aufgrund der exothermen Umwandlung $C^{II} \rightarrow C^{IV}$ irreversibel.

1959 wurde eine Vierkomponentenreaktion mit Isocyaniden entdeckt [8, 9d], die seit 1962 allgemein als Ugi-Reaktion (U-4CR) bezeichnet wird und einer Vereinigung von HO-MCR und P-3CR entspricht [11].



Schema 1 Die U-4CR als Vereinigung von HO-3CR und P-3CR

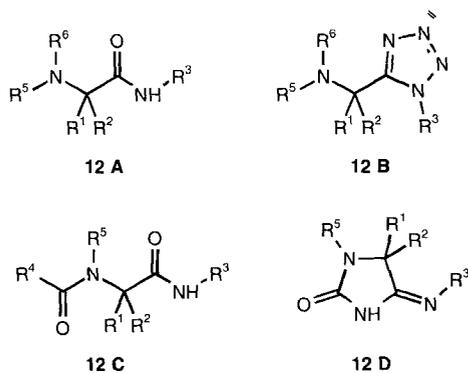
Sie nutzt dabei nicht nur die Gesamtmenge der Edukte beider Reaktionen, sondern stellt insbesondere aufgrund ihres Verlaufes, der die charakteristischen Intermediate bzw. Abläufe beider Reaktionstypen beinhaltet, eine Kombination dar.



Schema 2 Zusammenhang zwischen HO-MCRs und Isocyanid-MCRs

3.3 Die Ugi-Vierkomponentenreaktion (U-4CR)

Die U-4CR zeichnet sich im Vergleich zu anderen Multikomponentenreaktionen durch eine größere Edukt- und damit auch Produktvielfalt aus. Die Varianten der U-4CR unterscheiden sich bezüglich der Verwendung primärer oder sekundärer Aminkomponenten sowie dem jeweiligen Typus der Säurekomponente bzw. deren nucleophilem Anion. Während die P-3CR nur mit Carbonsäuren und in einigen Ausnahmefällen mit Stickstoffwasserstoffsäure abläuft, werden bei der U-4CR auch viele andere Säuren und deren Anionen umgesetzt [30]. Auch die HO-MCRs erreichen nicht annähernd eine vergleichbare Vielfalt an einsetzbaren Komponenten. Weiterhin finden HO-MCRs nur mit entsprechend schwachen Säurekomponenten statt, so daß die Immoniumionen **6** und Säureanionen X^{\ominus} nicht in nennenswerter Gleichgewichtskonzentration vorliegen. Die U-4CR dagegen läuft auch mit stärkeren Säuren ab. Diese garantieren hohe Konzentrationen des Ionenpaars, welches dem Gleichgewicht durch den Angriff des Isocyanids irreversibel entzogen wird. Die entstehenden α -Addukte **11** lagern sich abhängig von den Eduktklassen in die Endprodukte um. Je nach Art der Säure- bzw. Aminkomponente können beispielsweise die Produkttypen **12A-D** mit Hilfe der U-4CR dargestellt werden.



$R^x = \text{H, Alkyl}$

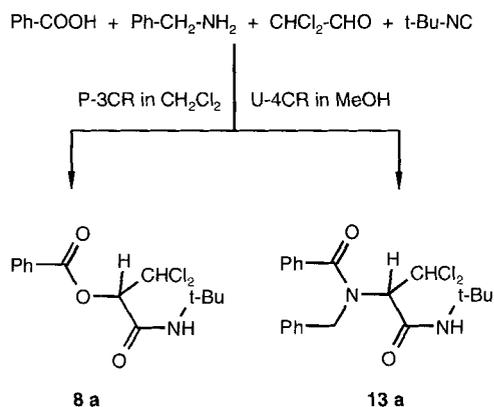
$X =$ 1,2 Carbonylkomponente
 3 Isocyanidkomponente
 4 Säurekomponente
 5,6 Aminkomponente

3.4 Die Aufklärung des Mechanismus der U-4CR

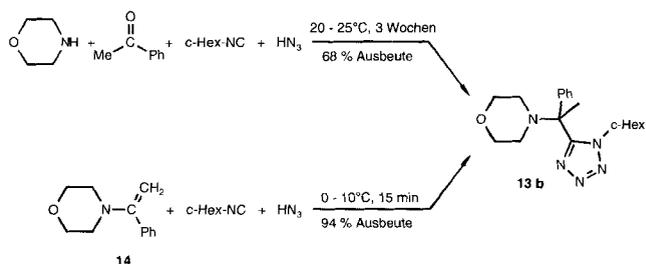
Die Wahl des Lösungsmittels übt großen Einfluß auf die Umsetzungssequenz der Reaktionsteilnehmer und somit auf den Verlauf der U-4CR aus. Auch Reaktionsgeschwindigkeit, Ausbeute und eventuelle Stereoselektivität sind sehr stark vom Lösungsmittel, dem Mengenverhältnis und der Konzentration der Aus-

gangsstoffe sowie der Reaktionstemperatur abhängig [31].

Je nach Wahl des Lösungsmittels bilden sich bei 0 °C aus z. B. Benzoesäure, Benzylamin, Dichloracetaldehyd und *tert*-Butylisocyanid unterschiedliche Produkte. Während in Methanol fast ausschließlich die U-4CR abläuft und **13a** nahezu quantitativ gebildet wird, reagieren die Edukte in Methylenechlorid zum P-3CR-Produkt **8a**; das Amin nimmt nicht an der Reaktion teil [32].

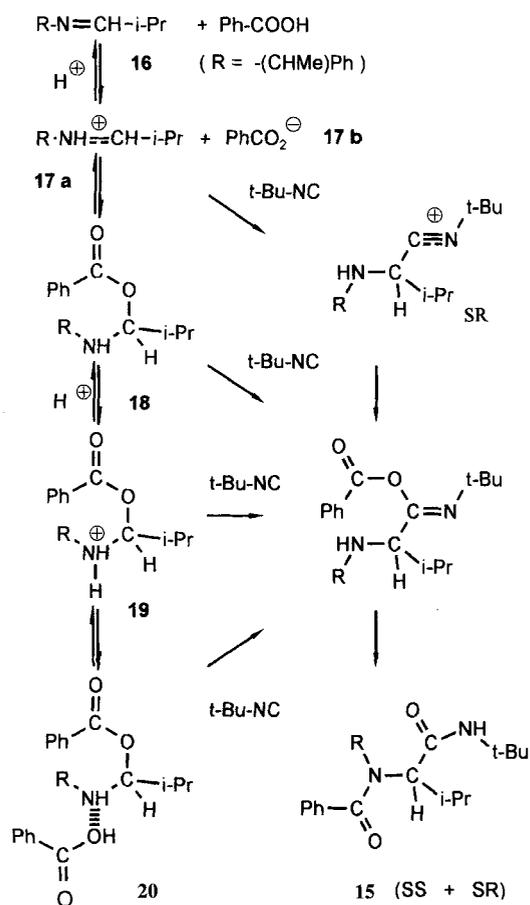


In einer anderen Variante der U-4CR reagieren Acetophenon, Morpholin, Stickstoffwasserstoffsäure und Cyclohexylisocyanid zum Tetrazolderivat **13b**. Das Produkt bildet sich nur sehr langsam und zudem unter Auftreten diverser Nebenprodukte. Nahezu quantitativ entsteht **13b** jedoch, wenn im ersten Schritt Amin und Keton zu **14** kondensiert werden. Deren weitere Umsetzung mit den Restkomponenten erfolgt extrem rasch [32].



Der Reaktionsmechanismus der U-4CR wurde 1967 publiziert [33]. Zu seiner Aufklärung wurden die stereoisomeren Produkte **15** (*SS*+*SR*) bei 0 °C aus Isobutyraldehyd-(*S*)- α -phenylethylimin **16**, Benzoesäure und *tert*-Butylisocyanid in Methanol dargestellt. Es wurden sowohl die Gleichgewichtslagen der Ausgangsstoffe

17 und Benzoesäure, der Zwischenprodukte **17a** und **17b** und der stereoisomeren (*SS*+*SR*)-Zwischenprodukte **18**, **19** und **20** ermittelt. Ebenso wurde die Abhängigkeit des Mengenverhältnisses der beiden stereoisomeren Produkte **15** (*SS*+*SR*) von den unterschiedlichen Konzentrationen der Komponenten Imin und Benzoesäure sowie den Reaktionsgeschwindigkeiten bestimmt.



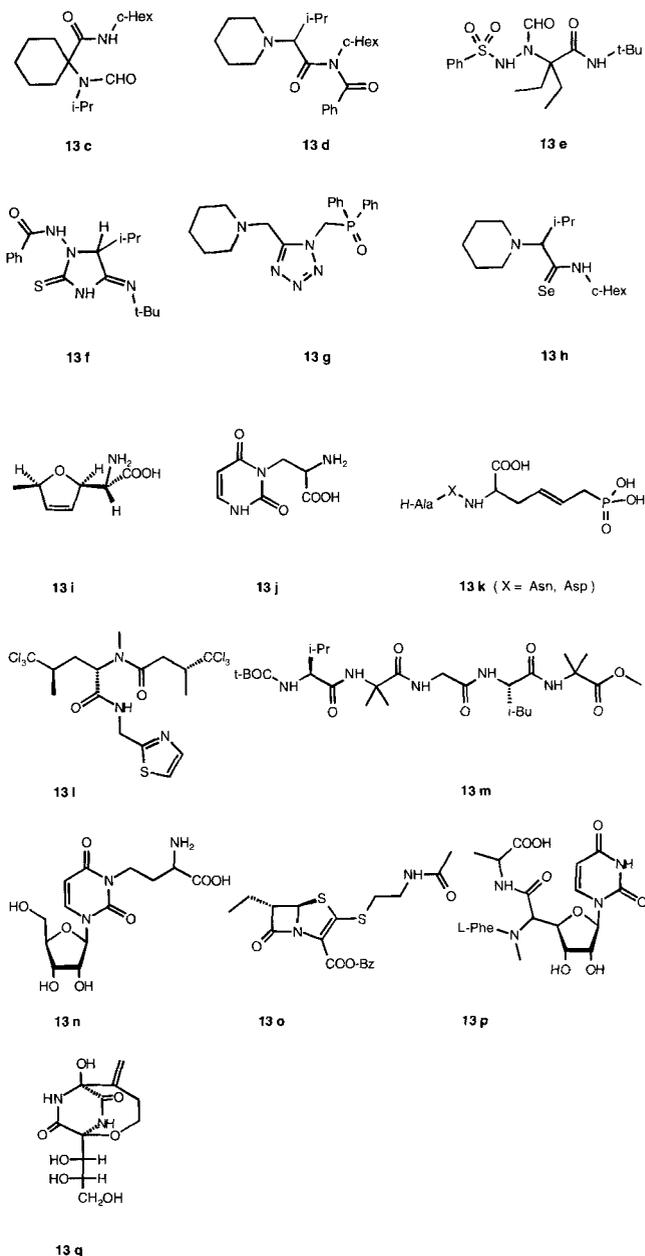
Scheme 3 Aufklärung des Reaktionsmechanismus der U-4CR

Die experimentellen Daten wurden auf einem der ersten kommerziell verfügbaren Computer ausgewertet. Hierfür wurde ein dreistufiges Gleichungssystem entwickelt, mit dessen Hilfe es möglich wurde, physikalisch-chemische Daten einem Reaktionsmechanismus zuzuordnen. Man stellte fest, daß den gewonnenen Daten der Reaktionsmechanismus der U-4CR in Schema 3 entspricht, in dem der letzte Reaktionsschritt irreversibel verläuft und keine Konkurrenzreaktion stattfindet [9i, 34].

