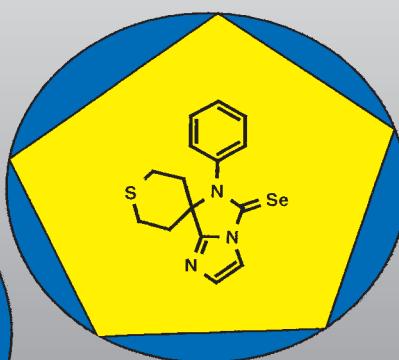
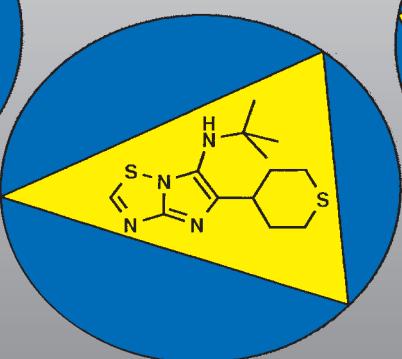
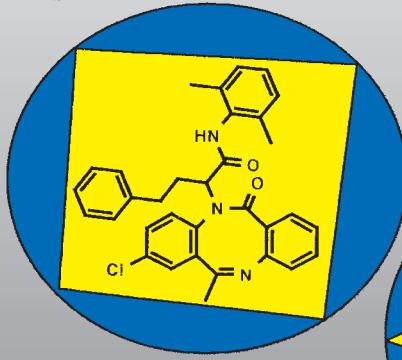
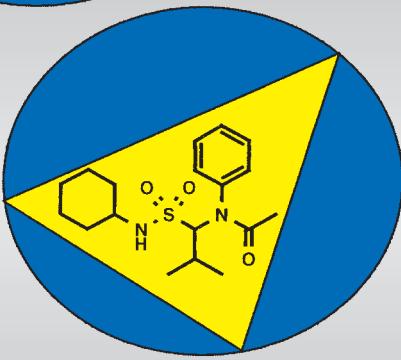
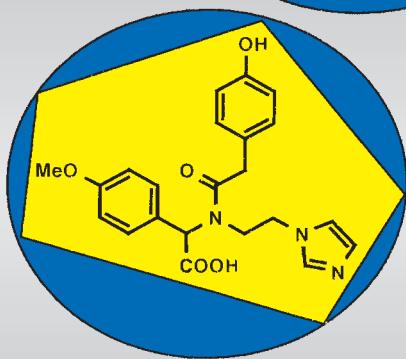
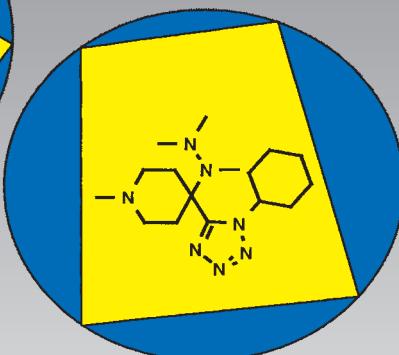
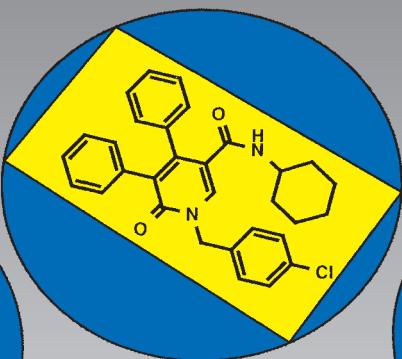
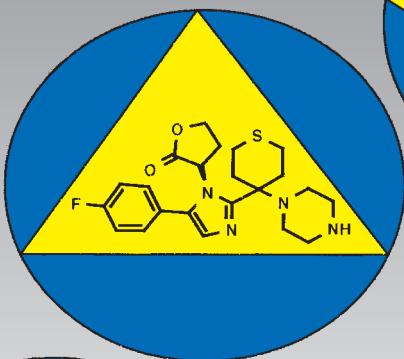


# MCR



# Multikomponentenreaktionen mit Isocyaniden

Alexander Dömling\* und Ivar Ugi

Multikomponentenreaktionen (MCRs) unterscheiden sich in mehreren Aspekten grundlegend von Zweikomponentenreaktionen. Unter den MCRs haben sich solche mit Isocyaniden in der pharmazeutischen Industrie zu populären organisch-chemischen Reaktionen zur Herstellung von Substanzbibliotheken aus niedermolekularen wirkstoffartigen Verbindungen entwickelt. Mit einem kleinen Set von Aus-

gangsverbindungen können in kurzer Zeit sehr große Bibliotheken aufgebaut und für Fragestellungen in der Wirkstoff-Forschung verwendet werden. Aufgrund der intensiven Forschung der letzten Jahre sind viele neue Strukturtypen zugänglich geworden. Vermehrt werden MCRs auch in der Totalsynthese von Naturstoffen eingesetzt. MCRs und insbesondere MCRs mit Isocyaniden bieten viele

Möglichkeiten, zu neuen Reaktionen und Grundgerüsten zu gelangen. Dies setzt jedoch voraus, dass der Chemiker die „Sprache“ der MCRs lernt, wozu dieser Übersichtsartikel anregen soll.

**Stichwörter:** Isocyanide • Kombinatorische Chemie • Mehrkomponentenreaktionen • Synthesemethoden

## 1. Einleitung

Organisch-chemische Synthesen haben einen hohen Grad an Kunstfertigkeit erlangt. Kaum ein komplizierter Naturstoff entzieht sich einer vielstufigen Totalsynthese. Dabei werden die Zielmoleküle oft mehr divergent als konvergent, also sequentiell, entsprechend ihrer Komplexität in vielen Schritten synthetisiert. Der Fortschritt in der Totalsynthese von Naturstoffen der vergangenen Jahrzehnte lässt sich beim Vergleich der Strychninsynthese von Woodward mit neueren Synthesen erkennen.<sup>[1]</sup> Er beruht z.T. auf der Optimierung von Syntheseoperationen und Reaktionen. Metallorganische Varianten klassischer Reaktionen sind häufig diastereo-, enantio-, regio- und/oder chemoselektiver und liefern die Produkte oft in besseren Ausbeuten. Verbesserte analytische sowie Trennmethoden tragen zu effizienteren Syntheseschritten bei. Während Woodward für seine 28-stufige Strychninsynthese  $6 \times 10^{-5}\%$  Gesamtausbeute erhielt, konnten die Gruppen von Magnus, Overman, Kuehn und Rawal diese komplexe Verbindung in weniger Syntheseschritten und in  $10^3$ - bis  $10^4$ -mal höherer Gesamtausbeute herstellen.

[\*] Dr. A. Dömling  
Morphochem AG  
Gmünderstraße 37–37a, 81379 München (Deutschland)  
Fax: (+49) 89-78005-555  
E-mail: alexander.dömling@morphochem.de  
Prof. Dr. I. Ugi  
Institut für Organische Chemie und Biochemie  
Technische Universität München  
85747 Garching (Deutschland)

Die „ideale Synthese“ (Abbildung 1) soll das gewünschte Produkt in möglichst wenigen Schritten, in guter Gesamtausbeute und unter Verwendung von umweltverträglichen Reagenzien liefern.<sup>[2]</sup> Die zu optimierenden Synthesevariablen



Abbildung 1. Die ideale chemische Synthese (verändert nach Wender et al.).<sup>[2]</sup> Obwohl sich quasi kein noch so komplexer Naturstoff mehr der chemischen Totalsynthese entzieht, ist die organische Synthese weit von der eleganten, effektiven und resourcensparenden Biosynthese entfernt.

sind Zeit, Kosten, Gesamtausbeute, Einfachheit der Durchführung, Sicherheit und Umweltverträglichkeit. Bei mehrstufigen Synthesen steigt der zeitliche und präparative Aufwand in erster Näherung proportional mit der Zahl der Stufen. Er spiegelt sich in vielfältigen Operationen zur Isolierung und Reinigung wider, wie Kristallisation, Extraktion, Destillation oder Chromatographie.

Neben dem mehrstufigem, sequentiellen Aufbau eines Zielmoleküls kann in vielen Fällen das erwünschte Produkt

auch in Eintopfreaktionen von drei oder mehr Ausgangsverbindungen erhalten werden, den Multikomponentenreaktionen (MCRs). Dabei reagieren die Ausgangsverbindungen nicht simultan in einem Schritt, sondern in einer Folge von Elementarschritten entsprechend einem Programm. Besonders günstig sind Reaktionen mit einem irreversiblen Schritt, der das Produkt aus einem vorgelagerten Gleichgewicht auf die Produktseite zieht. Im Unterschied zu Zweikomponentenreaktionen sind MCRs besonders variabel. Aus nur wenigen Ausgangsverbindungen können sehr viele Produkte hergestellt werden. Viele gängige MCRs greifen dabei auf leicht zugängliche, archetypische funktionelle Gruppen zurück, die in großer Vielfalt erhältlich sind, d.h., eine MCR ist ressourcensparend. Da MCRs als Eintopfreaktionen in praxi einstufig sind, sind sie einfacher durchzuführen als mehrstufige Synthesen. Die MCRs kommen damit der Vorstellung der „idealen Synthese“ schon sehr nahe. Wenn ein Produkt über eine MCR hergestellt werden kann, bietet diese Verfahrensweise viele Vorteile.

Eine große und wichtige Klasse von MCRs sind die Multikomponentenreaktionen der Isocyanide (IMCR). Die Chemie der Isocyanide begann 1838. Abgesehen von kurzen Perioden besonderer Aktivität hat die Chemie der Isocyanide über ein Jahrhundert einen Dornrösenschlaf gehalten (Abbildung 2).

Innerhalb der letzten 150 Jahre ist die klassische MCR-Chemie entwickelt worden, die zusammenfassend in dem Buch „ $\alpha$ -Aminoalkylierung“ von Hellmann und Opitz 1960 beschrieben wurde.<sup>[3]</sup> Viele dieser klassischen MCRs sind Namensreaktionen, unter ihnen bekannte Klassiker wie die Mannich-Reaktion (eine Dreikomponentenreaktion, M-3CR) oder deren intramolekulare Variante, die Pictet-Spengler-Reaktion (eine Zweikomponentenreaktion, PS-2CR).

Kurz nachdem die Ugi-Vierkomponentenreaktion (U-4CR; Januar 1959) entdeckt wurde, fand man, dass sich Xylocain **4** – damals wie heute ein bedeutendes Lokalanästhetikum – in nur einem Schritt in guter Ausbeute aus 2,6-Dimethylphenylisocyanid **1**, Formaldehyd **2** und Diethylamin **3** synthetisieren lässt (Schema 1). Das sofort angemeldete Patent<sup>[4]</sup> wechselte den Besitzer zur Firma A.B. Astra. Ivar Ugi war zu dieser Zeit Berater bei der schwedischen Firma. Er empfahl den dortigen Synthesechemikern und Forschungsleitern, basierend auf der hachvariablen sowie einfach und im Eintopfverfahren durchzuführenden Vierkomponentenreaktion, ganze Kollektionen<sup>[5]</sup> von verschiedenartigsten  $\alpha$ -Aminoamiden herzustellen und auf ihre anästhetische Wirkung zu untersuchen. Basierend auf dem Xylocain-Grundgerüst wurden später über ein Dutzend Lokalanästhetika von verschiedenen Pharmafirmen entwickelt und auf den Markt gebracht.