3.5 Die Strukturvielfalt der U-4CR

Die Produkte **13c–h** illustrieren die Vielfalt der Grund-

strukturen von U-4CR-Produkten [23], die von keiner anderen MCR erreicht wird. Das Produkt **13c** zum Beispiel kann aus sterischen Gründen nicht über herkömmliche präparative Methoden synthetisiert werden, entsteht aber problemlos in einer U-4CR.



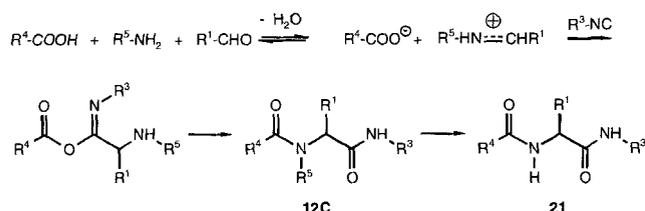
Das 1971 publizierte Werk "Isonitrile Chemistry" beschreibt die gesamte damals bekannte Chemie der Isonitrile [9]. Erst nach seinem Erscheinen erwachte ein großes Interesse an der Chemie dieser Stoffklasse [11]. Dies wird unter anderem durch die Vielfalt neuartiger Synthesen von Naturstoffen und Naturstoffanaloga wie **13i–q** illustriert [23].

3.6 Die stereoselektive Darstellung von α -Aminosäure-Derivaten und β -Lactamen

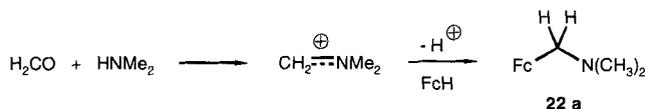
3.6.1 α -Aminosäure-Derivate

Eine der herausragenden Möglichkeiten der U-4CR ist die stereoselektive Darstellung von Peptidanaloga **21** [9m, 23]. Dabei werden zunächst α -Aminosäurederivate **12C** aus Carbonsäuren, primären Alkylaminen, Aldehyden und Isocyaniden dargestellt [32]. Die Aminkomponente wird so gewählt, daß der Rest R^5 unter milden Bedingungen vom U-4CR-Produkt **12C** abgespalten werden kann.

Schon sehr früh wurde erkannt, daß der Einsatz von chiralen Amin-Templaten in der U-4CR stereoselektiv zu Peptidderivaten und analogen Verbindungen **21** (For-

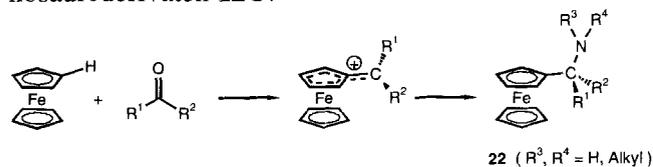


meln **12c**, **21**) führt. Besonders vorteilhaft ist der Einsatz chiraler Amine mit guter Induktion und hoher Reaktivität, die durch Abspaltung wiedergewonnen werden können, was 1970 mit Hilfe chiraler α -Ferrocenyl-alkylamine **22** demonstriert wurde [32]. α -Ferrocenyl-alkylamine **22** waren jedoch nur schwer zugänglich. Nach Lindsay und Hauser [35] ist *N,N*-Dimethylaminoferrocenylmethan (**22a**) mittels Mannich-Reaktion (M-3CR) zugänglich, eignet sich jedoch nicht zur Herstellung anderer α -Aminoalkylderivate des Ferrocens.

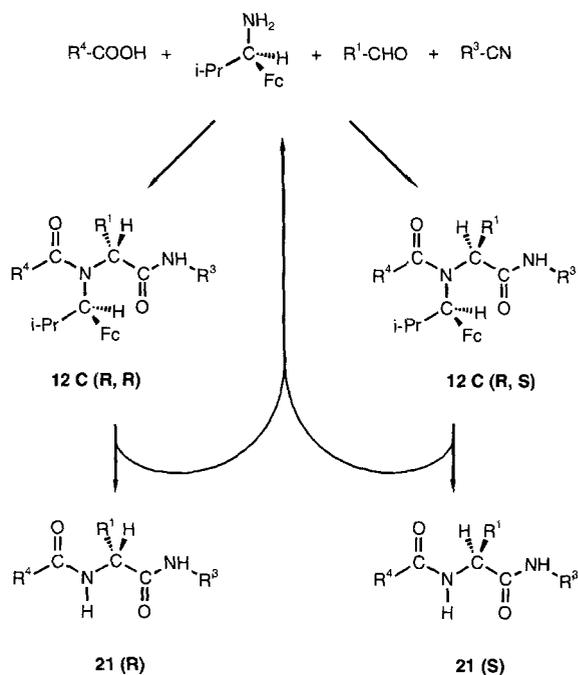


Eine allgemeine Methode zur Darstellung von α -Ferrocenderivaten, die auch Ferrocenyl-alkylamine **22** einschließt, zeigt Schema 4 [32].

Setzt man chirale α -Ferrocenylalkylamine **22** in der U-4CR ein, so gelangt man zu diastereomeren α -Aminosäurederivaten **12C**.



Schema 4 Darstellung von α -Ferrocenderivaten mittels einer 3CR

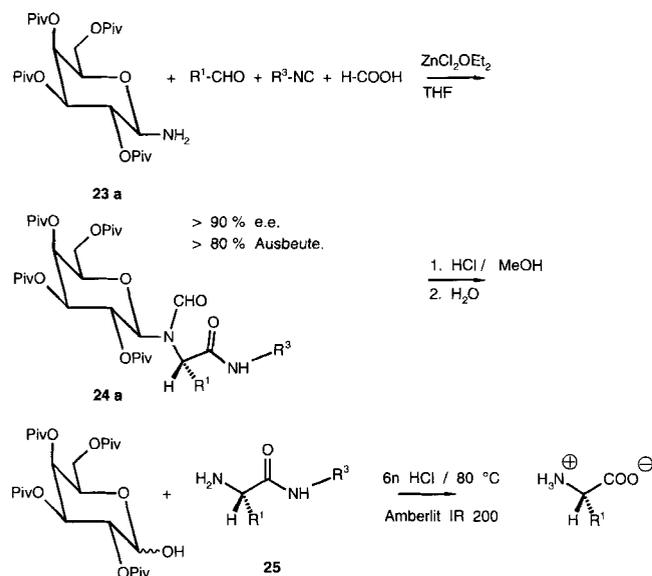


Schema 5: Darstellung diastereomerer α -Aminosäurederivate über chirale α -Ferrocenylalkylamine

Die Abspaltung des Ferrocenylalkylrests aus diesen Produkten stellt in Verbindung mit der Rückgewinnung des Templats zwar grundsätzlich einen geradezu optimalen Syntheseweg für Peptidderivate **15** dar. Da es bisher nicht gelang, chirale α -Ferrocenylalkylamine zu finden, die optimale Eigenschaften hinsichtlich Stereoselektivität, Ausbeuten und Rückgewinnung boten, wurden diese Methoden jedoch nicht weiter verfolgt [32–37].

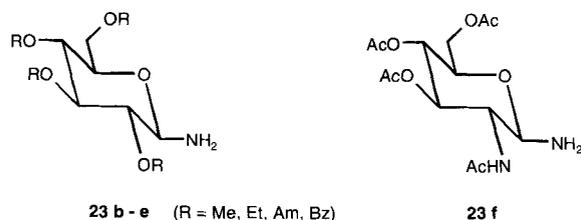
Kunz und Pfrengle führten 1988 Derivate von α -Amino-*O*-acyl-Kohlenhydraten **23** als Aminkomponente ein [38] und synthetisierten damit über U-4CR-Produkte **24** α -Aminosäurederivate **25**. Diese Verbindungen stellen einen neuen Typus chiraler Aminkomponenten dar. Das Templatverfahren, das in diesem Fall die stereoselektive Synthese beliebiger α -Aminosäurederivate ermöglicht (Schema 6), erhält durch den Einsatz von Kohlenhydratderivaten einen enormen Zuwachs an Möglichkeiten hinsichtlich Reaktionsbedingungen, Selektivität, chiraler Induktion, Eigenschaften der Primärprodukte, schonender Abspaltung und Rückgewinnung der Kohlenhydrattemplete. Die Verwendung von Zuckerderivaten als U-4CR-Komponenten eröffnet nicht nur den Zugang zum Strukturreichtum der Kohlenhydratchemie, sondern verknüpft diesen Bereich mit dem der Peptide und Pseudopeptide.

Die Glucosylamine **23b–e** wurden als Aminkomponente in die U-4CR eingesetzt. Die entstandenen Pro-



Scheme 6 Einsatz absplittbarer Kohlenhydrat-Templates in der U-4CR

dukte **24** lassen sich in die α -Aminosäurederivate **25** umwandeln [39].

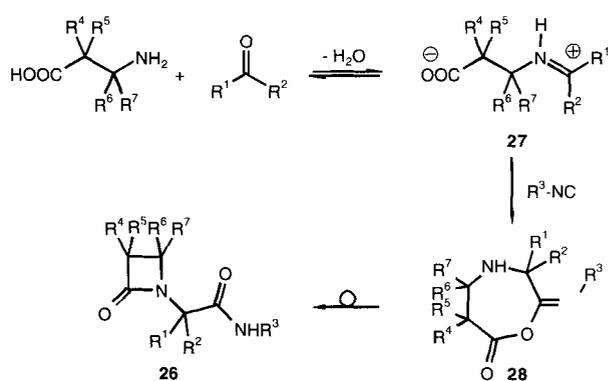


Ein weiterer Fortschritt konnte durch den Einsatz der Aminkomponente **23f** in der U-4CR erzielt werden, deren Produkte **24** schon mittels milder Säuren in die α -Aminosäurederivate **25** überführbar waren [40,41].

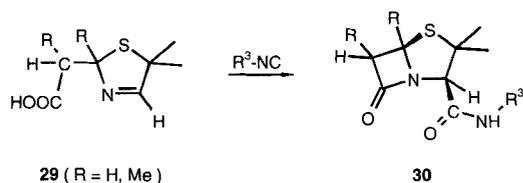
3.6.2 β -Lactame

Die seit 1961 berichteten Synthesen von β -Lactamderivaten **26** mittels U-4CR [9], 42, 43] bieten zu den üblichen Methoden zur Darstellung monocyclischer β -Lactame – Cyclisierung von β -Aminosäuren oder 2+2-Cycloadditionen [44] – eine gute Alternative. Besondere Vorteile liegen in der gesteigerten Variationsbreite der exocyclischen Seitenketten. Durch α -Addition des Zwitterions **27** an das Isocyanid bildet sich ein sieben-gliedriges Zwischenprodukt **28**, das sich zum β -Lactam **26** umlagert.

In der Folgezeit wurden stereochemisch einheitlich verlaufende Synthesen bicyclischer β -Lactame über U-4CR durchgeführt [45, 46]. Sjöberg berichtete 1970 über die Synthese eines Penicillinderivats, für die er sich



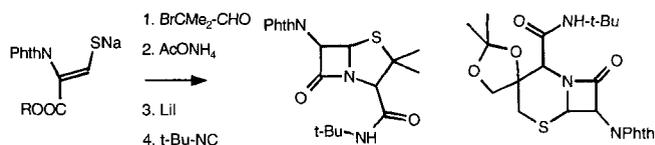
zweier MCRs bediente [47]: Verbindung **29** stellte er *via* Asingerreaktion (A-3CR) dar und setzte sie zur Darstellung von **30** in die U-4CR ein.

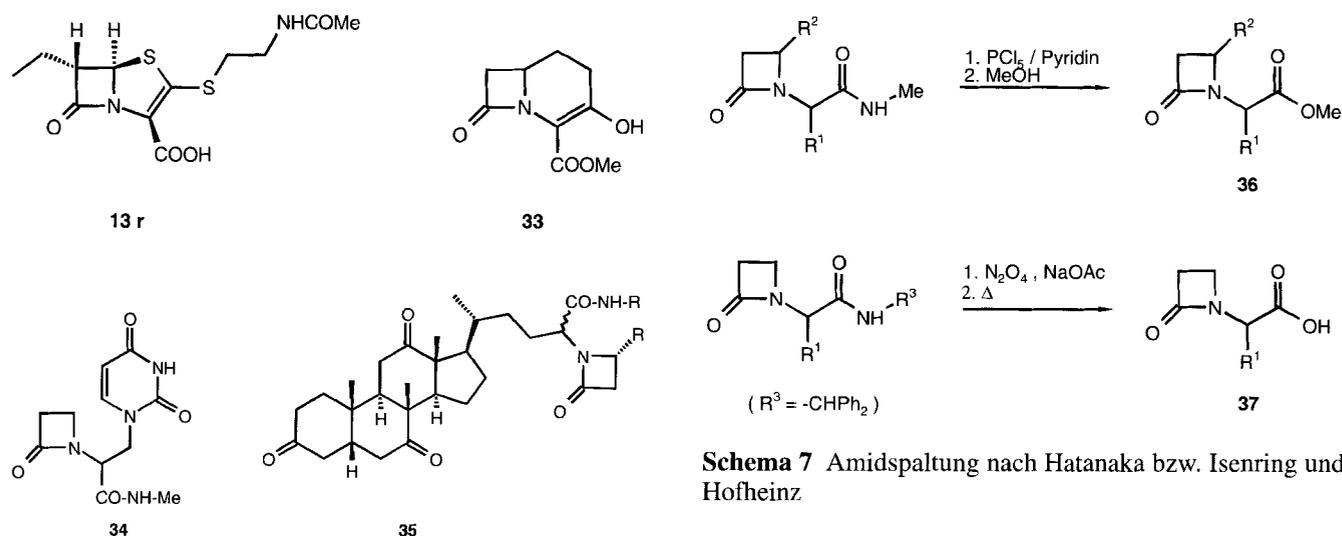


In den späten siebziger Jahren wurden effizientere Wege der Darstellung von Derivaten des Penicillins wie **31** [48] und Cephalosporinen wie **32** [49] entwickelt. Viele pharmazeutische Unternehmen erkannten die präparativen Vorteile der Synthese von β -Lactamantibiotika und analoger Stoffe mittels der U-4CR. Seither wurde auf diese Weise eine große Anzahl von β -Lactamderivaten dargestellt und untersucht [46].

Auch das Penem **13r** [50] sowie das Carbacephem **33** [51, 52] wurden *via* U-4CR erhalten.

So konnten auch neue Arten von β -Lactamderivaten, wie **34** und **35**, die mit Nucleosiden [53] oder Steroiden [54] verknüpft sind, zugänglich gemacht werden. Als Beispiel sei das β -Lactam-Steroid Pachystermin A **35a** aus der Pflanze *Pachysandra terminalis* angeführt [55].





Schema 7 Amidspaltung nach Hatanaka bzw. Isenring und Hofheinz

3.7 Umfunktionalisierung von U-4CR-Produkten

Es gibt vielgestaltige Möglichkeiten, um Derivate von Carboxylgruppen in freie Carbonsäuren umzuwandeln. Allerdings lassen sie sich auf viele terminal unsubstituierte Peptidderivate und insbesondere die freien β -Lactamcarbonsäuren nicht ohne weiteres anwenden.

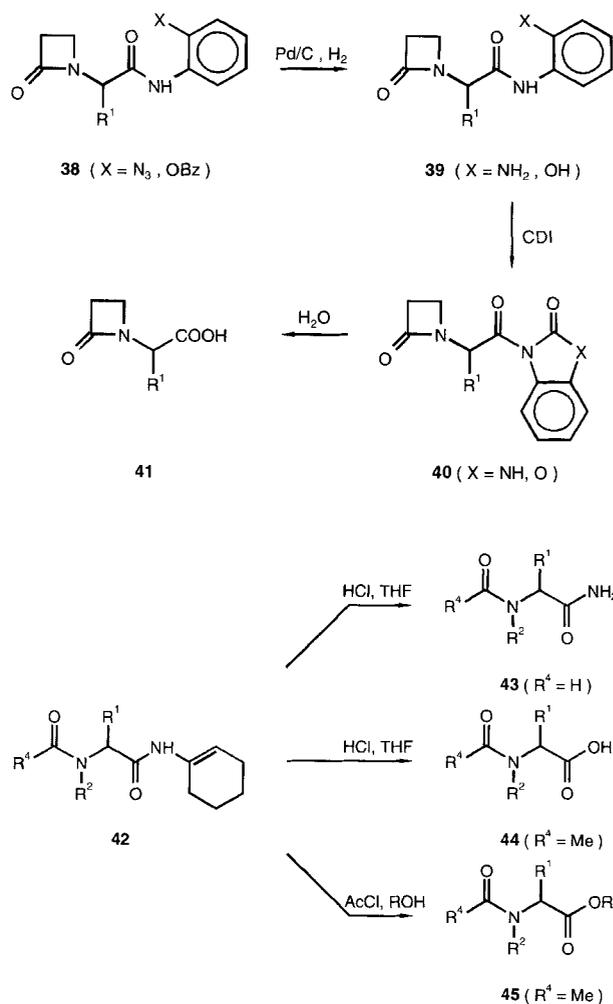
Die selektive Spaltung der exocyclischen Amidbindung von U-4CR- β -Lactamen wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen bearbeitet. Hatanaka untersuchte die Spaltung an einer Thienamicin-Vorstufe durch Umsetzung mit Phosphorpentachlorid und anschließender Alkoholyse zu **36** [56]. Diese sich insgesamt als problematisch erweisende Methode erbringt nur für das sterisch wenig anspruchsvolle *N*-Methylamid sowie bei der Methanolyse befriedigende Ergebnisse.

Die nitrosierende Spaltung einer Amidbindung in Gegenwart eines durch U-4CR dargestellten β -Lactamringes wurde erstmals erfolgreich von Isenring und Hofheinz zu **37** durchgeführt [57, 58]. Diese Reaktion ließ sich erfolgreich bei der Totalsynthese von Nocardicin A einsetzen.

Später variierte Hatanaka *et al.* diese Synthesestufe durch Nitrosierung eines *p*-Nitrophenylamid-Derivates [59].

Da die nitrosierende Spaltung nicht auf Penam- und Cepham-Derivate übertragen werden konnte, wurde von Geller und Ugi [43] ein neues Spaltungskonzept entwickelt. Dazu wurden diverse *ortho*-substituierte Derivate des Phenylisocyanids hergestellt, aus denen entsprechende β -Lactamderivate **38** durch U-4CRs dargestellt werden konnten. Diese Produkte lassen sich unter besonders schonenden Bedingungen *via* **39** und **40** in β -Lactamcarbonsäuren **41** umwandeln [46, 60].

Schon 1963 konnte unter Einsatz von 1-Cyclohexenylisocyanid und Ameisensäure das U-4CR-Produkt **42**



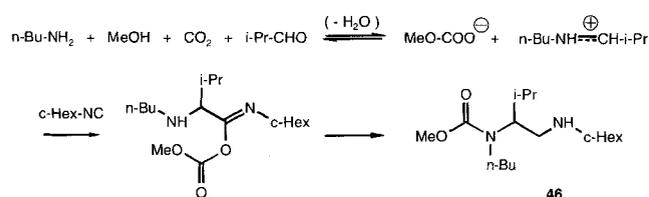
dargestellt werden [61]. Durch einfache, säurekatalysierte Spaltung mit Wasser läßt sich **42** in das entsprechende primäre Carbonsäureamid **43** überführen.

Keating und Armstrong modifizierten diesen Spaltungsweg, indem sie Essigsäure anstelle von Ameisensäure in der U-4CR einsetzten [62]. Es konnte gezeigt werden, daß sich diese U-4CR-Produkte leicht in die entsprechenden freien Carboxyl- bzw. Esterderivate **44** und **45** überführen lassen, allerdings nicht in allen Fällen (z.B. die β -Lactam-Derivate, wie Lindhorst und I. Ugi fanden).

4 MCRs mit mehr als vier Edukten

4.1 Die Ugi-Fünfkompnentenreaktion (U-5CR)

Die erste Umsetzung mit mehr als vier Komponenten war eine U-5CR, die als Erweiterung der U-4CR unter Ersatz der Säurekomponente durch Methanol und CO₂ betrachtet werden kann, und in der Produkte wie **46** entstehen [9k, 63, 64].

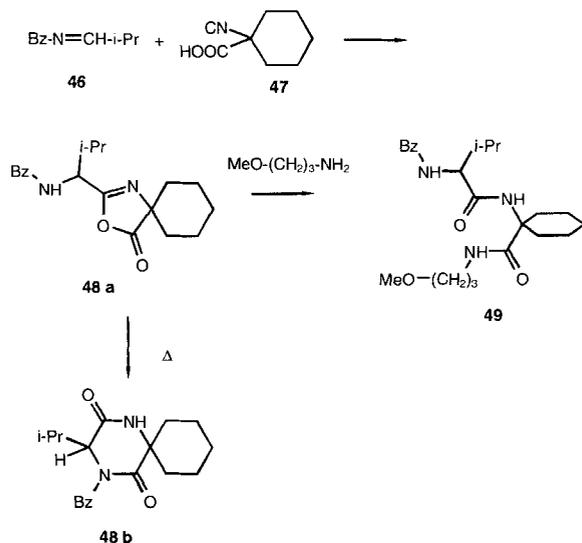


4.2 MCRs bifunktioneller Verbindungen

4.2.1 Heterocyclen via U-4CR

Enthält einer der Reaktionsteilnehmer der U-4CR zwei funktionelle Gruppen am gleichen C-Atom, entstehen fünf- oder sechsgliedrige cyclische Intermediate, die sich in Sekundärreaktionen mit weiteren Nucleophilen umsetzen.