*Alexander Dömling, geboren 1964, studierte Biologie und Chemie an der Technischen Universität München und fertigte unter der Anleitung von Prof. Ivar Ugi 1994 seine Doktorarbeit im Fach Chemie an. Als Humboldt-Stipendiat verbrachte er ein Jahr am Scripps Research Institute in der Arbeitsgruppe von Barry Sharpless. Danach begann er mit seiner Habilitation an der TU München. 1996 gründete er mit Wolfgang Richter die Firma Morphochem AG. Im gleichen Jahr wurde ihm der Friedrich-Weygand-Preis des Max-Bergmann-Kreises verliehen. Seine Forschungsinteressen sind die Entdeckung neuer Multikomponentenreaktion und deren Anwendung in Totalsynthesen von Naturstoffen, im Idealfall in einem Schritt (Eintopsynthesen). Weitere Interessen liegen in „anderen Arten von Leben“ und künstlichen Enzymen.*

*Ivar Ugi, geboren 1930 in Estland, studierte von 1949 bis 1952 Chemie an der Universität Tübingen. 1954 promovierte er an der Universität München. Die Habilitation mit dem Thema „Aryl-Pentazole und Isocyanide“ folgte 1959. Von 1962 bis 1968 arbeitete er in den Zentralen Forschungslaboratorien der Bayer AG in Leverkusen, wo er die letzten drei Jahre Vorsitzender der Kommission für Grundlagenforschung und Direktor der Forschung war. 1964 erhielt er den Forschungspreis der Akademie der Wissenschaften in Göttingen. Von 1968 bis 1971 war er Professor am Chemischen Institut der University of South California, Los Angeles (USA), und danach bis 1999 ordentlicher Professor auf dem Lehrstuhl I (Hans-Fischer-Lehrstuhl) für Organische Chemie der Technischen Universität München in Garching. Er ist Mitglied der schwedischen königlichen Gesellschaft der Wissenschaften in Uppsala (seit 1987), der Estnischen Akademie der Wissenschaften (seit 1991) und der US Academy of Science in New York (seit 1994). 1988 erhielt er den Challenge Future-Prize der Philip Morris Foundation, 1992 die Emil-Fischer-Medaille der Gesellschaft Deutscher Chemiker für seine Entdeckung der Vierkomponentenkondensation und die Entwicklung mathematischer Modelle der logischen Strukturen der Chemie, 1995 die erstmals verliehene Ugi-Dugundji-Medaille in Anerkennung seiner Leistungen bei der Anwendung von Mathematik und Informatik in der Chemie und der daraus erhaltenen Erkenntnisse und 1999 die Max-Bergmann-Medaille.*



A. Dömling

I. Ugi

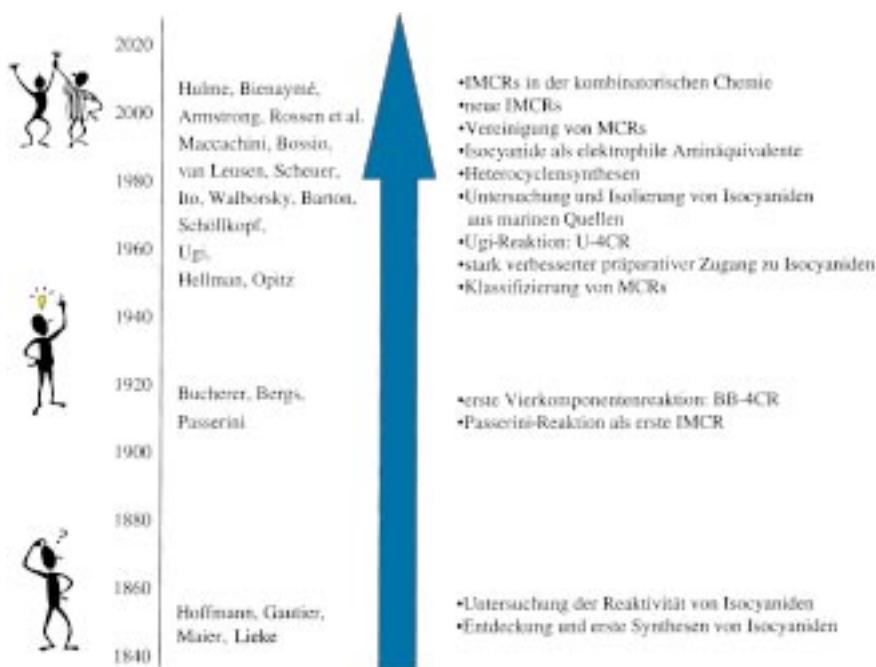
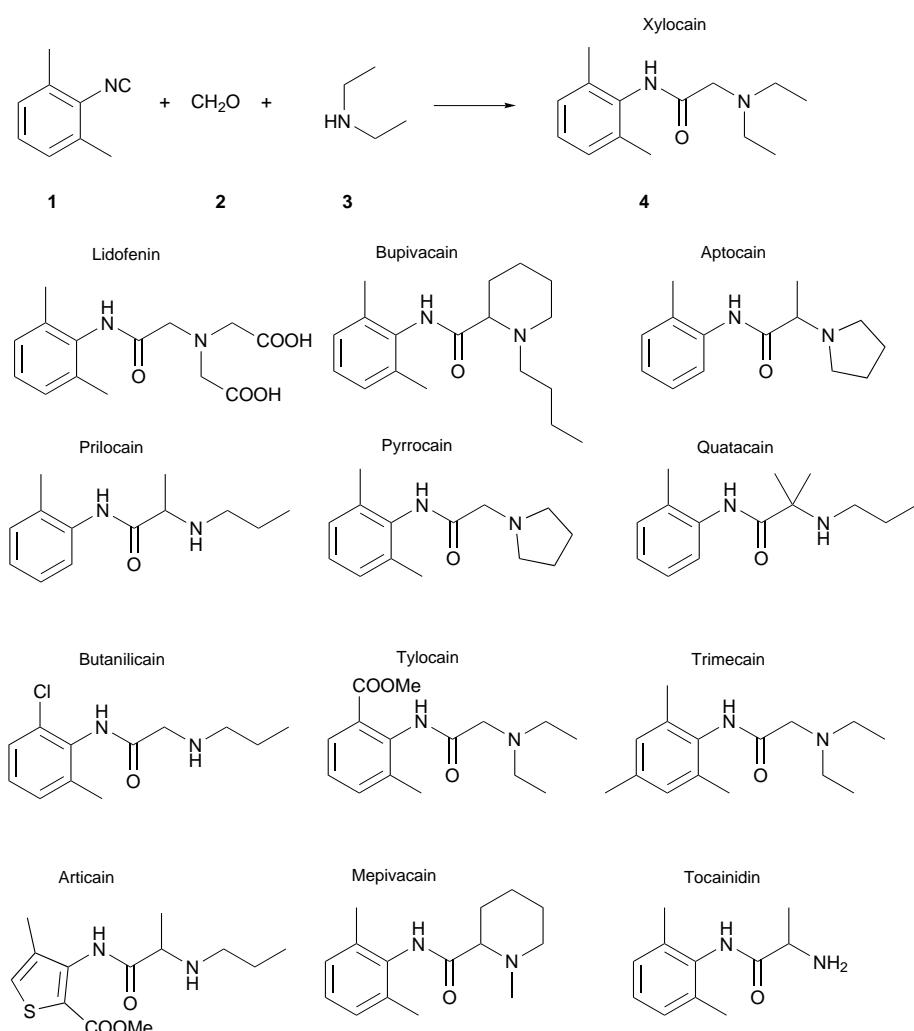


Abbildung 2. Die Geschichte der MCRs mit Isocyaniden und die der Isocyanide sind parallel und in drei großen Wellen abgelaufen. Die erste Welle war die konstituierende, während der die Isocyanide entdeckt sowie deren Struktur und Identität erkannt wurden, einige Eigenschaften erforscht wurden und ein begrenzter präparativer Zugang gefunden wurde. In der Folgezeit wurde nur vereinzelt auf dem Gebiet geforscht und nur wenige Publikationen wurden veröffentlicht, bis der Italiener Passerini die nach ihm benannte erste IMCR entdeckte und über viele Jahre hinweg untersuchte (die zweite Welle). Wiederum war es jahrzehntelang still, bis schließlich ein allgemeiner und guter Zugang zur Klasse der Isocyanide geschaffen wurde. Während dieser bisher größten, dritten Welle, die ihren Höhepunkt bis heute vielleicht noch gar nicht erreicht hat, wurden die Ugi-Reaktion und viele neue IMCRs, viele bioaktive Naturstoffe, neue Heterocyclensynthesen mit Isocyaniden und andere wichtige Anwendungen von Isocyaniden in der Synthese beschrieben. Schließlich wurden die immensen Vorteile von IMCRs für die Wirkstoff-Forschung erkannt (die Figuren am Rande der Abbildung wurden ClipArt von Microsoft entnommen).



Schema 1. Eintopsynthese von Xylocain 4 und eine Auswahl kommerzieller Analoga basierend auf der  $\alpha$ -Aminoamidgrundstruktur.

Im letzten Jahrzehnt hat in der pharmazeutischen Industrie ein Umdenken stattgefunden, das zu einer Renaissance der MCRs geführt hat. Für diesen Paradigmenwechsel in der Pharmaforschung sind die Gebiete der Kombinatorischen Chemie, des High-Throughput-Screening und der Genom- und Proteomanalyse charakteristisch.<sup>[6]</sup> Während noch vor einigen Jahren die Substanzproduktivität des Medizinalchemikers relativ gering war, können heute mit Methoden der Automatisierung tausende Substanzen pro Tag hergestellt und charakterisiert werden.

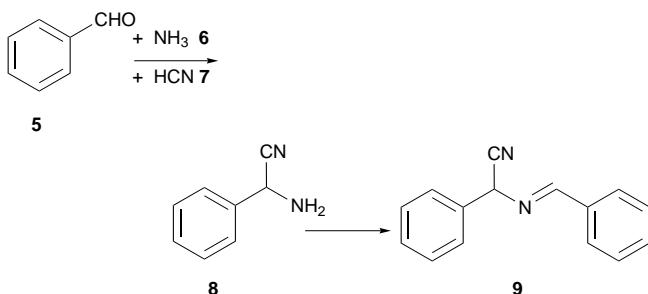
Zwar wurde die Eignung der MCRs zum Aufbau großer Substanzbibliotheken bereits 1961 publiziert,<sup>[7]</sup> doch waren diese Reaktionen in den folgenden Jahrzehnten kaum von Interesse. Insbesondere wegen ihrer Effizienz, leichten Automatisierbarkeit und der ungeheuren Zahl von möglichen Produkten sind sie in den Mittelpunkt heutiger Bestrebungen, neue Wirkstoffe in kürzeren Zeiträumen zu finden, gerückt. Große Anstrengungen wurden und werden unternommen, um neue MCRs zu finden und zu entwickeln.<sup>[8]</sup> Durch das in Abschnitt 6 beschriebene Vereini-

gungskonzept konnten und werden in Zukunft neue Reaktionen von noch mehr Komponenten beschrieben werden.

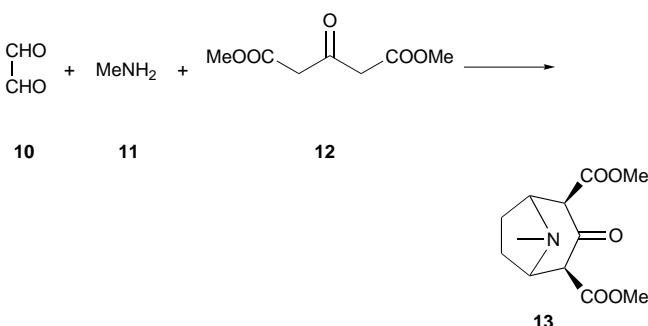
Im Folgenden werden kurz die Geschichte und die historische Entwicklung der MCRs in den letzten eineinhalb Jahrhunderten dargestellt. Die Übersicht berücksichtigt insbesondere neue Aspekte und Anwendungen der MCRs der Isocyanide,<sup>[8]</sup> nur am Rande werden andersartige MCRs berücksichtigt. Die neue IMCR-Literatur wird mit besonderem Augenmerk auf kombinatorische Anwendungen zusammengefasst und diskutiert und neue Konzepte der MCRs werden vorgestellt.

### 1.1. Geschichte der MCRs

Dem allgemeinen Ordnungsprinzip von MCRs folgt die  $\alpha$ -Aminoalkylierung, bei der eine Oxoverbindung und ein primäres oder sekundäres Amin elektrophil an eine elektro-nenreiche Position eines Moleküls addiert.<sup>[3, 9, 10]</sup> Die Strecker-Synthese von  $\alpha$ -Aminosäuren über  $\alpha$ -Aminocyanide wurde erstmals 1850 publiziert und gilt allgemein als die erste MCR.<sup>[11]</sup> Allerdings haben Laurent und Gerhardt schon 12 Jahre früher bei der Reaktion von Bittermandelöl und Ammoniak ein schwerlösliches Produkt isoliert, das in einer MCR entstanden war.<sup>[12]</sup> Dabei reagiert das Rohprodukt, blausäurehaltiger Benzaldehyd (**5/7**), in einer Strecker-Reak-tion mit Ammoniak **6** zu Aminobenzylcyanid **8**, dessen Schiff-Base mit Benzaldehyd „Benzoylazotid“ **9** genannt wurde.