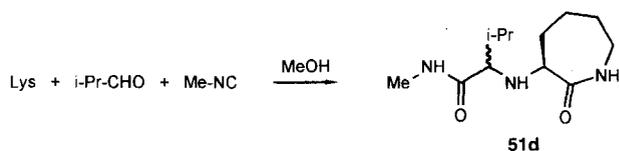
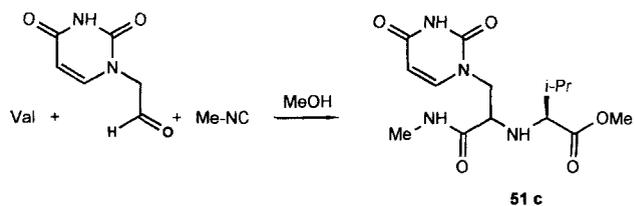
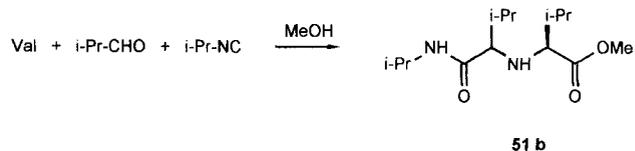
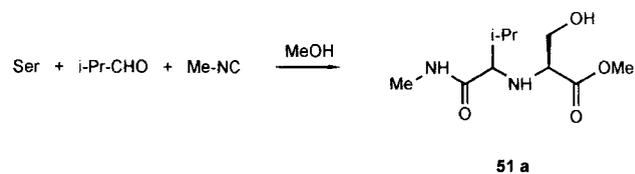
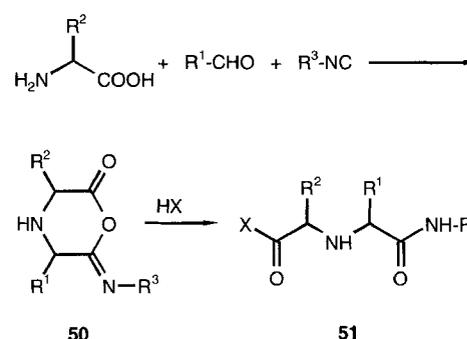
So vereinigen sich das Imin **46** und das α -Carboxylisocyanid **47** zum isolierbaren Zwischenprodukt



48a. Dieses kann mit einer weiteren Aminkomponente zum Produkt **49** reagieren oder durch Thermolyse zu **48b** umlagern. Eine Publikation aus jüngster Zeit zeigt die Vielfalt der Möglichkeiten dieser Art von Chemie auf [9h, 65].

4.2.2 Die Ugi-Fünzentren-Vierkomponentenreaktion

U-4CRs von β -Aminosäuren bilden β -Lactame, während aus α -Aminosäuren sechsgliedrige cyclische Zwischenprodukte **50** entstehen, die keine analogen α -Lactame liefern, sondern in Gegenwart niedriger Alkohole weiterreagieren und stereoselektiv Iminodicarbonylderivate **51** bilden [9g, 66]. Dieser Reaktionstypus ist als Fünzentren-Vierkomponentenreaktion (U-5Z-4CR) bekannt und liefert besonders hohe Ausbeuten bis hin zur quantitativen Umsetzung, wenn der Alkohol als Lösungsmittel fungiert.

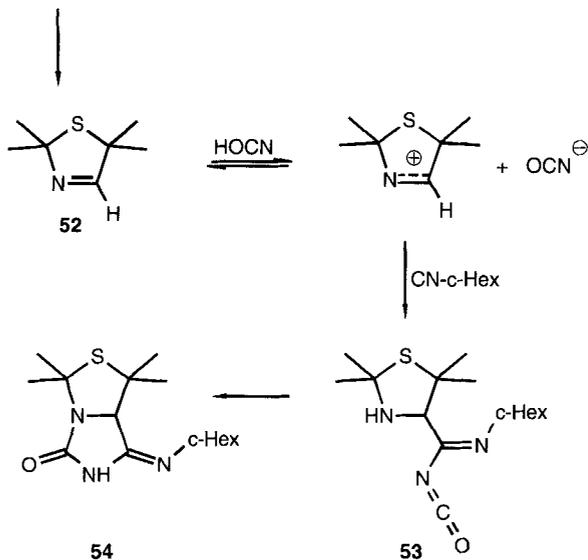
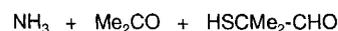


Beispielsweise entstehen so die Produkte **51a–c** stereoselektiv und in nahezu quantitativer Ausbeute. Aus L-Lysin bildet sich **51d** durch eine intramolekulare Sekundärreaktion.

4.3 Kombinationen von MCRs

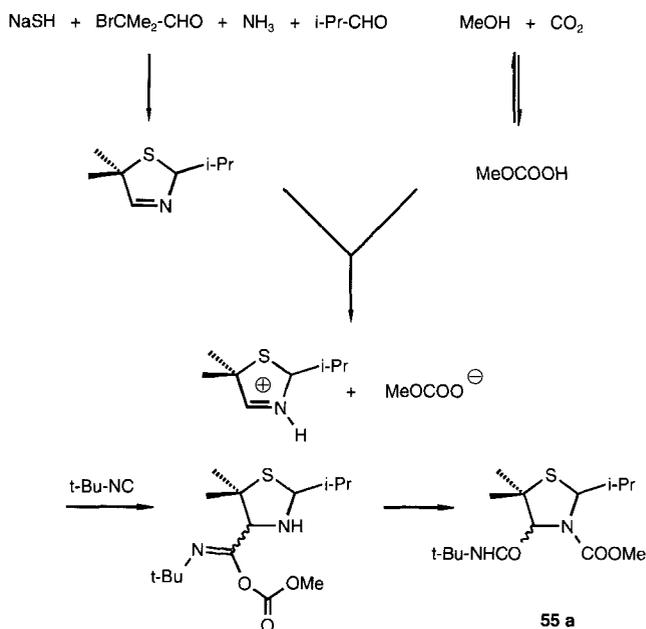
Seit 1964 wurden MCRs durchgeführt, deren jeweils erster Schritt einer Asinger-Reaktion (A-3CR) entsprach. Das gebildete Thiazolinderivat **52** reagiert nach Zugabe von Cyansäure und Isocyanid zum α -Addukt **53**, welches sich anschließend zu **54** umlagert [67]. Diese Edukte lassen sich im Eintopfverfahren in einer einzigen Stufe in **54** überführen. Dies entspricht ebenfalls einer U-5CR. Es ist sogar möglich, die Thiazolinderivate aus vier Edukten darzustellen [9f, 63]. Ihre Umsetzung mit zwei weiteren Komponenten führt zur 6CR.

Durch Kombination bekannter MCRs lassen sich also höhere MCRs mit mehr als fünf Edukten generieren. In den letzten Jahren wurden MCRs von sechs oder sieben Komponenten eingehend untersucht [18, 63]. Die 1993 von Dömling entwickelte 7CR basiert auf einer A-3CR mit anschließender U-4CR [68]. Beispielsweise läßt sich die Verbindung **55a** mittels einer solchen 7CR synthetisieren.

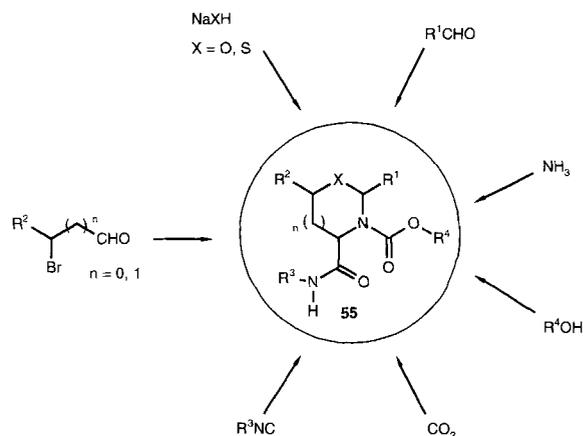


Schema 8 zeigt die Variationsmöglichkeiten der in die 7CR eingehenden Edukte [63]: an den Beispielen **55b–f** in Formeln 55b–g wird die Vielfalt der chemischen Strukturen mittels 7CR erzeugbarer Produkte verdeutlicht [68].

Neben der 7CR wurden auch andere Kombinationen von niedrigen MCRs untersucht. So entstehen die Produkte **56a–c** in Tandem-Reaktionen, die Vereinigung



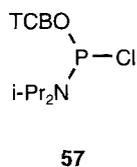
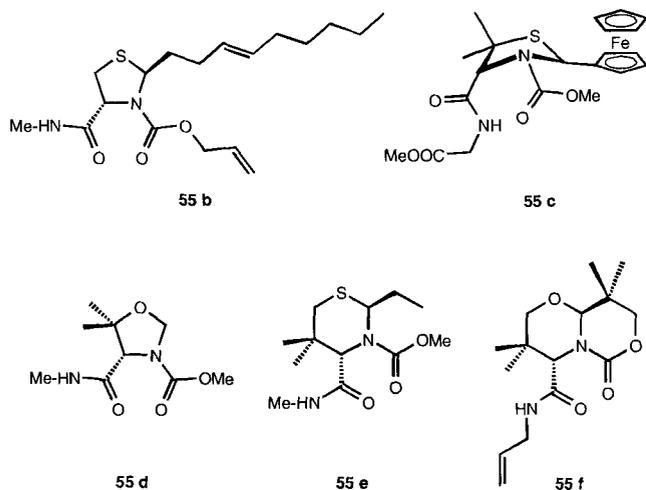
gen der Art U-4CR \cup P-3CR bzw. U-4CR \cup U-5CR entsprechen [69,70]. Eine oder auch mehrere Gruppierungen im Produkt einer ersten MCR gehen als Edukt in eine weitere MCR ein. So fungiert bei **56a** die Carboxylgruppe in der Seitenkette der Asparaginsäure als Säurekomponente für die P-3CR.



Schema 8 Variationsmöglichkeiten der 7CR-Edukte

5 MCRs, die auf irreversiblen Reaktionen multifunktionaler Edukte basieren

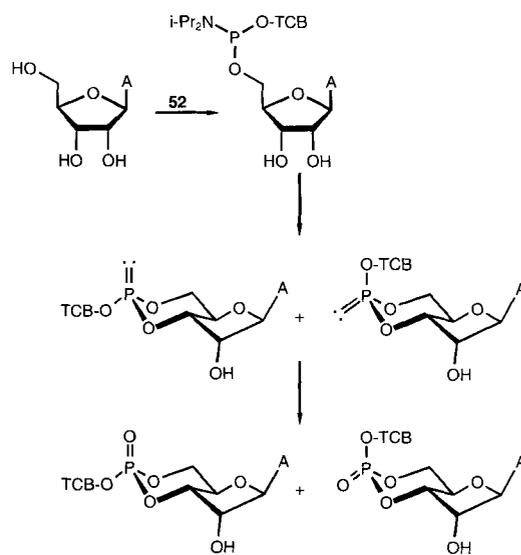
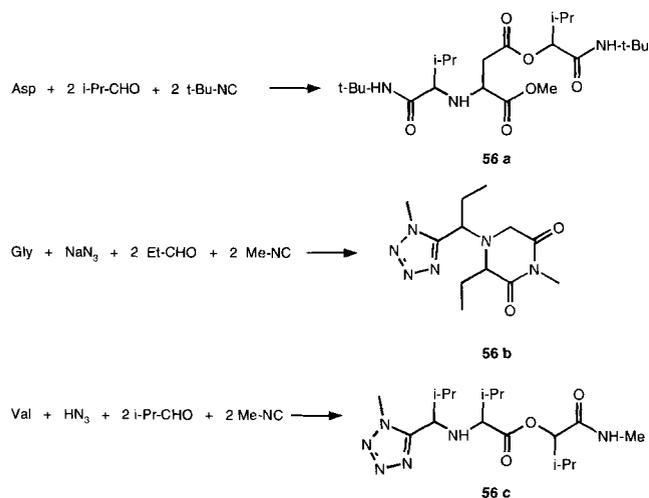
Es gibt nur wenige Sequenzen irreversibler Umsetzungen, deren Produkte in Eintopfverfahren aus drei oder vier Edukten erhalten werden können. Dies erfordert multifunktionelle Reagentien, die sich stufenweise mit



Die reagierenden Hydroxylfunktionen können dabei auch im selben Molekül enthalten sein, was durch die Synthese des *c*-AMP illustriert wird (Schema 9) [73].

Khorana [74], Ramirez [75], Westheimer [76] und deren Mitarbeiter erkannten frühzeitig, daß fünfgliedrige cyclische Phosphorverbindungen erheblich rascher reagieren als ähnliche offenkettige Reagentien. Dies führte zur Entwicklung einer Vielzahl derartiger Phosphorylierungsmittel [77].

verschiedenen anderen Reaktionsteilnehmern umsetzen lassen. Beispielsweise entsteht aus COCIF und *tert*-Butanol zunächst *t*-BuOCOF, welches anschließend mit Aminen zu BOC-Derivaten reagiert [71].



Schema 9 Synthese von *c*-AMP-Derivaten

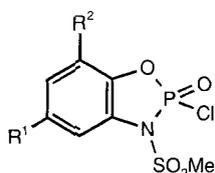
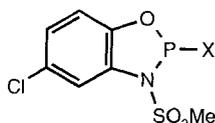
In der Chemie organischer Phosphorverbindungen sind vielerlei Reagentien des Typs PXYZ bzw. O=PXYZ bekannt, die nacheinander mit zwei oder drei die Hydroxyfunktion enthaltenden Edukten in die Produkte (O=P)(OR¹)(OR²)(OR³) überführbar sind. Im Falle der P(III)-Verbindungen läßt sich ein Oxidationsschritt anschließen, z. B. mit O-, S- oder Se-haltigen Oxidationsmitteln, so daß bis zu fünf Edukte zu einem Produkt reagieren.

Derartige P-Verbindungen wurden insbesondere für die Synthese phosphathaltiger Naturstoffe und deren Analoga entwickelt; als Beispiel sei die Phosphoramiditmethode zur DNA-Synthese [72] genannt.

Verbindungen wie **57** [73] lassen sich stufenweise mit verschiedenen Alkoholen in Produkte des Typs TCBO-P-(OR¹)(OR²) umwandeln.

Die systematische Suche nach besonders gut reagierenden Derivaten fünfgliedriger cyclischer Phosphorverbindungen wurde von Ugi und Mitarbeitern mittels des Computerprogramms IGOR (Interaktive Generierung Organischer Reaktionen) betrieben [78]. Sie generierten 278 Phosphorylierungsreagentien [79], von denen sechs Derivate als besonders aussichtsreich eingeschätzt und bezüglich ihrer Reaktionsweise präparativ weiter untersucht wurden [80].

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sowie die Erfahrungen anderer Gruppen [81] ließen *o*-Phenylethyl-Derivate von Phosphor- bzw. von Phosphorigsäure als besonders vielversprechende Phosphorylierungsreagentien erscheinen. Daher wurden 2,3-Dihydro-1,3,2-benzoxazaphosphole synthetisiert und eingehend untersucht [82, 83].

58 ($R^1, R^2 = H, Cl$)59 ($X = Cl, N-i-Pr_2, NMePh$)

Die Reagentien **58** und **59** reagieren quantitativ sukzessive mit zwei oder drei Nucleosidderivaten zum Phosphortriester. Im Falle der Verbindung **59** läßt sich das Produkt anschließend auf verschiedene Weise oxidieren, wodurch die Produktvielfalt noch einmal vergrößert wird. Diese Eintopfreaktionen entsprechen MCRs mit vier oder fünf Reagentien.

59 eignet sich ebenso zur Synthese von Polyphosphorverbindungen. Derartige Synthesen können MCRs mit einer noch sehr viel höheren Art von Reaktionsteilnehmern entsprechen.

Kürzlich konnte auch gezeigt werden, daß die Einsatzmöglichkeiten von **59** nicht auf die Nukleotidchemie beschränkt sind. So konnten in analogen Eintopfumsetzungen verschiedene Derivate des Lecithins dargestellt werden [84].

6 Bibliotheken der MCR Produkte

Furka erzeugte und untersuchte die ersten Peptidbibliotheken durch simultane vielstufige Festphasensynthesen von Peptidderivaten [4, 85]. Aus diesen Anfängen entstand ein stark bearbeitetes Forschungsgebiet vor allem für die Suche nach wirksamen Arzneimitteln. Als Medikamente sind Peptide, DNA- oder RNA-Fragmente aufgrund vielfältiger Nachteile wie geringer Bioverfügbarkeit durch schnellen Abbau mittels körpereigener Enzyme oder mangelnde orale Verfügbarkeit jedoch nur in den seltensten Fällen geeignet.

Seit einigen Jahren wird die kombinatorische Synthese kleiner organischer Moleküle als sehr erfolgsversprechende Methode in der Pharmaentwicklung geschätzt. Mit gesteigerter Screening-Kapazität durch Einführung der High-Troughput-Screening-Methoden stieg auch die Nachfrage nach neuen Substanzen [4, 85]. Mittels Kombinatorischer Chemie beseitigte man diesen Engpass. Für die Entwicklung einer neuen Leitstruktur müssen ca. 10.000 Verbindungen synthetisiert und gescreent werden. Während ein medizinischer Chemiker mit konventionellen Methoden bestenfalls 200–400 verschiedene Verbindungen jährlich darstellen konnte, ist es heute dank neuer Automatisierungsverfahren in der organischen Synthese und dem biologischen Screening möglich, monatlich viele tausende neuer Verbindungen zu entwickeln und zu testen [87]. Die Gesamtkosten bis zur Marktreife eines neuen Wirkstoffes beliefen sich

bei einer Entwicklungszeit von 10–15 Jahren bisher auf ca. 300.000.000 US-\$. Die neuen Techniken sind in der Lage, zeitlich wie finanziell das erste Viertel der Wirkstoffentwicklung günstig zu beeinflussen. So will z. B. Glaxo Wellcome, der weltweit umsatzstärkste Pharmakonzern, ab dem Jahre 2000 jährlich drei signifikant neue pharmazeutische Wirkstoffe auf den Markt bringen, während bislang höchstens ein neues Medikament erfolgreich eingeführt werden konnte [87].

Von den vielen Arten, Kombinatorische Chemie zu betreiben, ist die Herstellung von Bibliotheken kleiner organischer Moleküle eine der interessantesten. Kleine "drug like" organische Verbindungen sind oral applizierbar und werden nicht durch körpereigene Enzyme wie Proteasen oder Nucleasen verdaut. Die Chance, einen Hit zu finden, steigt mit der Größe und Diversität der Bibliothek.

Es gibt zwei grundsätzlich unterschiedliche Strategien, große Verbindungsbibliotheken zu generieren. Bei herkömmlichen Zwei-Komponenten-Reaktionen müssen Sequenzen von Reaktionen hintereinander ausgeführt werden, um zu einer genügend großen Bibliothek zu gelangen. Diese sequenziellen Synthesen zwingen zum Arbeiten an der festen Phase, damit Produkte genügend rein erhalten werden. Die Übertragung von Flüssigphasenreaktionen an die feste Phase ist dabei problembehaftet.

Im Gegensatz dazu erlauben MCRs den schnellen Aufbau sehr großer und diverser Bibliotheken [88]. Die Zahl der zu generierenden Produkte steigt exponentiell mit der Zahl der Eduktklassen an. MCRs ermöglichen im Eintopfverfahren bei geringem präparativen Aufwand gute Ausbeuten und Umsätze, so daß Kombinatorische Chemie mit MCRs sowohl für die feste Phase als auch – bei vergleichbarer Qualität – für die flüssige Phase geeignet ist. Bei Festphasenreaktionen geht durch Fixierung einer Komponente jedoch eine Dimension der Variabilität verloren.

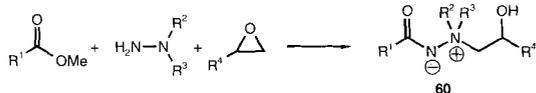
Von den hunderten in der Literatur beschriebenen MCRs sind die meisten Heterocyclensynthesen. In folgender Tabelle sind einige interessante Anwendungen von auf Isocyaniden und programmierter Phosphorchemie basierenden MCRs in der Kombinatorischen Chemie aufgeführt.

Eine gänzlich anders geartete MCR, die nicht auf Isocyaniden basiert, ist die Drei-Komponenten-Reaktion unsymmetrischer Hydrazine mit Carbonsäureestern und Epoxiden, die in häufig guten Ausbeuten hochsubstituierte Aminimide **60** liefert. Diese Reaktion wurde von der Firma ARQULE in die Kombinatorische Chemie eingeführt, die damit wirkungsvolle HIV-Protease-Inhibitoren erzeugen konnten [87].

Die Möglichkeiten der MCR-Chemie sind also bei weitem noch nicht erschöpft, und sie hat im Rahmen der Kombinatorischen Chemie eine Renaissance erlebt.

Tab. 1 MCR-Anwendungen in der Wirkstoffindung

potentielles Anwendungsgebiet	Firma/Arbeitsgruppe	Referenz
Xylocain/Analgetikum	AB Astra /Ugi	[9m]
Nocardicin-Antibiotika	Hoffmann La Roche/Hofheinz und Isenring	[57]
HIV-Protease-Inhibitor	Ugi <i>et al.</i>	[88]
PAF-Inhibitor	Ugi <i>et al.</i>	[66, 88]
Thrombin-Inhibitor	Hoffman La Roche/Weber <i>et al.</i>	[89]
Antivirale Wirkstoffe	Medivir/Ugi, Chattopadhyaya	[90]
Azinomycin-Antibiotika	Armstrong <i>et al.</i>	[91]
HeDTP: Haematopoetic Protein tyrosin Phosphatase Inhibitor	ONTOGEN	[92]
Metalloproteinase-Inhibitoren, Hydroxams-säurebibliotheken	Wittaker/British Biotech	[10]
HIV RNA Rev Response Element Inhibitor, Neomycin-Bibliothek	Sandoz/Wong <i>et al.</i>	[93]
Cancerostatika/Antivirale Wirkstoffe	MORPHOCHEM	[94]
Antineoplastische und Immunmodulierende Wirkstoffe	ONTOGEN	[95]
C-Glycosidpeptide für Zelloberflächenrezeptoren Inhibitoren für E-Selectin	Armstrong <i>et al.</i>	[96]
1,4-Benzodiazepin-2,5-dione	Armstrong	[97]
Phosphordiesterbibliotheken	Chattopadhyaya, Ugi <i>et al.</i>	[84]



Eine besonders effiziente Suche nach neuen Produkten mit erwünschten Eigenschaften haben Weber *et al.* durchgeführt [89].

7 Computer-Unterstützung für die Kombinatorische Multikomponentenchemie

Die Kombination zweier U-4CRs durch Einsatz von Dicarbonsäuren erlaubt die Erzeugung von theoretisch 10^{14} verschiedenen Produkten aus etwa 500 gängigen Edukten. Damit sind die virtuellen Produkträume in der Kombinatorischen Chemie auf der Basis von MCRs um Größenordnungen mächtiger als alle derzeit existierenden Strukturdatenbanken zusammen. Einer derartigen Vielzahl von chemischen Strukturen kann man nicht mit klassischen Datenbanksystemen bekommen. Man darf nicht mehr zu einzelnen Strukturen Aussagen machen oder ihnen Daten zuordnen, sondern vielmehr zu Molekülbibliotheken, also Mengen von Strukturen, die sich durch eine Auswahl von Edukten und Reaktionen definieren lassen. Statt einzelne Strukturen zu vergleichen, müssen Mengen verglichen werden, ohne daß die Elemente der Mengen zur Verfügung stehen. Ist man dennoch an einzelnen Strukturen interessiert, können diese nicht durch Auswahl aus dem Produktraum gewonnen werden, sondern nur durch explizite selektive Erzeugung. Für die hocheffiziente Erzeugung sind lineare Repräsentationen der chemischen Objekte "Edukt" und "Reaktion" nötig, wie sie durch *s*- bzw. *r*-Vektoren gegeben sind.