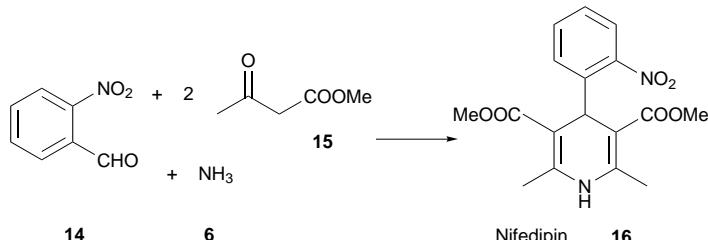


Robinsons 1917 durchgeführte Synthese des Alkaloids Tropinon **13** aus Succindialdehyd **10**, Methylamin **11** und Acetondicarbonsäuredimethylester **12** ist die erste bedeutende Anwendung von MCRs in der Naturstoffsynthese.<sup>[13]</sup> Zweihundert Jahrzehnte später gelang es Schöpf, analoge Synthesen auch



unter physiologischen Bedingungen durchzuführen.<sup>[14]</sup> Mannich-artige Reaktionen (M-3CR) haben sich im Folgenden als äußerst wertvoll in der Totalsynthese von Naturstoffen erwiesen.<sup>[10]</sup>

Viele wichtige Heterocyclensynthesen sind MCRs. 1,4-Dihydropyridine wie **16** wurden erstmals vor über hundert Jahren in einer Vierkomponentenreaktion von Hantzsch (H-4CR) aus Ammoniak **6**, Aldehyd **14** und Acetessigester **15**



synthetisiert.<sup>[15]</sup> Da es sich um ein besonders einfach durchzuführendes Präparat handelt, war es ein halbes Jahrhundert lang in dem beliebten Laboratoriumsbuch von Gatterman aufgeführt.<sup>[16]</sup> Bei der Bayer AG wurde schließlich auf der Basis der Hantzsch-Synthese ein sehr erfolgreiches Dihydro-pyridinpräparat zur Therapie von Herz-Kreislauf-Erkrankungen mit dem Namen Nifedipin entwickelt.<sup>[17]</sup>

Die erste MCR mit Isocyaniden wurde 1921 von dem Italiener Passerini beschrieben (P-3CR).<sup>[18]</sup> In vielen Publikationen konnte er die präparativen Möglichkeiten dieser Reaktion aufzeigen.<sup>[19]</sup> Eine weitere bedeutende MCR ist die Bucherer-Bergs-Reaktion (BB-4CR).<sup>[20]</sup> Sie als eine Erweiterung der S-3CR um eine Komponente ( $\text{CO}_2$ ) aufzufassen. Während die Strecker-Dreikomponentenreaktion (S-3CR) eine Gleichgewichtsreaktion ist und häufig die Produkte in unbefriedigenden Ausbeuten liefert, ist die BB-4CR bei Zugabe von  $\text{CO}_2$  quasi irreversibel. Sie ist auch heute noch ein wichtiges Verfahren zur Herstellung von nichtnatürlichen  $\alpha$ -Aminosäuren.

Einige weitere bedeutende MCRs, die zu Heterocyclen führen, sind in Tabelle 1 aufgeführt.

## 1.2. Isocyanide

Isocyanide, früher als Isonitrile bezeichnet, sind Verbindungen mit einer außergewöhnlichen funktionellen Gruppe. Deren ungewöhnliche Valenzstruktur und Reaktivität wurden über eineinhalb Jahrhunderte diskutiert. Isocyanide bilden die einzige Klasse stabiler organischer Verbindungen mit formal zweiwertigem Kohlenstoff.<sup>[27]</sup> In exothermen Reaktionen wird C<sup>II</sup> zu C<sup>IV</sup> oxidiert. Dies wurde bereits 1892 von Nef erkannt.<sup>[28]</sup> Aufgrund ihrer Reaktivität unterscheidet sich die Isocyanidgruppe grundlegend von anderen funktionellen Gruppen.

Hunderte Isocyanogruppen enthaltende Naturstoffe wurden vor allem aus marinen Lebewesen isoliert. Der Name Scheuer steht synonym für die Erforschung natürlicher Isocyanide aus marinen Quellen.<sup>[29]</sup> Viele natürliche Isocyanide weisen eine

Tabelle 1. Viele der geschichtlich bedeutsamen MCRs beruhen auf der Reaktivität von Carbonyl- oder Imingruppen.

Name der Reaktion	Jahr der Entdeckung	Beispielreaktion <sup>[a]</sup>
Strecker-Synthese <sup>[10]</sup>	(1838) 1850	
Hantzsch-Dihydropyridinsynthese <sup>[15]</sup>	1882	
Radziszewski-Imidazolsynthese <sup>[21]</sup>	1882	
Hantzsch-Pyrrolsynthese <sup>[22]</sup>	1890	
Biginelli-Reaktion <sup>[23, 24]</sup>	1891	
Mannich-Reaktion <sup>[25]</sup>	1912	
Bucherer-Bergs-HydantoinSynthese <sup>[20, 26]</sup>	1941	

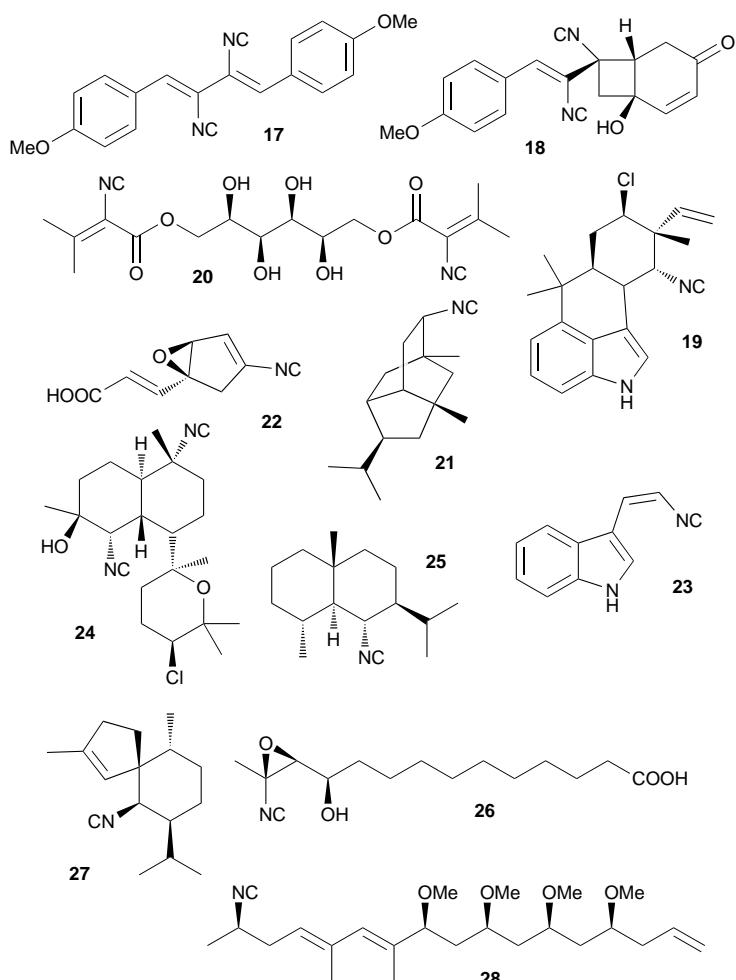
[a] Abkürzung: T = Thymin.

stark antibiotische, fungizide oder antineoplastische Wirkung auf. Das bereits in den 60er Jahren erkannte Potential von Isocyaniden als mögliche Wirkstoffe im Pflanzenschutz schlug sich auch in der Patentliteratur nieder,<sup>[30]</sup> in der die antibiotische, akarizide, fungizide oder insektizide Wirksamkeit bei gleichzeitiger geringer Toxizität für Warmblüter beschrieben wird. Di- und Triisocyanide fallen durch ihre außergewöhnliche antibiotische Wirksamkeit auf und zeigen häufig auch noch nach 200 Generationen keinerlei Resistenzerscheinungen.<sup>[31]</sup> Antifouling-Eigenschaften, ähnlich denen von Kupfersulfat, wurden kürzlich für marine, terpenoide Isocyanide beschrieben.<sup>[32]</sup>

Viele Naturstoffe werden als *N*-Formamide isoliert. Da *N*-Formamide entweder als Vorstufen oder als Hydrolyseprodukte der Isocyanide angesehen werden können, ist zu vermuten, dass wesentlich mehr Isocyanide natürlich vorkommen, als allgemein angenommen wird. Eine kleine Auswahl bioaktiver Naturstoffe mit Isocyanidfunktionalität, **17–28**, ist in Schema 2 dargestellt.

Erstmals wurden Isocyanide 1859 von Lieke hergestellt, der sie nicht als solche erkannte und anfänglich für Nitrile hielt.<sup>[33]</sup>

Er versuchte, die vermeintlichen Nitrile durch Hydrolyse in die entsprechenden Carbonsäuren umzuwandeln, erhielt aber stattdessen Formamide. Zu dieser Zeit wurden Isocyanide über Substitutionsreaktionen von reaktiven Alkylhalogeniden mit Silbercyanid hergestellt. Aufgrund der geringen Substratbreite dieser Reaktion waren nur wenige Isocyanide zugänglich. Die Isocyanide fielen wegen ihres eigenartigen Geruchs auf, der die Chemiker zu dieser Zeit zum Arbeiten im Freien zwang. Fast alle kommerziell erhältlichen Isocyanide sind leicht flüchtig und weisen diesen widerlichen Geruch auf, „der an Artischocken und Phosphor gleichzeitig erinnert.“<sup>[34]</sup> Personen, die über längere Zeit flüchtige Isocyanide wie Allyl-, Benzyl-, Methyl- oder *tert*-Butylisocyanid eingetauft haben, berichten über die sensorische Wahrnehmung von Heugeruch.<sup>[35]</sup> Auch soll das längere Einatmen von Isocyaniden die nächtliche Traumfähigkeit verstärken. Andere flüssige Isocyanide wie die stellungsisomeren Picolylisocyanide dagegen riechen nicht. Das von L-Phenylglycinmethylester abgeleitete Isocyanid riecht nach Rhabarber. Tatsächlich sind die meisten Isocyanide aber fest und geruchlos. Bereits Gautier untersuchte die toxische Wirkung von



Schema 2. Beispiele natürlich vorkommender Isocyanide: das antibiotisch wirksame Xanthocillin **17** aus *Penicillium chrysogenum*, Leptocillin **18**, Hapalindol A **19**, die antibiotisch, antimykotisch und blutdrucksenkende Verbindung A-32390 **20** aus dem Pilz *Pyrenopeziza spaeopspidae*, Isocyanopukapean **21** aus *Phylladia variosa*, 4-((E)-2-Carboxyvinyl)-3,4-epoxy-1-cyclopentenylisocyanid **22**, B371 **23** aus *Pseudomonas sp.*, das gegen Malaria wirkende Kalihinol A **24** aus *Chromobacterium spec.*, Acenthellin-1 **25**, Aerocyanidin **26**, Axisonitril-3 **27** sowie Mirabilen-Isonitril-A **28**.

Isocyanide, indem er sie in die Augen von Hunden trüffelte.<sup>[31]</sup> Toxikologischen Untersuchungen von Hunderten von Isocyaniden in den 60er Jahren bei der Bayer AG zufolge ist diese Substanzgruppe allerdings nur geringfügig giftig, abgesehen von wenigen Ausnahmen.<sup>[36]</sup>

Wiederum Gautier erkannte als erster die zu den Nitrilen isomere Natur der Isocyanide.<sup>[37]</sup> Zur selben Zeit fand Hoffmann mit der Reaktion von primären Aminen mit Pottasche und Chloroform einen neuen Weg zu Isocyaniden. Alle zu jener Zeit bekannten Methoden, Isocyanide herzustellen, waren jedoch kompliziert, wenig verallgemeinerbar und lieferten die Produkte in niedrigen Ausbeuten. Häufig konnten die Isocyanide nicht von den sie begleitenden Nitrilen getrennt werden. Die präparative Zugänglichkeit und ihr schlechter Geruch mögen die Gründe gewesen sein, warum die Chemie der Isocyanide über 100 Jahren nur sporadisch und wenig intensiv bearbeitet wurde. Während in den ersten 100 Jahren nur 12 Isocyanide bekannt waren, waren bis 1971 bereits 325 Isocyanide beschrieben.