Der Planer von Molekülbibliotheken ist primär daran interessiert, neue Leitstrukturen zu finden oder Leitstrukturen zu optimieren. Dabei können unterschiedliche Kriterien eine Rolle spielen, z. B. die strukturelle Ähnlichkeit oder die Molmasse entstehender Produkte. Er wird sich für eine Menge von Reaktionen entscheiden, die er für sinnvoll hält, um dieses Ziel zu erreichen. Zeitgleich wird er eine Menge von Edukten festlegen, auf die sich diese Reaktionen anwenden lassen [98].

7.1 Syntheseplanung bei MCR

Kombinatorische Ansätze bieten die Möglichkeit, sehr viele verschiedene, aber einer gegebenen Spezifikation entsprechende Moleküle zu erzeugen. Um neue Leitstrukturen zu finden oder Leitstrukturen zu optimieren, ist es sinnvoll, möglichst große Molekülbibliotheken zu erzeugen, die einen hohen Anteil an Verbindungen aufweisen, die der Spezifikation entsprechen. Sekundär interessiert den Planer also, welche Auswahl von Edukten zu einer brauchbaren Bibliothek führt und wie hoch der Anteil der der Spezifikation entsprechenden Produkte ist. Darüber hinaus ist der Planer an organisatorischen Fragestellungen interessiert, etwa: Sind Teile der geplanten Molekülbibliothek bereits synthetisiert worden? Wie weit überschneidet sie sich mit bereits synthetisierten Molekülbibliotheken?

Unabhängig von der Art wie sie erzeugt werden, sind Molekülbibliotheken definiert durch die Reaktionen und die Edukte, auf die die Reaktionen angewandt werden. Die chemischen Reaktionen kombinieren die Edukte nach einem festen Schema. Bei einer MCR ergibt sich dieses Schema aus den (chemischen) Funktionalitäten der beteiligten Edukte. Alkohole reagieren mit Carbon-

säuren gemäß dem Reaktionstypus "Veresterung" zu Estern, Aminosäuren zu Peptid-Sequenzen, und Amine, Aldehyde, Carbonsäuren und Isocyanide reagieren gemäß der U-4CR.

7.2 Repräsentation von Objekten der Kombinatorischen Chemie

Formale Repräsentationen von chemischen Objekten sind Voraussetzung für jegliche Computerunterstützung. In der Kombinatorischen Chemie [4, 11, 12, 88, 89] steht die formale Repräsentation von Molekülbibliotheken und Reaktionen vor einer besonderen Herausforderung, denn bereits die U-4CR ermöglicht bei 20 Isocyaniden, 20 Aminen, 20 Carbonsäuren und 20 Aldehyden bereits $3,2 \times 10^8$ Produkte. Die U-7CR kann mit 100 Dicarbonsäuren statt 200 Monocarbonsäuren (bei gleicher Gesamtanzahl funktioneller Gruppen) sogar etwa 10^{14} Verbindungen bilden. Die Bibliotheken wachsen linear mit der Größe der einzelnen Klassen: Setzt man bei einer Klasse doppelt so viele Vertreter ein, wird auch die Produktbibliothek doppelt so groß. Die Bibliotheken wachsen aber exponentiell zur Anzahl der reagierenden Komponenten: Eine 3CR mit vier Vertretern je Klasse liefert $4^3 = 64$ Produkte, eine 4CR mit vier Vertretern je Klasse bereits $4^4 = 256$ Produkte. Gehören mehrere der zu demselben Produkt reagierenden Komponenten zu derselben Eduktklasse, wachsen die resultierenden Bibliotheken polynomial mit der Größe dieser Klassen an – die Ugi-7CR-Bibliotheken z. B. quadratisch [12].

Diese Produkte in ausreichendem Ausmaß zu generieren oder verfügbar zu halten, ist aus Gründen der Speicher- und Lagerkapazitäten natürlich nicht möglich, ebensowenig die visuelle Auswahl der gewünschten virtuellen Produkte. Vielmehr benötigt man Hilfsmittel, um die charakteristische Information über die Bibliothek zu ermitteln (Größe, kleinste/durchschnittliche/größte Molmasse, Diversität, etc.) oder um charakteristische Produkte selektiv zu bestimmen.

Ein solches Hilfsmittel können Leitstrukturen sein, die man für eine Clusteranalyse benutzt, oder Produkte, über die bestimmte (Filter-) Eigenschaften definiert werden. Auch soll festgestellt werden können, ob und inwieweit sich verschiedene Molekülbibliotheken überschneiden. Die im Laufe mehrerer Synthesen anfallende Datenmenge muß unredundant verfügbar gehalten werden. Etliche Algorithmen, die auf Datenbanken zugreifen, müssen für die Kombinatorische Chemie Bestandteil der Datenbank werden. Nicht nur Filtermechanismen, sondern insbesondere die geordnete Suche kann nur dann effizient und effektiv ablaufen, wenn die Datenbank algorithmisches Wissen enthält. Die strukturierte Formalisierung der benötigten Information schafft die Möglichkeit, automatisierbare Vorgänge maschinenunterstützt ablaufen zu lassen.

Formale Repräsentationen, die den Anforderungen der Kombinatorischen Chemie genügen, sind die *s*-Vektoren für Molekülensembles und die *r*-Vektoren für chemische Reaktionen zwischen diesen Molekülensembles [99]. Sie bilden zusammen mit der auf ihnen definierten Algebra eine geeignete Struktur mit darauf operierenden Algorithmen, die sich durch extrem niedrige Komplexität und hohe Expressivität auszeichnen. Hohe Expressivität heißt hier: Die Repräsentation ist für flexible Molekülensembles, chemische Reaktionen und auch die Dynamik chemischer Systeme gleichermaßen geeignet. Auch Aromaten, Mehrzentrenbindungen oder Umlagerungsreaktionen sind adäquat repräsentierbar. Die Algebra der *s*- und *r*-Vektoren gestattet eine lineare Repräsentation der chemischen Objekte und verbindet auf mathematische Weise das Konzept der Permutationsisomerie [100, 101] mit der Algebra der *be*- und *r*-Matrizen [102–104].

7.3 Eine Datenstruktur für die Kombinatorische Chemie

Welches sind die Anforderungen an eine Datenstruktur für die Kombinatorische Chemie? Information liegt in den Edukten und in der chemischen Reaktion. Sie dient der Herleitung von Aussagen über bestimmte Eigenschaften der Produkte. Die Größe der Bibliotheken virtueller Moleküle verbietet das Speichern *aller* Produktstrukturen. Analog verhält es sich mit dem Ausmaß an Zeit, die für das Erstellen sämtlicher Produktstrukturen notwendig wäre. Ein Großteil der Algorithmen muß also ohne eine Einzelbetrachtung der Produktstrukturen auskommen. Über dies hinaus muß für die Algorithmen eine Datenstruktur zur Verfügung stehen, die folgenden Anforderungen genügt:

- Repräsentation von Molekülensembles ohne Verlust von Information über deren Struktur,
- Repräsentation von chemischen Reaktionen ohne Verlust von stereochemischer Information,
- Repräsentation von Molekülbibliotheken, ohne daß die Strukturen explizit erzeugt werden.

Diese Anforderungen erfüllen die *s*- und *r*-Vektoren [99, 104]. Ensembles von Molekülen (EM) werden durch *s*-Vektoren, Reaktionen zwischen den Molekülen durch *r*-Vektoren repräsentiert. *s*-Vektoren entsprechen graphentheoretisch betrachtet Adjazenzlisten, wobei die Knoten des Graphen mit Atom-Anschlußpositionen (bedingt z. B. durch Bindungselektronen) statt Atomen besetzt sind und die Färbung der Kanten einer beliebigen durch den Synthesechemiker festgelegten Kategorisierung der Bindung entspricht. Gruppentheoretisch unterscheiden sich *s*-Vektoren von Adjazenzlisten darin, daß die adjazenten Positionen (z. B. zwei wechselwirkende Elektronen) in Form von Permutationen funktional verknüpft werden. Daraus resultiert eine grup-

pentheoretische Struktur, die sog. Automorphismengruppe, die durch Faktorisierung außerdem hierarchisiert wird. Die r -Vektoren entsprechen Graphtransformationen unter Erhalt der stereochemischen Information. Sie erzeugen durch Permutation der Anschlußpositionen neue Bindungsverhältnisse und somit, angewandt auf einen s -Vektor, einen neuen s -Vektor. Die Gleichung $E + R = B$, die in der Algebra der be - und r -Matrizen [104] die Anwendung einer Reaktion R auf ein Eduktensemble E modelliert, wird durch $R \circ E = B$ ersetzt, wobei die Verknüpfung \circ der Hintereinanderausführung von Permutationen entspricht. Durch die topologische Unterscheidung der Anschlußpositionen der Atome wird der Stereochemie Rechnung getragen [105].

7.4 Algorithmen

Am Beispiel der U-4CR ist in [98] gezeigt, wie man von graphischen Darstellungen von Molekülen und Reaktionen unter Verlust von stereochemischer Information zu einer konstitutionellen Beschreibung durch be - und r -Matrizen bzw. ohne Informationsverlust zu einer deutlich prägnanteren, linearen Repräsentation durch s - und r -Vektoren gelangt. Sämtliche für die Lösung von Problemen notwendigen Daten lassen sich durch sie repräsentieren und strukturieren. Darauf aufbauende Algorithmen erlauben die Lösung von Problemen mit ausreichender Effizienz, insbesondere

- die Kombination von Eduktensembles und Reaktionen zu Produkträumen und
- die selektive Generierung des Produktraumes.

Für die selektive Erzeugung von Teilbibliotheken benötigt man leistungsfähige Filter. Die Anforderungen an die zu erzeugenden Strukturen betreffen sehr verschiedene Aspekte. Die Filter müssen an den Edukten erkennen können, ob die entsprechenden Produkte die Anforderungen erfüllen. Idealerweise wirken die Filter daher nicht auf die Produkte, sondern auf die Edukte. Dies geschieht z. B. bei der Erzeugung von Strukturen einer festgelegten Molmasse, indem nur jene Edukte kombiniert werden, die dieses Kriterium erfüllen. Die Summe der Molmasse m des *backbones* und der Molmassen m_a, m_b, m_c, m_d der vier Eduktreste muß sich zwischen einem Minimalwert min und einem Maximalwert max befinden: $min \leq m + m_a + m_b + m_c + m_d \leq max$. Variabel sind lediglich die Reste. Durch die Ungleichung läßt sich mit geringem Aufwand eine Teilmenge von Edukten bestimmen, die zu Molekülen der gewünschten Molmasse führt. Auch hier gilt: Die zeitaufwendige Berechnung der Molmasse erfolgt nur einmal für jeden Edukt-Rest.

Andere Filter beziehen sich auf das Vorhandensein oder den Abstand bestimmter funktioneller Gruppen. Dieser Abstand läßt sich an der Position innerhalb des Restes und des *backbones*, an dem sich die funktionel-

le Gruppe befindet, errechnen, und ist daher wiederum nur einmal pro Edukt zu ermitteln.

Bezüglich der Diversität läßt sich ebenfalls ein Filter finden, der auf den Edukten statt auf den Produkten operiert: Je ähnlicher die verwendeten Edukte sind, um so ähnlicher sind auch die Produkte. Zudem besitzen Produkte auch eine um so größere gemeinsame Substruktur, je größer die Zahl der gemeinsamen Bausteine, sprich: Edukte, ist. Aufgrund solcher Kriterien lassen sich ausgehend von einer (Leit-) Struktur die zu dieser Struktur ähnlichsten Strukturen konstruieren. Abhängig vom Ähnlichkeitskriterium, das festlegt, bis zu welchem Grad an Verschiedenheit Moleküle als ähnlich gelten sollen, werden Strukturen gruppiert.

Durch die Kombination derartiger Filter erreicht man eine effiziente Auswahl gewünschter Strukturen. So ist beispielsweise der Vergleich von Molekülbibliotheken über die Betrachtung der Eduktensembles bzw. deren Schnittmenge effizienter durchführbar, als Schnitte der Bibliotheken zu bilden [98].

8 Fazit der Vergangenheit und Aspekte der Zukunft der Multikomponentenreaktionen

Die Grundlage der Chemie höherer MCRs und ihrer Bibliotheken wurde schon vor mehr als drei Jahrzehnten geschaffen, blieb jedoch sehr lange von wenig allgemeinem Interesse. In den letzten Jahren wurde diese Art der organischen Synthese jedoch zu einem intensiv erforschten Bereich.

Die Gebiete der MCR- und Isocyanidchemie wurden zuvor nicht immer aufmerksam beobachtet, aber es gab immerhin kurze Perioden aktiven Interesses an dieser Art von Chemie. Die Einführung und Bearbeitung der Passerini-Reaktion zu Beginn des 20. Jahrhunderts war ein Beispiel dafür. Dies war die erste Vereinigung einer MCR und der Chemie der Isocyanide.

Das Jahrhundert der etwas verträumten Ära der Isocyanidchemie endete 1959, als die U-4CR eingeführt wurde. Damals entstand ein Reaktionstypus, dessen Variationsbreite die der ganzen damaligen Chemie übertraf. In den letzten drei Jahrzehnten wurde auf dieser Basis ein ganzes System von Isocyanid-MCRs aufgebaut. Sämtliche Reaktionen vereinigen präparative Eleganz mit hoher Variabilität der Edukte und Produkte.

Das gesteigerte Interesse der chemisch-pharmazeutischen Industrie an biologisch aktiven, kleinen organischen Molekülen lenkte ihren Blick auf diese isocyanidgestützten MCRs. Das schon 1961 von Ugi anhand der U-4CR postulierte Prinzip der Kombinatorischen Chemie [8] wurde jetzt aufgegriffen, um möglichst schnell und effizient MCR-Molekülbibliotheken mit hoher Variationsbreite, bevorzugt an fester Phase, herzustellen. Die ersten auf MCR basierenden flüssigen

Molekülbibliotheken wurden 1994 von Armstrong sowie von Gruber *et al.*[88] in Bitterfeld, weitere 1995 von Dömling und Gruber [12, 18, 64] im Auftrag von Ugi in La Jolla, CA. vorgestellt.

Die Entwicklung moderner Screeningverfahren und die daraus resultierende gesteigerte Nachfrage nach Testsubstanzen forcierten das industrielle Interesse an MCR-Molekülbibliotheken. Die fortschreitende Automatisierung bei der Suche und Optimierung von Leitstrukturen in der Kombinatorischen Chemie stellt an den verwendeten Reaktionstypus hohe Anforderungen. Die Ugi-MCRs werden ihnen in hohem Maße gerecht. Planung und Anwendung kombinatorischer Synthesen führen zu Datenmengen, die mit bekannten Methoden der Informatik nicht mehr zu bewältigen sind. Deshalb wurden neue formale Ansätze entwickelt, die es erlauben, die entstehenden Daten in der Kombinatorischen Chemie strukturierter zu analysieren und zu archivieren.

Die schnelle Entwicklung auf dem Sektor der kombinatorischen Synthese zeigt das hohe Interesse an dieser neuen Form der Chemie. Um das daraus erwachsene Potential weiter ausschöpfen zu können, wird auf den Gebieten der Automatisierung, Miniaturisierung und formalen Planung von kombinatorischen MCR-Synthesen intensiv geforscht. Aufgabe des Chemikers wird es in Zukunft sein, neue MCRs zu generieren, bekannte MCRs zu verknüpfen und sie in Bezug auf die Anforderungen der Kombinatorischen Chemie zu optimieren [106].

Wichtige Teile dieses Übersichtsartikels beruhen auf Beiträgen meiner ehemaligen und aktuellen Kollegen und Mitarbeiter, wobei ich Prof. J. Chattopadhyaya, Dr. habil. L. Weber, Dr. A. Dömling, Dr. B. Gruber, Dr. B. Werner, Dr. W. Hörl und Dr. R. Raditschnig sowie den Dipl. Chemikern M. Almetter, H. Bock, B. Ebert, C. Hanusch-Kompa, M. Heilingbrunner, O. Kern, T. Lindhorst und T. Schmid herzlich danke, da diese Mitarbeiter besonders wichtige Beiträge geliefert haben. Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danke ich für deren finanzielle Unterstützung.

Literatur

- [1] J. March, *Advanced Organic Chemistry*, J. Wiley & Sons, New York 1985
- [2] G. H. Posner, *Chem. Rev.* **86** (1986) 831; J. P. Michael, G. Pattenden, *Angew. Chem.* **105** (1993) 1; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **32** (1993) 1
- [3] L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem.* **105** (1993) 137; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **32** (1993) 131; L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **96** (1996) 115
- [4] F. Balkenhohl, C. von dem Bussche-Hünnefeld, A. Lansky, C. Zechel, *Angew. Chem.* **108** (1996) 2436; a) 2449; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **35** (1996) 2289; a) 2299
- [5] H. M. Geysen, R. H. Meloen, S. J. Barteling, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **81** (1984) 3998; B. Blankemeyer-Menge, R. Frank, *Tetrahedron Lett.* **29** (1988) 5871
- [6] L. A. Thompson, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **96** (1996) 555; J. A. Ellman, *Acc. Chem. Res.* **29** (1996) 132
- [7] E. M. Gordon, M. A. Gallop, D. V. Patel, *Acc. Chem. Res.* **29** (1996) 144; B. Ruhland, H. Bhandari, E. M. Gordon, M. A. Gallop, *J. Am. Chem. Soc.* **118** (1996) 253
- [8] I. Ugi, C. Steinbrückner, *Chem. Ber.* **94** (1961) 734
- [9] I. Ugi, in: "Isonitrile Chemistry": a) 1; b) 9; c) 133; d) 145; e) 149; f) 152; g) 158; h) 159; i) 161; j) 185; k) 186; l) 201 Academic Press, Vol. 20, New York 1971
- [10] A. Whittaker (British Biotech), Vortrag anlässlich der GdCH-Tagung Combinatorial Chemistry – New Developments in Drug Discovery, Schliersee, 16.–18.10. 1996
- [11] I. Ugi, *Proc. Estonian Acad. Sci. Chem.* **44/4** (1995) 237
- [12] I. Ugi, M. Goebel, B. Gruber, M. Heilingbrunner, C. Heiß, W. Hörl, O. Kern, M. Starnecker, A. Dömling, *Res. Chem. Intermed.* **22** (1996) 625
- [13] H. Hellmann, G. Opitz, "α-Aminoalkylierung", Verlag Chemie, Weinheim 1960
- [14] A. Strecker, *Ann. Chem.* **75** (1850) 27
- [15] H. Bergs, *Ger. Pat.* (1929), 566094; *Chem. Abstr.* **27** (1933) 1001; T. Bucherer, W. Steiner, *J. Prakt. Chem.* **140** (1934) 291; H. T. Bucherer, *J. Prakt. Chem.* **141** (1934) 5
- [16] C. Mannich, I. Krösche, *Arch. Pharm.* **250** (1912) 647
- [17] A. Hantzsch, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **23** (1890) 1474; P. Bignelli, *Gazz. Chim. Ital.* **23** (1893) 360
- [18] I. Ugi, A. Dömling, W. Hörl, *Endeavour* **18(3)** (1994) 115; I. Ugi, A. Dömling, W. Hörl, *GIT Fachzeitschrift für das Laboratorium* **38** (1994) 430; I. Ugi, A. Dömling, M. Goebel, W. Hörl, K. Kehagia, S. Lehnhoff, M. Starnecker, *Kemisk Tidskrift*, **4** (1995) 50
- [19] W. Lieke, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **112** (1859) 316
- [20] A. W. Hofmann, *C. R. Acad. Sci.* **65** (1867) 484; A. Gautier, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **142** (1867) 289
- [21] E. Oliveri-Mandala, E. B. Alagna, *Gazz. Chim. Ital.* **40 II** (1910) 441
- [22] M. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.* **51 II** (1921) 126; *ibid.* **51** (1921) 181; *ibid.* **56** (1926) 826; M. Passerini, G. Ragni, *ibid.* **61** (1931) 964
- [23] I. Ugi, S. Lohberger, R. Karl, The Passerini and Ugi Reactions, in: *Comprehensive Organic Chemistry: Selectivity for Synthesis Efficiency.* – Vol. 2, pp. 1083–1109, B. M. Trost, C. H. Heathcock (Herausg.), Pergamon, Oxford 1991
- [24] R. Bossino, S. Macaccini, R. Pepino, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 1229
- [25] I. Ugi, R. Meyr, *Angew. Chem.* **70** (1958) 702; R. Obrecht, R. Herrmann, I. Ugi, *Synthesis* **1985**, 400
- [26] I. Ugi, U. Fetzer, U. Eholzer, H. Knupfer, K. Offermann, *Angew. Chem.* **77** (1965) 492; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **4** (1965) 452
- [27] G. Skorna, I. Ugi, *Angew. Chem.* **89** (1977) 67; An-