### 1.2.1. Methoden zur Herstellung von Isocyaniden

Wenngleich Dutzende von Methoden zur Herstellung von Isocyaniden beschrieben wurden,<sup>[38]</sup> so ist in den meisten Fällen die Umsetzung der *N*-Formamide mit Phosgen oder Phosgenersatzstoffen wie Di- und Triphosgen oder anderen anorganischen Dehydratationsmitteln und entsprechenden Basen bezüglich Kosten, Ausbeute und Ausführung die Methode der Wahl.<sup>[39]</sup> Eine bequeme und günstige Herstellungsmethode ist auch die Dehydratisierung mit  $\text{POCl}_3$ .<sup>[40]</sup> Racemisierungsempfindliche  $\alpha$ -Aminosäureisocyanide können mit Oxomethylenbis(3*H*-imidazolium)-bismethansulfonat hergestellt werden.<sup>[41]</sup>

Bereits im letzten Jahrhundert wurden Versuche von Gautier unternommen, Isocyanide aus *N*-Formamiden herzustellen.<sup>[42]</sup> Da er es versäumte, dem Reaktionsgemisch entsprechende Äquivalente Base zuzugeben, wurde das *in situ* gebildete Isocyanid bald wieder zum *N*-Formamid umgesetzt.<sup>[43]</sup> Die Verwendung verschiedenster organischer Basen, z.B. Triethylamin, Pyridin, Chinolin, 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO) oder Diisopropylamin, wurde beschrieben. Schließlich kann in Abhängigkeit von weiteren vorhandenen Funktionalitäten auf viele alternative Herstellungsmethoden zurückgegriffen werden (Tabelle 2). Sehr empfindliche Isocyanide, wie das Isocyan-analoge 3'-Azido-3'-desoxythymidin (AZT), lassen sich nur unter speziellen Vorkehrungen synthetisieren.<sup>[44]</sup> Schließlich wurden Isocyanide schon sehr früh an die feste Phase angebunden.<sup>[45]</sup>

Trotz der offensichtlich leichten Zugänglichkeit von Isocyaniden aus entsprechend variablen Vorstufen sind nur wenige kommerziell erhältlich. Für die kombinatorische Anwendung von MCRs sollten aber idealerweise alle Klassen an Ausgangsverbindungen in großer Breite einsetzbar sein. Eine interessante Lösung des Problems ist die kombinatorische Bildung der Isocyanide.

Eine Möglichkeit der Diversifizierung der Isocyanidgruppe wurde von Bienaymé anhand der P-3CR beschrieben. Dabei wurde der Begriff „reagent explosion“ geprägt. Er beschreibt die Herstellung verschiedenster  $\beta$ -Dialkylamino- $\alpha$ -isocyanacrylate.<sup>[58]</sup> *N*-Imidazomethyldiethylacetal **29** wurde mit Isocyanessigsäuremethylester **30** und primären sowie sekundären Aminen zu den  $\beta$ -substituierten Isocyanacrylaten **31–36** umgesetzt.

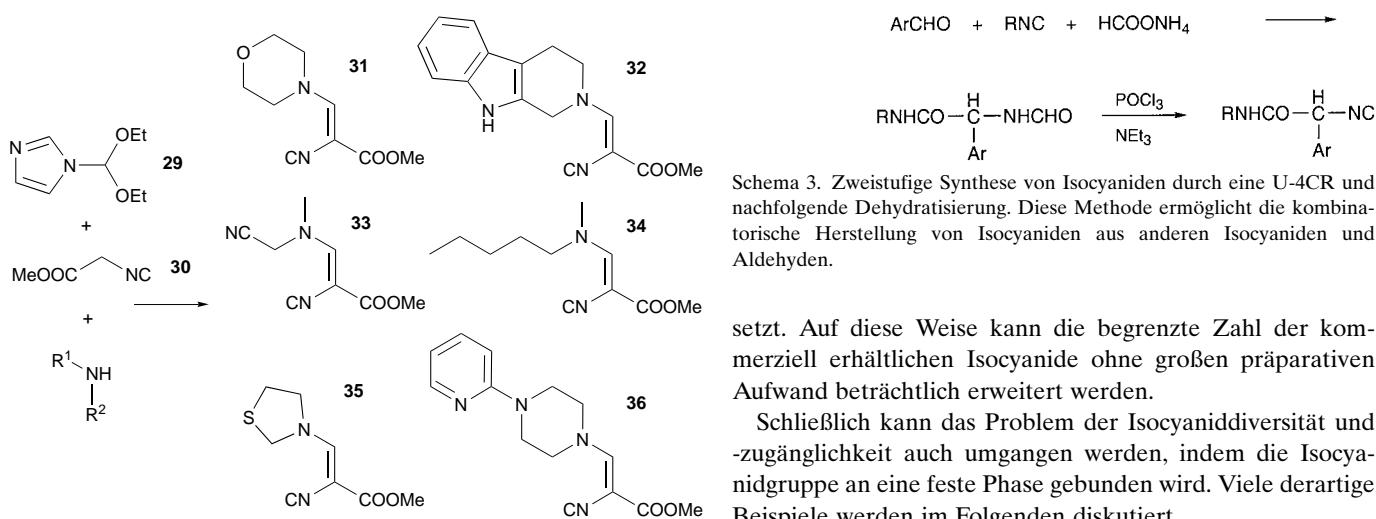
Die auf dem Gebiet der IMCRs sehr produktive Arbeitsgruppe von Bossio beschrieb die zweistufige Synthese von Isocyaniden durch eine U-4CR mit Ammoniumformiat und nachfolgende Dehydratisierung (Schema 3).<sup>[59]</sup> Diese Methode ermöglicht die kombinatorische Herstellung von Isocyaniden aus anderen Isocyaniden und Aldehyden.

Anlehnend an die Arbeiten von Schöllkopf, haben Armstrong et al. eine In-situ-Methode entwickelt, bei der Isocyanide durch  $\alpha$ -Alkylierung erhalten und ohne Isolierung in MCRs eingesetzt werden.<sup>[60]</sup> Dazu werden verschiedene Benzylisocyanide zunächst mit BuLi und Alkylierungsmitteln und dann mit Aldehyden, Carbonsäuren und Aminen umge-

Tabelle 2. Wichtige präparative Isocyanidsynthesen mit Beispielen.

Methode	Beispiel <sup>[a]</sup>	Lit.
Lieke, 1859		[33]
Meyer, 1866		[46]
Gautier, 1867	Die Silbercyanidmethode, häufig auch als Gautier-Methode bezeichnet, wurde zuerst von Lieke und Meyer beschrieben.	[47]
Hoffmann, 1867	$\text{PhNH}_2 + 3 \text{ KOH} + \text{CHCl}_3 \longrightarrow \text{PhNC} + 3 \text{ KCl} + \text{H}_2\text{O}$	[48]
Hoffmann, 1870		[49]
Ugi, 1958		[50]
Ugi, Weber, Gockel, 1972	verbesserte Hoffmann-Carbylaminmethode, in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O}$ mit Phasentransferkatalysator	[51]
Appel, 1972		[52]
Schöllkopf, 1971		[53]
Barton, 1988		[54]
Gassman, 1982		[55]
Baldwin, 1990		[56]
Kitano, 1998		[57]

[a] Abkürzungen: DABCO = 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan, TMS =  $\text{Me}_3\text{Si}$ , Tol = Toluol.



Schema 3. Zweistufige Synthese von Isocyaniden durch eine U-4CR und nachfolgende Dehydratisierung. Diese Methode ermöglicht die kombinatorische Herstellung von Isocyaniden aus anderen Isocyaniden und Aldehyden.

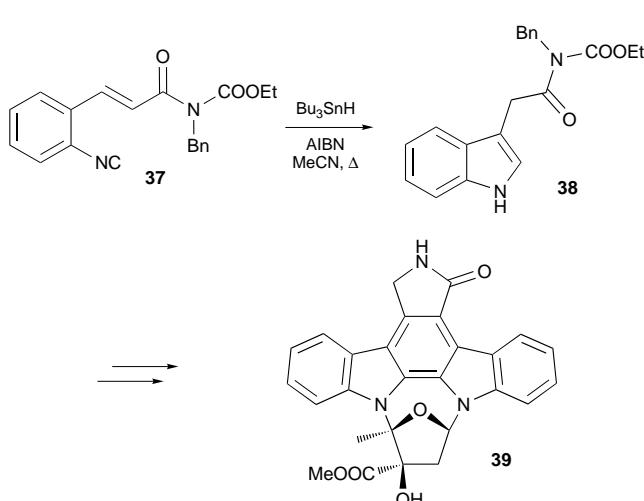
setzt. Auf diese Weise kann die begrenzte Zahl der kommerziell erhältlichen Isocyanide ohne großen präparativen Aufwand beträchtlich erweitert werden.

Schließlich kann das Problem der Isocyaniddiversität und -zugänglichkeit auch umgangen werden, indem die Isocyanidgruppe an eine feste Phase gebunden wird. Viele derartige Beispiele werden im Folgenden diskutiert.

### 1.2.2. Chemie der Isocyanide

Die Chemie der Isocyanide ist geprägt von drei Eigenschaften: der  $\alpha$ -Acidität, der  $\alpha$ -Addition und der leichten Bildung von Radikalen.

Isocyanide und speziell Phenylisocyanide sind Substrate für radikalinduzierte Cyclisierungen. Komplexe indolhaltige Naturstoffe wie der Kinaseinhibitor (+)-K252a **39** können ausgehend von *o*-Isocyanazimtsäureamiden wie **37** (über **38**) durch Radikalcyclisierungen synthetisiert werden (AIBN =  $\alpha,\alpha'$ -Azoisobutyronitril).<sup>[61]</sup> Ein weiteres viel beachtetes Beispiel ist die Synthese des ABCD-Ringteils des Topoisomerase-II-Inhibitors Camptothecin und zahlreicher Derivate durch Curran et al.<sup>[62]</sup>



Die  $\alpha$ -Acidität als ein prägnantes Merkmal der Isocyanide wird durch weitere elektronenziehende Substituenten in  $\alpha$ -Stellung wie Carbonsäureester-, Nitril-, Phosphonsäureester- oder Sulfonylgruppen noch verstärkt.  $\alpha$ -Metallierte Isocyanide sind vielseitige Ausgangsverbindungen für die Herstellung von  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Isocyaniden, Heterocyclen oder Aminosäuren.<sup>[63]</sup> Wie Schöllkopf fand, sind  $\alpha$ -metallierte Isocyanide bequem handhabbare  $\alpha$ -Aminoanionenäquivalente.

Isocyanide polymerisieren unter Lewis-Säure-Katalyse zu Polyiminomethylenen. Die entsprechenden Polymere haben die Struktur von zylindrischen Helices.<sup>[64]</sup>

Die synthetisch bedeutsamste Eigenschaft von Isocyaniden ist die Reaktion mit Nucleophilen und Elektrophilen am Isocyanidkohlenstoffatom. Die  $\alpha$ -Addition von Nucleophilen und Elektrophilen führt zum  $\alpha$ -Addukt (Abbildung 3). Die meisten anderen funktionellen Gruppen der Organischen Chemie reagieren mit Nucleophilen an einem anderen Atom als mit Elektrophilen. Nur Carbene und Kohlenmonoxid teilen diese Eigenschaft mit den Isocyaniden. So findet man viele Parallelen in der Chemie dieser drei Verbindungsklassen.