- gew. Chem. Int. Ed. Engl. **16** (1977) 259
- [28] H. Eckert, B. Forster, *Angew. Chem.* **99** (1987) 922; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **26** (1987) 1221
- [29] I. U. Nef, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **270** (1892) 267; *ibid.* **309** (1899) 126
- [30] I. Ugi, *Angew. Chem.* **74** (1962) 9; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1** (1962) 8
- [31] I. Ugi, K. Offermann, H. Herlinger, D. Marquarding, *Liebigs Ann. Chem.* **709** (1967) 1
- [32] I. Ugi, D. Marquarding, R. Urban, *Chemistry and Biochemistry of Amino Acids, Peptides and Proteins*, Bd. 6, pp. 245 (B. Weinstein Herausg.) Marcel. Dekker, New York 1982
- [33] I. Ugi, G. Kaufhold, *Liebigs Ann. Chem.* **407** (1967) 11
- [34] I. Ugi, *Rec. Chem. Prog.* **30** (1969) 289
- [35] J. K. Lindsay, G. R. Hauser, *J. Org. Chem.* **22** (1957) 355
- [36] I. Ugi, B. Gruber, N. Stein, A. Demharter, *J. Chem. Inf. and Comp. Sci.* **30** (1990) 485
- [37] A. Demharter, I. Ugi, *J. Prakt. Chem.* **335** (1993) 244
- [38] H. Kunz, W. Pfrenge, *J. Am. Chem. Soc.* **110** (1988) 651
- [39] M. Goebel, I. Ugi, *Synthesis* **12** (1991) 1095
- [40] S. Lehnhoff, Dissertation, Technische Universität München 1994
- [41] S. Lehnhoff, M. Goebel, R. M. Karl, R. Klösel, I. Ugi, *Angew. Chem.* **107** (1995) 1208; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **34** (1995) 1104
- [42] I. Ugi, C. Steinbrückner, *Chem. Ber.* **94** (1961) 2802
- [43] I. Ugi, J. Geller, *Chem. Scripta* **22** (1983) 85
- [44] J. C. Sheehan, E. Corey, *J. Org. React.* **9** (1957) 388
- [45] I. Ugi, *Angew. Chem.* **94** (1982) 826; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **21** (1982) 810
- [46] I. Ugi, H. Eckert, in: "Natural Product Chemistry" 113 Herausg.: A. ur Rahman, Bd. 12, Elsevier, Science Publ. 1000AE Amsterdam 1992
- [47] K. Sjöberg, Doctoral and Habil. Thesis, Technical University of Stockholm 1970
- [48] A. Schutz, I. Ugi, H. Kabbe, *J. Chem. Res. (S)* **1979**, 157; (M) **1979**, 2064
- [49] A. Schutz, I. Ugi, Z. *Naturforsch.* **34b** (1979) 1303
- [50] M. Hatanaka, H. Nitta, Y. Yamamoto, T. Ishimaru, *Tetrahedron Lett.* **22** (1981) 3883; M. Hatanaka, H. Nitta, T. Ishimaru, *ibid.* **25** (1984) 2387
- [51] G. Neyer, J. Achatz, B. Danzer, I. Ugi, *Heterocycles* **30** (1990) 863
- [52] G. Neyer, I. Ugi, *Synthesis* **9** (1991) 743
- [53] A. Dömling, M. Starnecker, I. Ugi, *Angew. Chem.* **107** (1995) 2465; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **34** (1995) 2238
- [54] A. Dömling, K. Kehagia, I. Ugi, *Tetrahedron* **51** (1995) 9519
- [55] T. Kikuchi, S. S. Uyeo, *Chem. Pharm. Bull.* **15** (1967) 549
- [56] M. Hatanaka, Y. Yamamoto, H. Nitta, T. Ishimaru, *Tetrahedron Lett.* **22** (1981) 3883
- [57] H. P. Isenring, W. Hofheinz, *Synthesis* **1981**, 385
- [58] T. Kehagia, I. Ugi, *Tetrahedron* **51/35** (1995) 9523
- [59] M. Hatanaka, H. Nitta, T. Ishimaru, *Tetrahedron Lett.* **25** (1984) 2387
- [60] I. Ugi, R. Obrecht, S. Torr , *Heterocycles* **21** (1984) 271
- [61] I. Ugi, F. K. Rosendahl, *Liebigs Ann. Chem.* **666** (1963) 65
- [62] T. A. Keating, R. W. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.* **117** (1995) 7842
- [63] A. D mling, I. Ugi, *Angew. Chem.* **105** (1993) 634; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **32** (1993) 563
- [64] I. Ugi *Estonian Chemical Society* **75** (1994) 36
- [65] R. Bossio, S. Marcaccini, P. Paoli, R. Pepino, *Synthesis* **1994**, 672
- [66] A. Demharter, W. Hörl, E. Herdtweck, I. Ugi, *Angew. Chem.* **108** (1996) 185; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **35** (1996) 173
- [67] I. Ugi, K. Offermann, *Chem. Ber.* **97** (1964) 2276
- [68] A. Dömling, Dissertation, Technische Universität München 1994
- [69] W. Hörl, Dissertation, Technische Universität München 1996
- [70] I. Ugi, A. Demharter, W. Hörl, T. Schmid, *Tetrahedron* **52** (1996) 11657
- [71] E. Schnabel, H. Herzog, P. Hoffmann, E. Klauke, I. Ugi, *Angew. Chem.* **80** (1968) 396; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **7** (1968) 380
- [72] M. D. Matteucci, M. H. Caruthers, *J. Am. Chem. Soc.* **103** (1981) 3185; S. L. Beaucage, M. H. Caruthers, *Tetrahedron Lett.* **22** (1981) 1859; M. H. Caruthers, *Science* **230** (1985) 281
- [73] M. Strasser, I. Ugi, *Acta Chem. Scand.* **47** (1993) 125
- [74] G. M. Tener, H. G. Khorana, *J. Am. Chem. Soc.* **77** (1955) 5349; *Angew. Chem.* **81** (1969) 1027
- [75] F. Ramirez, O. P. Madan, N. B. Desai, S. Meyerson, E. M. Bavas, *J. Am. Chem. Soc.* **87** (1963) 2681
- [76] P. C. Haake, H. G. Westheimer, *J. Am. Chem. Soc.* **83** (1961) 1102
- [77] P. Lemmen, W. Richter, B. Werner, R. Karl, R. Stumpf, I. Ugi, *Synthesis* **1993**, 1
- [78] J. Bauer, I. Ugi, *J. Chem. Res. (S)* **298** (1982) 3101 u. 3201
- [79] J. Bauer, R. Herges, E. Fontain, I. Ugi, *Chimia* **39** (1985) 43
- [80] I. Ugi, N. Bachmeier, R. Herrmann, P. Jacob, R. Karl, M. Klein, B. Landgraf, P. Lemmen, W. Richter, U. Verf rth, *Phosphorus Sulfur & Silicon* **51/52** (1990) 57
- [81] T. A. Khwaja, C. B. Reese, *J. Am. Chem. Soc.* **87** (1963) 2681
- [82] S. H nisch, W. Richter, I. Ugi, *J. Chattopadhyaya, Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 269
- [83] N. Puri, S. H nisch, C. Sund, I. Ugi, *J. Chattopadhyaya, Tetrahedron* **51** (1995) 2991
- [84] J. Chattopadhyaya, A. Dömling, K. Lorenz, W. Richter, I. Ugi, B. Werner, *Nucleosides & Nucleotides* **96/30**, im Druck
- [85] A. Furka, F. Sebesty n, M. Asgedom, G. Dibo, *Int. J. Peptide Protein Res.* **37** (1991) 487; J. S. Fr chtel, G. Jung, *Angew. Chem.* **108** (1996) 19; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **35** (1996) 17
- [86] J. Drews, *Nature Biotechnology* **14** (1996) 1516
- [87] J. R. Broach, J. Thorner, *Nature, Supplement zu* **384**

- (1996) 14; J. C. Hogan Jr., *Nature*, Supplement zu **384** (1996) 17
- [88] I. Ugi, A. Dömling, B. Gruber, M. Heilingbrunner, C. Heiß, W. Hörl: „Formale Unterstützung bei Multikomponentenreaktionen – Automatisierung der Synthesechemie“ in: R. Moll (Herausg.), *Software-Development in Chemistry 9*, Proceedings of the 9th GDCh-Workshop „Computer in Chemistry“, Bitterfeld 1994, Gesellschaft Deutscher Chemiker, Frankfurt (1995) 113
- [89] L. Weber, S. Waltbaum, C. Broger, K. Gubernator, *Angew. Chem.* **107** (1995) 2452; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **34** (1995) 2280; O. Lacke, L. Weber, *Chimia* **50** (1996) 445
- [90] U. Nillroth, L. Vrang, G. Ahlsny, Y. Besidsky, J. Chatopadhaya, I. Ugi, U. H. Danielson, *Antiviral Chemistry & Chemotherapy* **6** (1995) 50
- [91] R. W. Armstrong, A. P. Combs, P. A. Tempest, S. D. Brown, T. A. Keating, *Acc. Chem. Res.* **29** (1996) 123
- [92] C. Xiaodong, A. Lio, C. Ohashi, A. M. M. Mjalli, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **5** (1995) 2953
- [93] W. K. C. Park, H. Jaksche, W. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **118** (1996) 10150
- [94] A. Dömling, W. Richter, I. Ugi, *Nucleosides & Nucleotides*, im Druck
- [95] K. M. Short, A. M. M. Mjalli, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 7489
- [96] D. P. Sutherlin, R. Hughes, R. W. Armstrong, *J. Org. Chem.* **61** (1996) 8350
- [97] T. A. Keating, R. W. Armstrong, *J. Org. Chem.* **61** (1996) 8935
- [98] B. Gruber, M. Almstetter, M. Heilingbrunner in: B. Koppenhoefer (Herausg.), „Chemie & Informatik – Terra incognita oder Das Land der unbegrenzten Möglichkeiten?“, Shaker-Verlag, in Druck
- [99] B. Gruber, Dissertation, Technische Universität München 1992
- [100] I. Ugi, D. Marquarding, H. Klusacek, G. Gokel, P. Gillespie, *Angew. Chem.* **82** (1970) 741; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **9** (1970) 703
- [101] I. Ugi, J. Dugundji, R. Kopp, D. Marquarding: „Perspectives in Theoretical Stereochemistry“, *Lecture Notes in Chemistry* **36**, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo 1984
- [102] J. Dugundji, I. Ugi, *Top. Curr. Chem.* **39** (1973) 19
- [103] A. Dietz, B. Gruber, I. Ugi, *match* **31** (1994) 37
- [104] I. Ugi, J. Bauer, C. Blomberger, J. Brandt, A. Dietz, E. Fontain, B. Gruber, A. v. Scholley-Pfab, A. Senff, N. Stein, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **34** (1994) 3
- [105] R. E. Merrifield, H. Simmons, *Topological Methods in Chemistry*, J. Wiley & Sons, New York 1989
- [106] Seit Einreichung des Übersichtsartikels sind weitere interessante Veröffentlichungen über Isocyanid gestützte MCRs und deren Anwendung in der Kombinatorischen Chemie erschienen. Dabei handelt es sich um neue Varianten der Ugi-Reaktion, um MCRs mit Folgreaktionen, um Induktion *via* Isocyanid in Passerini- und Ugi-Reaktion, um „Neuentdeckungen“ bekannter Varianten der Ugi-Reaktion und Reviews: K. Rossen, J. Sager, L. M. DiMichele, *Tetrahedron Lett.*, **38** (1997) 3183; D. Obrecht, C. Abrecht, A. Grieder, J. M. Villalgorido, *Helv. Chim. Acta*, **80** (1997) 65; H. Bock, I. Ugi, *J. prakt. Chem.*, **339** (1997) 385; K. M. Short, B. W. Ching, A. M. M. Mjalli, *Tetrahedron* **53** (1997) 6653; K. M. Short, A. M. M. Mjalli, *Tetrahedron Lett.*, **38** (1997) 359; A. Nefzi, J. M. Ostresh, R. A. Houghten, *Chem. Rev.*, **97** (1997) 447. Eine vor knapp 30 Jahren beschriebene Ugi-Reaktion mit ω -Ketosäuren: H. Gross, J. Gloede, I. Keitel, D. Kunath, *J. prakt. Chem.*, **37** (1968) 192

Korrespondenzanschrift:

Prof. Dr. I. Ugi
Institut für Organische Chemie und Biochemie
Technische Universität München
Lichtenbergstr. 4
D-85747 Garching