Eines der klassischen Themen in der Isocyanidchemie ist die Heterocyclensynthese. Die Namen Schöllkopf und van Leusen stehen für viele bahnbrechende Arbeiten auf diesem Gebiet.<sup>[65]</sup> So wurden unter anderem nützliche Imidazolin-, Oxazolin-,<sup>[66]</sup> Thiazolin-, Pyrrol-,<sup>[67]</sup> Imidazol-,<sup>[68]</sup> Oxazol-<sup>[69]</sup>

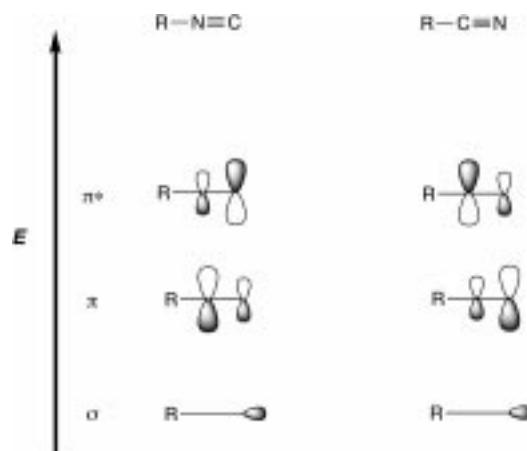


Abbildung 3. Qualitativer Vergleich der Grenzorbitale von Isocyaniden und Nitrilen, der die unterschiedliche Reaktivität der beiden isomeren funktionellen Gruppen veranschaulicht. Der im Vergleich zu den Nitrilen erhöhte Orbitalkoeffizient der Isocyanide am Kohlenstoffatom im  $\pi^*$ -Orbital führt zum nukleophilen Angriff am Kohlenstoffatom. Elektrophile reagieren mit dem  $\sigma$ -Orbital des HOMO-1 und somit ebenfalls mit dem Kohlenstoffatom. Nitrile werden dagegen von Nucleophilen am Kohlenstoffatom (höherer  $\pi^*$ -Orbitalkoeffizient) und von Elektrophilen am Stickstoffatom (höherer  $\pi$ -Orbitalkoeffizient) angegriffen.

und Thiazolsynthesen<sup>[70]</sup> beschrieben. Enantioselektive Methoden zu Dihydrooxazolen und somit zu Hydroxyaminosäuren wurden von Ito und Togni mit planar-chiralen Ferrocenkatalysatoren erarbeitet.<sup>[71]</sup> Zu Heterocyclensynthesen mit Isocyaniden ist ein umfassender Übersichtsartikel erschienen.<sup>[72]</sup>

### 1.3. Definitionen von MCRs

Reaktionen, bei denen mehr als zwei Ausgangsverbindungen zu einem Produkt reagieren, wobei sich der Großteil der Atome der Ausgangsverbindungen im Produkt wiederfindet, werden Multikomponentenreaktionen genannt. Diese grobe Definition eignet sich, um herkömmliche Zweikomponentenreaktionen sowie Dominoreaktionen, bei denen in der Regel nur ein bis zwei Ausgangsverbindungen umgesetzt werden, von MCRs zu unterscheiden. Eine differenziertere Betrachtungsweise wird im Folgenden vorgestellt (Tabelle 3).

Tabelle 3. Die grundlegenden Typen der MCRs.

MCR-Typ	allgemeines Reaktionsschema
I	$A + B \rightleftharpoons C \rightleftharpoons \dots O \rightleftharpoons P$
II	$A + B \rightleftharpoons C \rightleftharpoons D \dots O \rightarrow P$
III	$A \rightarrow B + C \rightarrow D \rightarrow \dots O \rightarrow P$

MCRs, deren Ausgangsverbindungen, Zwischenprodukte und Endprodukte in einem mobilen Gleichgewicht stehen, sollen als MCRs des Typs I bezeichnet werden. Da unterschiedliche Gleichgewichtslagen vorliegen können, sind Ausbeuten zwischen 0 und 100% möglich. Meist fallen die Produkte als nur schwer trennbare Mischungen mit den Zwischenprodukten und/oder Ausgangsverbindungen an. Da die Umsetzung häufig nicht vollständig ist, sind Nebenreaktionen möglich, die zu weiteren Verunreinigungen führen.

MCRs, deren Elementarreaktionen Gleichgewichte und irreversible Teilreaktionen sind und deren letzter Reaktionsschritt eine irreversible Reaktion ist, gehören zum Typ II. Reaktionen dieses Typs sind präparativ sehr vorteilhaft, da das Gesamtgleichgewicht durch den letzten irreversiblen Schritt auf die Produktseite verschoben wird. Solche irreversiblen Schritte sind z.B. die Folge stark exothermer Reaktionen, wie der C<sup>II</sup>→C<sup>IV</sup>-Umwandlung der Isocyanide, einer Ringschlussreaktion oder einer Aromatisierung.

MCRs des Typs III sind Sequenzen irreversibler Elementarreaktionen. In der präparativen Chemie kommen sie selten vor. Hingegen fallen biochemische Reaktionen in der belebten Natur in diese Klasse. Viele dieser Reaktionen sind de facto irreversible Teilreaktionen, entweder aufgrund der thermodynamischen Gegebenheiten oder aufgrund der Kopplung von endothermen Reaktionen mit exothermen (z.B. ATP-Kopplung). Diese Reaktionen entsprechen enzymatisch beschleunigten und meist hoch selektiven Reaktionen, sodass selten nennenswerte Mengen an Nebenprodukten gebildet werden. Ist dies dennoch der Fall, werden die Nebenprodukte enzymatisch eliminiert und dem Stoffkreislauf wieder zugeführt.

Bei der genannten Klassifizierung muss berücksichtigt werden, dass es sich um Idealisierungen handelt. Viele Reaktionen lassen sich nicht einer der Klassen zuordnen, vielmehr gibt es fließende Übergänge.

Im Folgenden sollen die Passerini-Reaktion, die Ugi-Reaktion und andere IMCR sowie deren neue Varianten vorgestellt werden. Dabei wird versucht die Darstellung der Beispiele nach Reaktions- sowie nach Strukturmerkmalen zu gliedern.

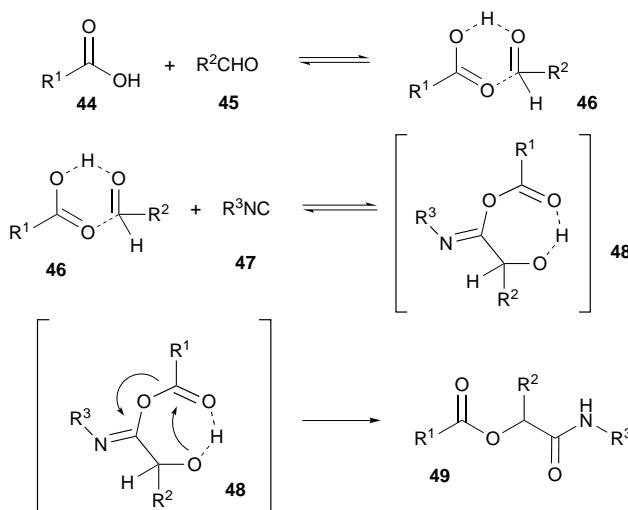
## 2. Die Passerini-Reaktion

Die klassische, 1921 von Passerini beschriebene und nach ihm benannte Reaktion von Carbonsäuren, Oxoverbindungen und C-Isocyaniden eröffnet den Zugang zu  $\alpha$ -Acyloxy-carboxamiden in einem Schritt.<sup>[18]</sup> Der Mechanismus der Reaktion wurde vielfach diskutiert.<sup>[19]</sup> Kinetische und präparative Untersuchungen haben zu verschiedenen mechanistischen Vorschlägen geführt.<sup>[73]</sup> Anders als die Ugi-Reaktion verläuft die Passerini-Reaktion in aprotischen Lösungsmitteln schneller, was einen nichtionischen Mechanismus nahelegt.<sup>[74]</sup> Zum Einfluss chiraler Isocyanide auf den stereochemischen Verlauf der P-3CR gibt es scheinbar widersprüchliche Ergebnisse. Zumeist wurde festgestellt, dass chirale Isocyanide auf die Diastereoselektivität der P-3CR keinen Einfluss haben. Eine Ausnahme ist das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte, von Campher abgeleitete Isocyanid **40**. So wurde bei der P-3CR des chiralen

Isocyanids **40** mit Essigsäure **41** und Acetaldehyd **42** ein Diastereomer **43** mit 93 % *de* erhalten.<sup>[75]</sup>

Passerini selbst postulierte Halbacetale aus Carbonsäure und Oxoverbindung als Zwischenstufen. Aus kinetischen Studien und der Beobachtung einer Reaktionsordnung dritten Grades wurden bipolare Zwischenstufen angenommen.<sup>[19c]</sup> Andere Autoren diskutieren N-protonierte Isocyanide als reaktive Zwischenstufen.<sup>[19d]</sup> Eine P-MCR in der Ligandensphäre metallorganischer Katalysatoren wurde ebenfalls beschrieben.<sup>[19e]</sup>

Ein plausibler, mit den experimentellen Befunden übereinstimmender Mechanismus ist die Bildung eines lockeren Wasserstoffbrückenbindungs-Adduks **46** aus einer Carbonylverbindung **45** und einer Carbonsäure **44**, gefolgt von der  $\alpha$ -Addition des elektrophilen Carbonylkohlenstoffatoms und des nucleophilen Carbonsäuresauerstoffatoms an das Isocyanidkohlenstoffatom von **47** (Schema 4) unter Bildung eines cyclischen Übergangszustands aus allen drei Ausgangsverbindungen. Das nicht isolierbare  $\alpha$ -Addukt **48** lagert sich in einer intramolekularen Umaclyierung in das stabile  $\alpha$ -Acyl-oxy-carboxamid **49** um.

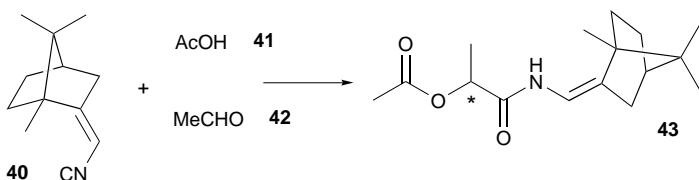


Schema 4. Vorgeschlagener Mechanismus der P-3CR.

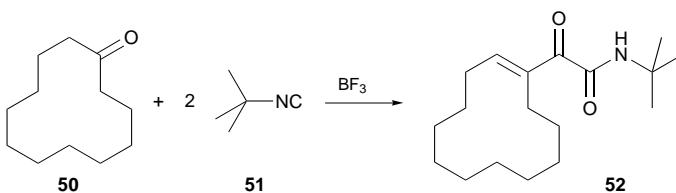
Die Passerini-Reaktion wird bei hohen Konzentrationen der Ausgangsverbindungen und in inertem Solventen bei Raumtemperatur oder darunter durchgeführt. Bezüglich der Oxoverbindung gibt es selten Einschränkungen; so reagieren z.B. auch perfluorierte Aldehyde und Ketone.<sup>[76]</sup> Einige sterisch gehinderte und  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketone sind offenbar keine Substrate der P-3CR.<sup>[77]</sup> Bicyclische, sterisch stark gehinderte Ketone wie Campher oder Bicyclo[3.2.1]octanon-2 reagieren mit Isocyaniden selbst in Gegenwart von  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  nicht im Sinne einer Passerini-Reaktion.<sup>[78]</sup>

Neben gewöhnlichen C-Isocyaniden reagiert auch  $\text{Me}_3\text{SiCN}$  (TMSCN), das im Gleichgewicht mit TMSNC vorliegt und formal ein Derivat des einfachsten Isocyanids – des Isocyanwasserstoffs – ist, in Gegenwart von  $\text{ZnI}_2$  mit Mineralsäuren zu 2-Hydroxycarbonsäureamiden.<sup>[79]</sup>

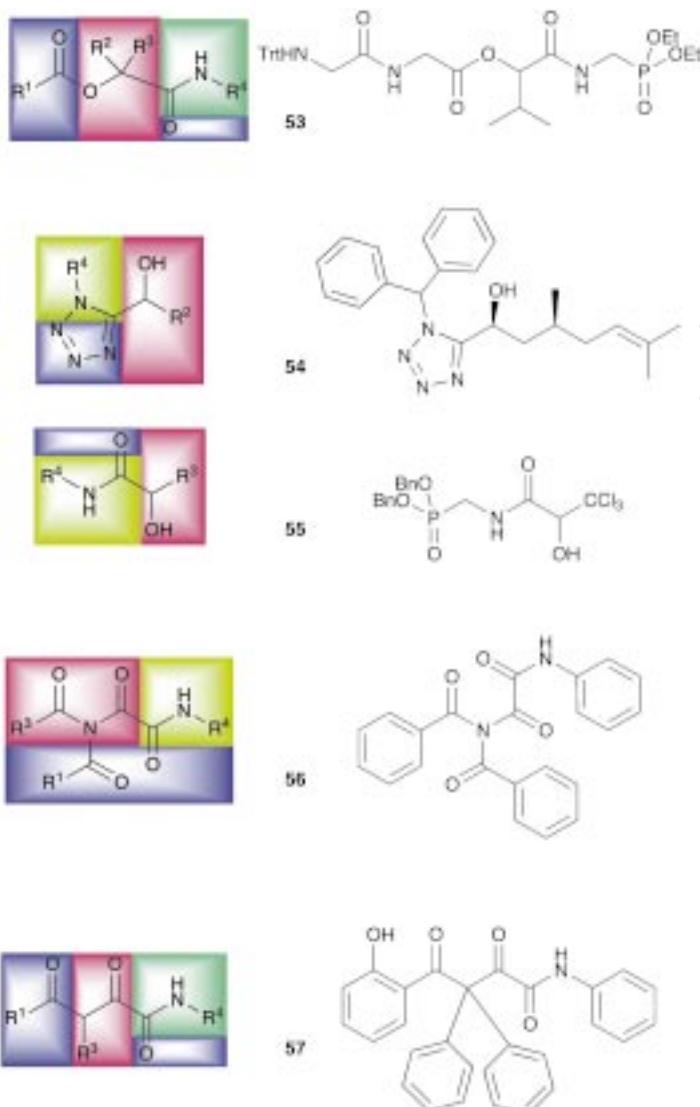
Wird das Keton **50** mit zwei Äquivalenten des Isocyanids **51** in Gegenwart von  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  in unpolaren Lösungsmitteln zur



Reaktion gebracht, so entsteht das  $\beta,\gamma$ -ungesättigte  $\alpha$ -Oxo-carbonsäureamid **52**.<sup>[80]</sup> Ein Äquivalent Isocyanid ist dabei die Quelle für das  $\alpha$ -C-Atom.



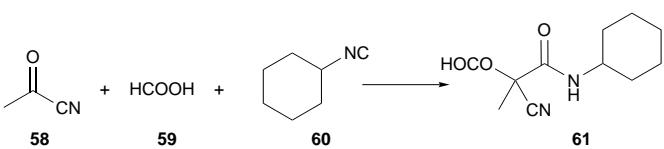
Die  $\alpha$ -Acyloxycarboxamidgruppe ist ein häufig wiederkehrendes Motiv in vielen Naturstoffen, z.B. in den pharmakologisch interessanten Depsipeptiden. Die P-3CR eignet sich daher besonders gut, Verbindungen dieser Klasse und Derivate in großer Vielfalt zu synthetisieren. Beispielsweise lässt sich das komplexe Phosphonsäurederivat **53** in einem Schritt aus kommerziell erhältlichen Ausgangsverbindungen in 60 % Ausbeute herstellen (Schema 5).<sup>[81]</sup>



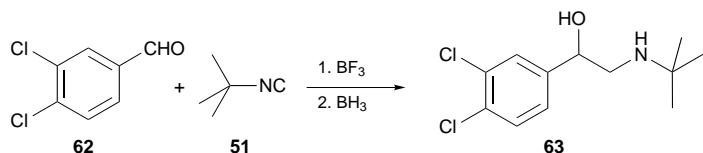
Schema 5. Klassische Varianten der Passerini-Reaktion. Die Komponenten sind farbcodiert: Die Säurekomponente ist blau, die Oxokomponente rot und die Isocyanidkomponente grün oder gelb unterlegt. Trt =  $\text{Ph}_3\text{C}$ .

Lewis- und Brønsted-Säuren katalysieren die Bildung von  $\alpha$ -Hydroxytetrazolen wie **54** aus Isocyaniden und Oxoverbindungen.<sup>[82, 83]</sup> Hochchlorierte Oxoverbindungen reagieren auch ohne Katalysatoren zu  $\alpha$ -Hydroxycarboxamiden wie **55**.<sup>[84]</sup> Eine kaum bekannte Variante der P-3CR ist die Reaktion von Arylisocyanaten mit Carbonsäuren und Isocyaniden unter Bildung von *N*-Alkyl- oder *N*-Aryl-*N,N*'-diacyloxamiden wie **56**.<sup>[85]</sup> Auch die Reaktion von Ketenen mit Isocyaniden und Carbonsäuren zu  $\alpha,\gamma$ -Dioxocarbonsäureamiden wie **57** zählt zum Typ der P-3CRs.<sup>[86, 94]</sup>

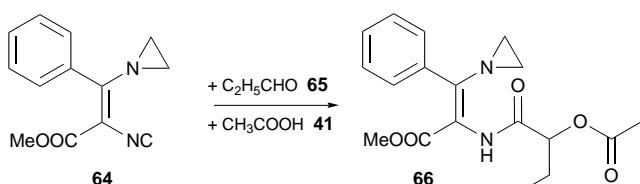
Acetylcyanid **58** wurde als Oxokomponente in mehreren Beispielen zu  $\alpha$ -Cyan- $\alpha$ -alkyloxyamiden in 75–89 % Ausbeute umgesetzt.<sup>[87]</sup> **61** lässt sich durch Reaktion von Ameisensäure **59** und Isocyanid **60** in 58 % Ausbeute isolieren.



Die leicht durchführbare Reduktion von Passerini-Produkten eröffnet den Zugang zu einer Vielzahl von N-substituierten  $\beta$ -Hydroxyaminen. So lässt sich **63** in einer Eintopfreaktion ohne Isolierung des Passerini-Produktes in quantitativer Ausbeute über beide Stufen isolieren! Viele analoge Beispiele wurden beschrieben.<sup>[88]</sup>

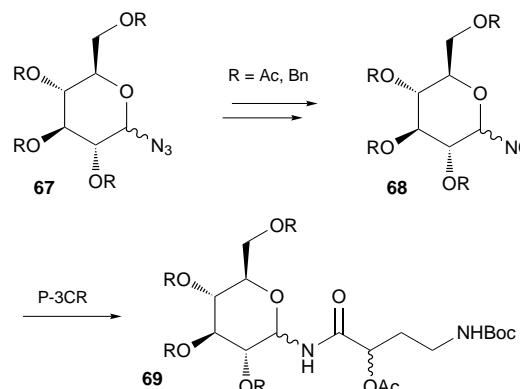


Die parallele Synthese von Dehydroaminoäurederivaten wie **66** wurde beschrieben.<sup>[89]</sup> Dabei bleibt die von den Isocyaniden eingebrachte Alkeneigenschaft im Zielmolekül erhalten. Der Dehydroaminoäureteil wird durch  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Isocyanide wie **64** eingeführt. Das Dehydroaminoäuremotiv ist in vielen pharmakologisch interessanten Naturstoffen vertreten. So wurde diese Reaktion auch zur Synthese von entsprechenden Bibliotheken verwendet.<sup>[8b]</sup>

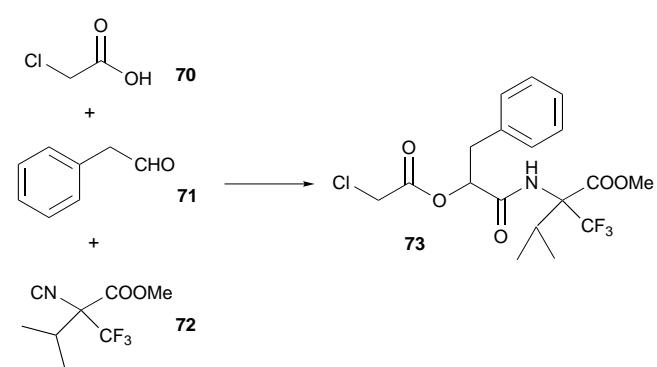


Mit anomeren Glycosylisocyaniden **68** als Isocyanidkomponente in der P-3CR gelingt die Eintopfsynthese sehr komplexer Glycopeptidbausteine **69** (*Boc* = *tert*-Butoxycarbonyl). Selbst unter Berücksichtigung der zweistufigen Synthese der C-Isocyanoglycale aus den Aziden **67** ist dieser

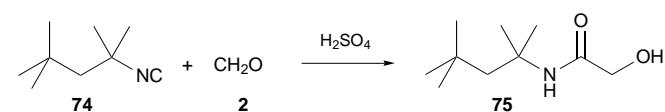
Zugang zu Glycopeptidbausteinen in seiner Kürze und Vielseitigkeit konkurrenzlos.<sup>[90]</sup> Die Diastereoselektivitäten bewegen sich in den fünf beschriebenen Fällen von 50:50 bis 58:42 bei Ausbeuten zwischen 23 und 80%.



Teil- oder perfluorierte Fragmente lassen sich leicht in ein gewünschtes Zielmolekül einführen. Beispielsweise konnte **73** in 47 % Ausbeute aus Chloressigsäure **70**, Phenylacetaldehyd **71** und dem 2,2,2-Trifluorethylisocyanid **72** hergestellt werden.<sup>[76b]</sup>



Schließlich können sonst nur schwer zugängliche *N*-*tert*-Alkylglyoxalsäurederivate wie **75** elegant in einer Stufe über eine P-3CR von Tetramethylbutylisocyanid **74** mit Formaldehyd **2** unter sauren Bedingungen hergestellt werden.<sup>[91]</sup>

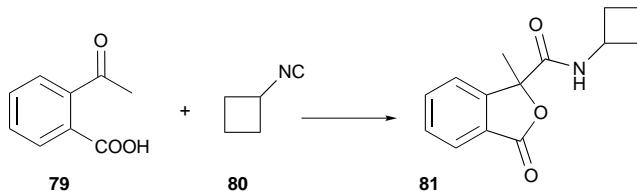


## 2.1. Cyclische Varianten der P-3CR

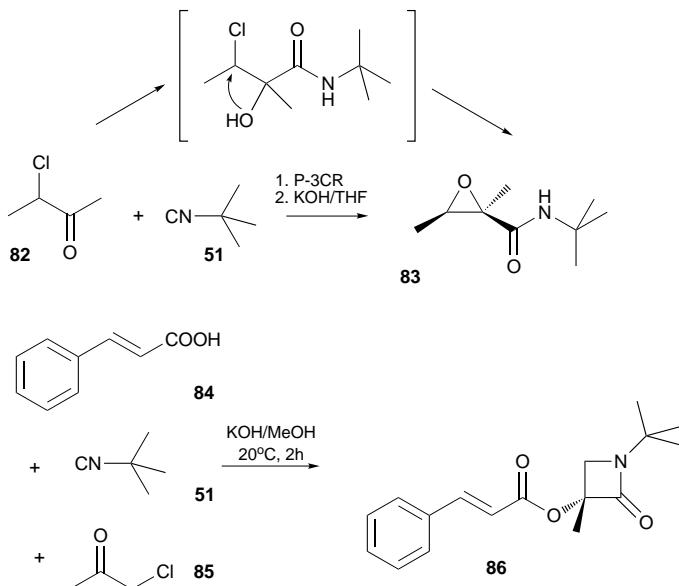
$\alpha$ -Hydroxytetrazole wie **54** wurden bereits 1931 als Produkte der Reaktion zwischen Stickstoffwasserstoffsäure, Oxoverbindungen und Isocyaniden beschrieben.<sup>[92]</sup> Bei wenig reaktiven Oxoverbindungen tritt die bekannte Tetrazolbildung entsprechend der Reaktion des Isocyanids **76** mit  $\text{HN}_3$  **77** zu **78** nach Oliveri-Mandala und Alagna in den Vordergrund.<sup>[93]</sup> Wird  $\text{Al}(\text{N}_3)_3$  als Azidquelle eingesetzt, so können auch unreaktive Oxoverbindungen umgesetzt werden.<sup>[73]</sup>



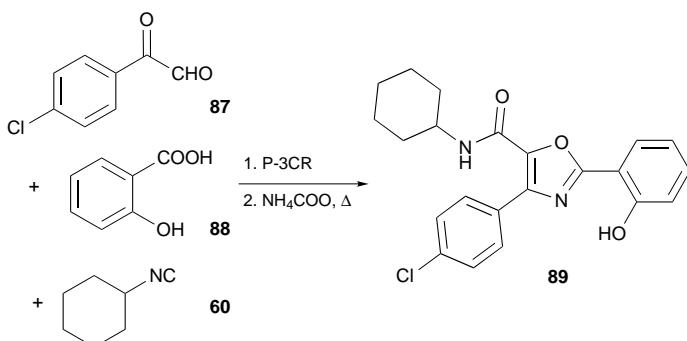
Werden bifunktionelle Ausgangsverbindungen wie **79** mit einer Keton- oder Aldehydfunktionalität und einer Carbonsäuregruppe in der P-3CR eingesetzt, so entstehen in Abhängigkeit vom Carbonyl-Carbonsäure-Abstand Lactone unterschiedlicher Ringgröße, wie **81**.<sup>[95]</sup>



$\alpha$ -Epoxyamide wie **83** und 3-Acyloxy-2-azetidinone wie **86** können aus  $\alpha$ -Chlorketonen (**82** bzw. **85**), Isocyaniden (**51**) und Carbonsäuren (**84**) je nach Reaktionsführung hergestellt werden.<sup>[96, 97]</sup>

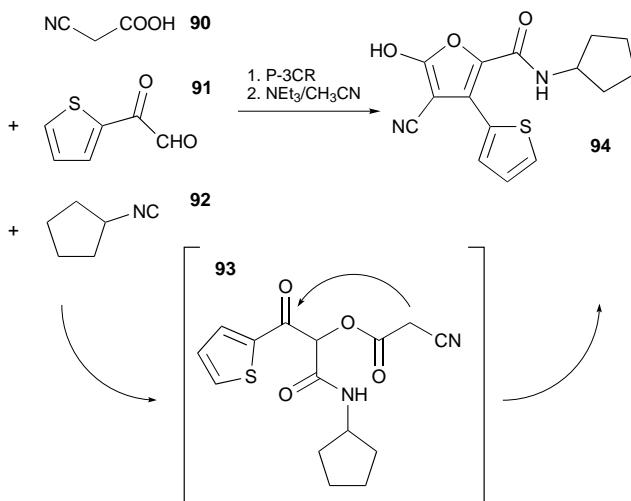


Sehr elegant lassen sich Oxazole wie **89** in hoher Diversität aus  $\alpha$ -Oxoaldehyden (**87**), Carbonsäuren (**88**) und Isocyaniden (**60**) herstellen. Die intermediär gebildeten *N*-Alkyl-2-

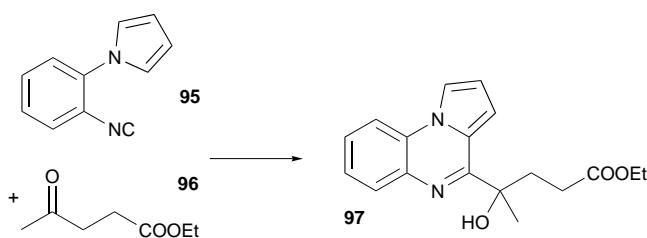


acyloxy-3-aryl-3-oxopropionsäureamide reagieren mit Ammoniumformiat in Essigsäure unter Rückfluss glatt und in guten Ausbeuten zu den 2,4,5-trisubstituierten Oxazolen.<sup>[98]</sup> Alle drei substituierbaren Positionen des Oxazols sind in dieser zweistufigen Sequenz unabhängig voneinander variierbar.

Aus Cyanessigsäure (**90**) als Säurekomponente und  $\alpha$ -Oxoaldehyden (**91**) und Isocyaniden (**92**) werden die erwarteten Passerini-Produkte (**93**) erhalten, die durch Zugabe von Base in einer Knoevenagel-Kondensation zu 2-Hydroxyfuranen wie **94** cyclisieren.<sup>[99]</sup>

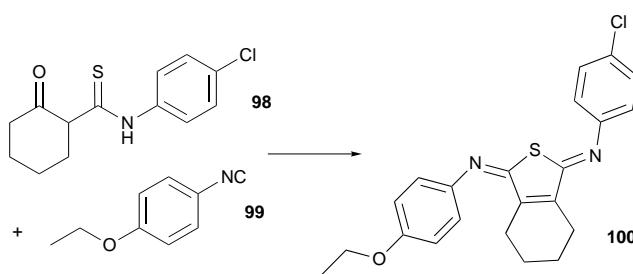


Eine japanische Gruppe hat eine interessante intramolekulare Variante der P-3CR beschrieben, die zu heterocyclischen ZNS-aktiven Substanzen führt: Dabei reagiert das aus 1,2-Phenyldiamin zugängliche 1-(2-Isocyanophenyl)pyrrol **95** mit Oxoverbindungen (**96**) in Gegenwart von  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  zu 4-(1-Hydroxyalkyl)pyrrolo[1,2-*a*]chinoxalinen wie **97**.<sup>[100]</sup> Optimale Katalysatoreigenschaften wies  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  gegenüber  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{AlCl}_3$  und  $\text{ZnCl}_2$  auf. Die Pyrrol-CH-Gruppe in 2-Position reagiert dabei als Nucleophil oder als Säurekomponente.



In einer anderen cyclischen Variante der P-3CR reagiert ein  $\beta$ -Oxothioimid (**98**) intramolekular als Säure- und Oxokomponente zu Benzo[c]thiophenen wie **100**.<sup>[101]</sup> Dabei fungiert das Tautomerenpaar Thioimid  $\rightleftharpoons$   $\alpha$ -Sulfanylimid als Säurekomponente.

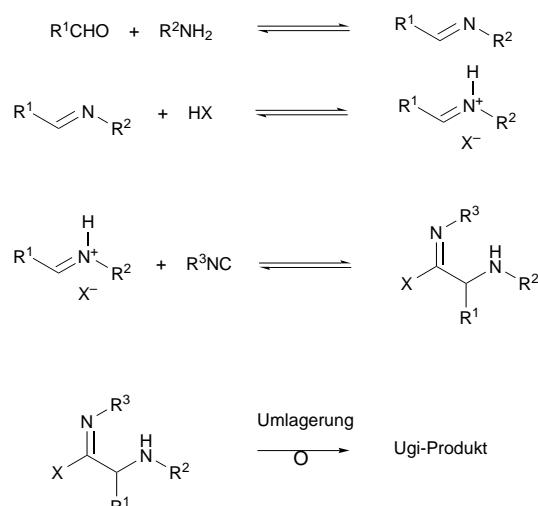
Die Passerini-Reaktion hat in den letzten Jahren eine Renaissance erfahren. Gegenüber der Ugi-Reaktion ist die Zahl der unterschiedlichen einsetzbaren Typen von Säure-



komponenten jedoch gering. Die Carbonylgruppe der Ketone und Aldehyde der P-3CR und die Imingruppe der Imine der U-4CR sind isoelektronisch. Deshalb bestehen beträchtliche Chancen, weitere neue Säurekomponenten zu finden, die in der P-3CR eingesetzt werden können. Generell sollten viele Varianten der U-4CRs unter entsprechend angepassten Reaktionsbedingungen auch als P-3CRs möglich sein. Schließlich gibt es viele noch unentdeckte Möglichkeiten, ausgehend von bifunktionellen Ausgangsverbindungen über Sekundärreaktionen zu neuen Grundgerüsten zu gelangen.

### 3. Die Ugi-Reaktion

1959 beschrieben Ugi et al. die wichtigsten Varianten der Vierkomponentenkondensation, die U-4CRs.<sup>[102]</sup> Innerhalb weniger Wochen wurden die meisten der heute bekannten Kondensationstypen entdeckt. Carbonsäuren, Stickstoffwasserstoffsäure, Cyanat, Thiocyanat,<sup>[103]</sup> Kohlensäuremonoester, Salze sekundärer Amine, Wasser, Schwefelwasserstoff als  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  und Selenwasserstoff reagieren als Säurekomponenten in der U-4CR mit Ketonen oder Aldehyden, primären und sekundären Aminen, Hydrazinen sowie Hydroxylaminen als Aminkomponenten und C-Isocyaniden.<sup>[104]</sup> Bei der Bayer AG wurden Untersuchungen zum Reaktionsmechanismus und zur Theorie der Stereoselektivität der U-4CRs gemacht. Dazu wurden umfangreiche, analytisch unlösbare Gleichungssysteme mit einem der ersten zu jener Zeit kommerziell verfügbaren Zuse-Computer numerisch gelöst.<sup>[105]</sup> Ein stark vereinfachter Reaktionsmechanismus der U-4CRs mit Carbonsäuren als Säurekomponente ist in Schema 6 dargestellt. Im ersten Schritt kondensieren dabei die Oxokomponente und das Amin über ein Hydroxyminal zum Imin, der Schiff-Base. Möglich ist auch, dass das Hydroxyminal unter bestimmten Umständen im Laufe der Reaktion ohne Bildung einer Schiff-Base direkt weiterreagiert. Imine können als Carbonylanaloga aufgefasst werden. Wie die meisten Reaktionen der Imine verläuft die U-4CR besser unter Aktivierung der Schiff-Base. Die Säurekomponente protoniert hierzu die C=N-Bindung elektrophiler wird. Alternativ können Lewis-Säuren wie  $\text{TiCl}_4$  oder  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  die Elektrophilie der Imine erhöhen. In Abhängigkeit vom Lösungsmittel können die Ionen als Salzpaar oder getrennt vorliegen. Das elektrophile Iminiumion und das nucleophile Säureanion addieren an das Kohlenstoffatom des Isocyanids. Das so gebildete  $\alpha$ -Addukt kann als Heteroanalogon eines Säureanhydrids aufgefasst werden, wobei ein exo-Sauerstoffatom gegen eine NR-Gruppe ausgetauscht wurde.



Schema 6. Vereinfachter Mechanismus der U-MCR und der Hauptvarianten dieser Reaktion: Die Variabilität der Grundgerüste der U-MCR hängt in erster Linie von der Säurekomponente ab, aber auch von den Eigenschaften der anderen Komponenten.

Säureanhydride sind ebenso wie das hier vorliegende Heteroanalogon starke Acylierungsmittel. Das nächste acylierbare Atom ist das Stickstoffatom des ehemaligen Amins. Nach einer intramolekularen Acylierung und einer nachfolgenden Hydroxylimin  $\rightarrow$  Amid-Umlagerung liegt das stabile Ugi-Produkt vor. Diese Art der intramolekularen Acylierung wurde erstmals 1910 von Mumm beschrieben und wurde im Folgenden Mumm-Umlagerung genannt.<sup>[106]</sup> Alle Elementarschritte dieser Reaktionsfolge sind Gleichgewichte, das des letzten Schritts, der Umlagerung zum stabilen  $\alpha$ -Acylaminoamid, liegt allerdings ausschließlich auf der Seite des Produkts. Damit unterscheidet sich diese MCR vom Typ II stark von anderen MCRs. Triebkraft der Gesamtreaktionsfolge ist die Oxidation des Isocyanid-C<sup>I</sup>-Atoms zum Amid-C<sup>IV</sup>-Atom.

Es ist lehrreich, die Veränderung der Nucleophilie und der Elektrophilie der Komponenten während der U-4CR zu verfolgen. Im Laufe der Einzelschritte wechseln die reaktiven Zentren der Säurekomponente und der Imine mehrmals das Vorzeichen ihrer Reaktivität. Zunächst verhält sich die C=N-Bindung des Imins gegenüber der Säurekomponente als Base. Anschließend fungiert die protonierte Schiff-Base als elektrophile und das Säureanion als nucleophile Komponente der  $\alpha$ -Addition. Durch die  $\alpha$ -Addition an das Isocyanid wird das Aminstickstoffatom zum nucleophilen Reaktionspartner des elektrophilen O-Acylcarbonsäureamid-Systems im  $\alpha$ -Addukt. Während der Cycloaddition und der Eliminierung wechseln die reaktiven Zentren nochmals die Vorzeichen.

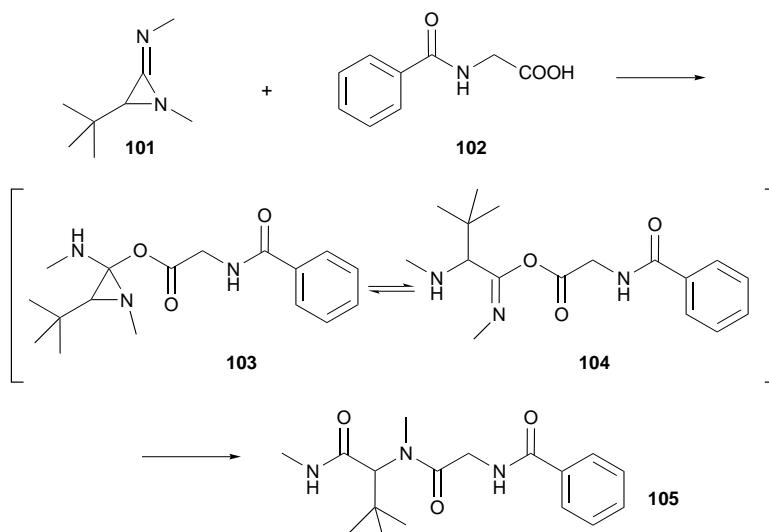
Während der U-4CR werden eine C-C-Bindung und zahlreiche Heteroatom-C-Bindungen neu gebildet.

Es wurden Reaktivitätsreihen von Isocyaniden aufgestellt. In Konkurrenzexperimenten wurde die Produktverteilung verschiedener Isocyanide in der U- und der P-MCR als Funktion des Lösungsmittels und der Konzentration untersucht.<sup>[107]</sup> Die Reaktivität wird dabei hauptsächlich durch

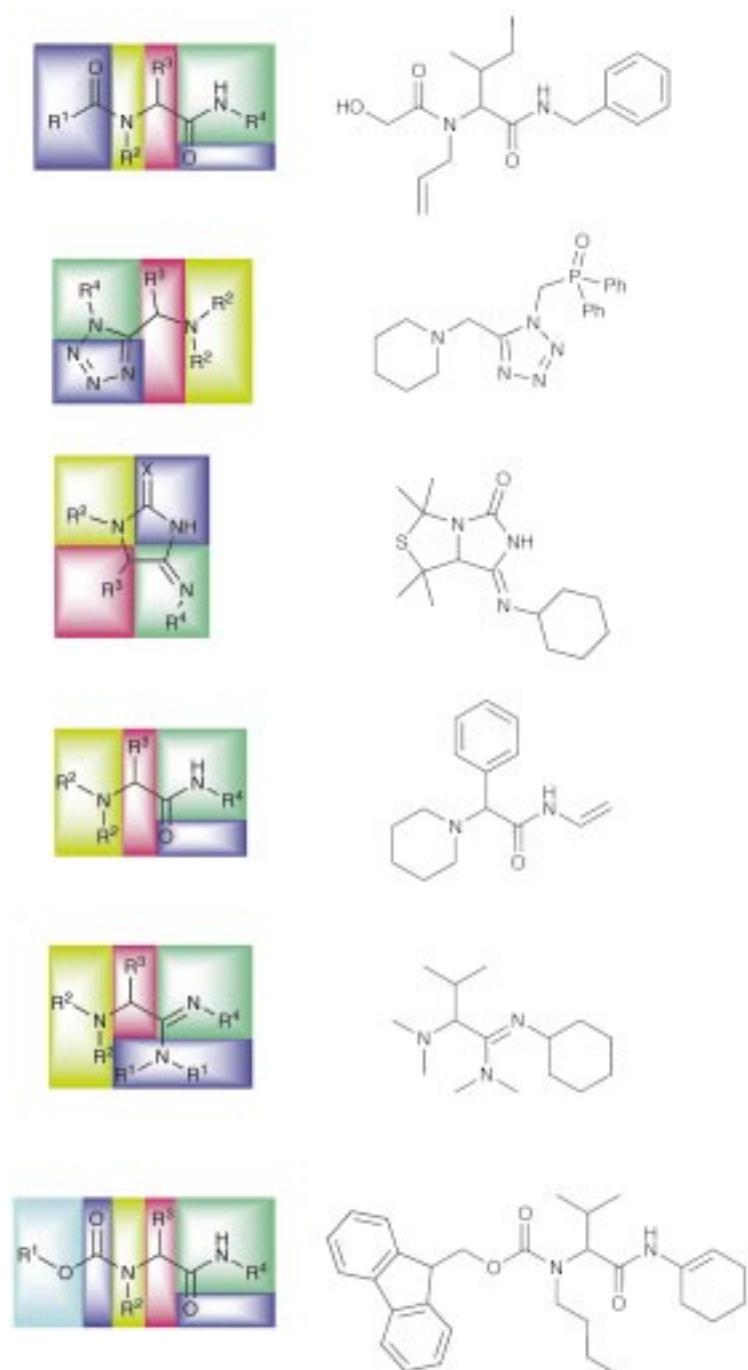
induktive und mesomere und weniger durch sterische Effekte geprägt. Für die Reaktivität ist die Konzentration der Reaktanten wesentlich wichtiger als die Eigenschaften des Lösungsmittels! McFarland hat als Erster systematisch die Produktverteilung der U-4CR in Abhängigkeit von verschiedenen Reaktionsbedingungen untersucht.<sup>[83]</sup>

Iminoaziridine wie **101** reagieren mit Carbonsäuren wie **102** ebenfalls zu Ugi-Produkten (**105**). Sie sind bekannt dafür, unter thermischen Bedingungen oder säurekatalysiert in Isocyanide und Imine zu zerfallen. In dieser Arbeit wurden erstmals detaillierte spektroskopische Untersuchungen an den schwer fassbaren  $\alpha$ -Addukten (**104**) durchgeführt.<sup>[108]</sup>

Die Diversität der in Schema 7 gezeigten Grundgerüste der U-4CR kommt primär durch die Vielfalt der Säurekomponenten und deren Umlagerungsmöglichkeiten, aber auch durch die Strukturen der Amine sowie die vielen intramolekularen Varianten zustande. Die klassische U-4CR kann sowohl in Lösung als auch an fester Phase durchgeführt werden. Für die Reaktion in Lösung gelten folgende, in über 40 Jahren gemachten Erfahrungen: Als Lösungsmittel werden niedermolekulare Alkohole wie Methanol, Ethanol oder



Trifluorethanol<sup>[109]</sup> verwendet. Auch aprotisch polare Lösungsmittel wie DMF, Chloroform, Dichlormethan, THF oder Dioxan wurden als vorteilhaft beschrieben. Die U-4CR kann darüber hinaus in zweiphasigen, wässrigen Lösungsmittelmischungen durchgeführt werden. Meist verläuft die exotherme U-4CR schnell und bei Raumtemperatur oder darunter innerhalb von Sekunden oder wenigen Minuten ab. Bei großen Ansätzen ist daher eine externe Kühlung zu empfehlen. Im Allgemeinen verläuft die Reaktion besser, wenn die Reaktanten in hoher Konzentration, d.h. 0.5 bis 2 molar, vorliegen. Die Vorkondensation von Amin und Oxoverbindung wirkt sich meist positiv auf die Ausbeuten aus. Die Zugabe von Lewis-Säuren kann von Vorteil sein, wie anhand des oben diskutierten Mechanismus der U-4CR einsichtig ist. Dies ist vor allem bei elektronenreichen, wenig elektrophilen Schiff-Basen der Fall. Vor kurzem wurde der reaktionsbeschleunigende Effekt von Mikrowellen auf die U-4CR beschrieben.<sup>[110]</sup>



Schema 7. Diversität der Grundgerüste, die durch U-MCRs bei Variation der Säurekomponente erhalten werden können. Die Komponenten sind farbcodiert: Die Säurekomponente ist blau, die Oxokomponente rot, die Aminkomponente gelb und die Isocyanidkomponente grün unterlegt.  $\text{N}=\text{N}-\text{N}$  und  $\text{R}_2\text{N}$  in der zweiten bzw. fünften allg. Formel stammen aus den Säuren  $\text{HN}$  bzw.  $\text{H}_2\text{NR}_2\text{Cl}$ ; im sechsten Beispiel ist die Säure  $\text{R}^1\text{OCOOH}$  zusammengesetzt aus  $\text{CO}_2$  (blau) und  $\text{R}^1\text{OH}$  (hellblau).

### 3.1. Peptide, Peptoide und stereoselektive U-4CRs

Die klassische, in vielen Lehrbüchern beschriebene Variante der U-4CR ist die Reaktion zwischen einem primären Amin, einer Oxokomponente (Aldehyd oder Keton), einem Isocyanid und einer Carbonsäure zu einem  $\alpha$ -Aminoacylamid. Im Verlauf dieser Reaktion werden zwei Amidbindungen

gebildet. Die Möglichkeit der Peptidsynthese durch die U-4CR wurde daher früh erkannt und diskutiert. Dabei wurden zwei Strategien verfolgt, die Peptid-Segment-Kupplung durch U-4CR (4CC-SC) und die Synthese von Peptidfragmenten mit stereoselektiver U-4CR (4CC-SSS), die beide in einer Übersicht detailliert dargestellt wurden.<sup>[111]</sup>

Bei der 4CC-SC werden geeignete carboxyterminal- und aminoterminal-geschützte Peptidfragmente mit einem Aldehyd und einem Isocyanid umgesetzt, wobei z.B. durch den Einsatz von *o*-Nitrobenzaldehyd eine Spaltstelle eingebaut wird. Nach der U-4CR wird der Kupplungsbalast abgespalten.

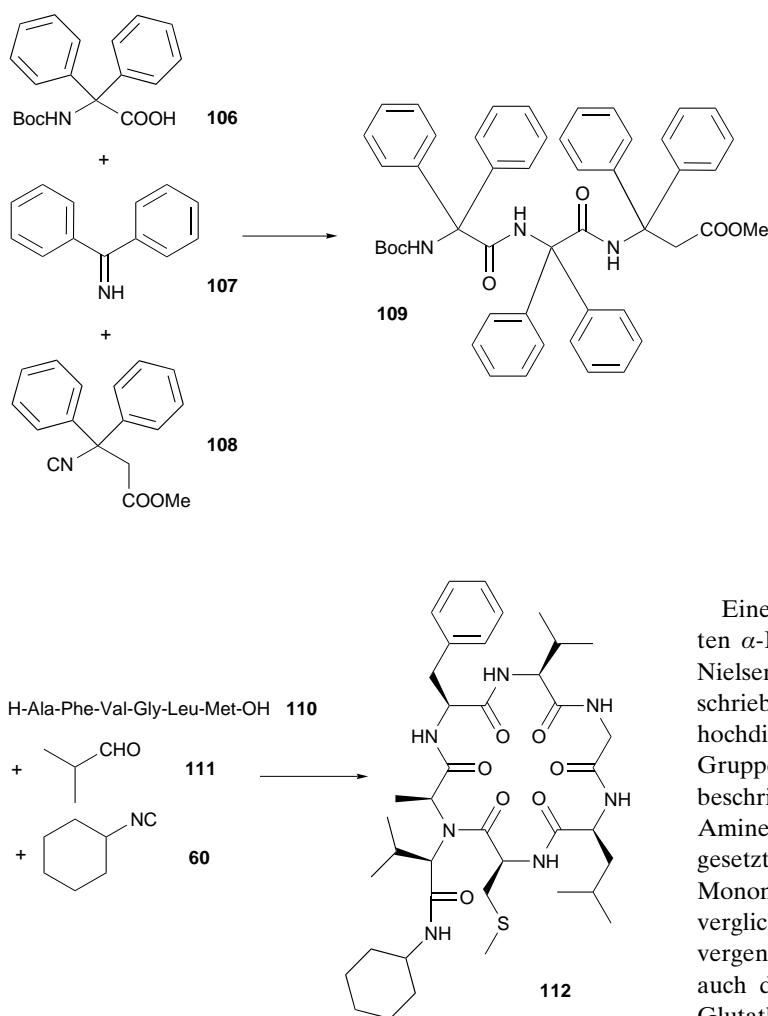
Im Rahmen der 4CC-SSS wird ein aminoterminal geschütztes Peptidfragment mit einem Chiralität induzierenden Amin, das als chirales Ammoniakäquivalent dient, einem Isocyanopeptid und einem Aldehyd umgesetzt. Nach der U-4CR wird der dirigierende Aminrest abgespalten. Durch mehrfache Wiederholung der Sequenz kann ein Peptid aufgebaut werden.

Bis heute ist das Problem der Kontrolle des neu gebildeten Stereozentrums noch nicht endgültig gelöst. Viele Wege wurden verfolgt: Am vielversprechendsten erwiesen sich bisher Zuckeramine und  $\alpha$ -Ferrocenylalkylamine, die nach der U-4CR abgespalten und im Prinzip wiederverwendet werden können.<sup>[112]</sup>

Das Potential der Ugi-Reaktion zur Herstellung nichtnatürlicher  $\alpha$ -Aminosäuren wurde schon sehr früh erkannt. So berichteten Joullié et al. über die Synthese von enantiomererenreinen heterocyclischen  $\alpha$ -Aminosäuren unter Verwendung von chiralem Phenylethylamin.<sup>[113]</sup>

Die U-4CR hat sich auch bei der Synthese von  $\alpha,\alpha$ -Dialkyl- oder -Diaryldipeptidfragmenten bewährt. Auf diese Weise konnten unter anderem  $\alpha,\alpha$ -Diisopropyl- und  $\alpha,\alpha$ -Diphenyldipeptide hergestellt werden.<sup>[114]</sup> Unseres Wissens ist dies die einzige Methode, um zu solch sterisch überfrachteten Peptidbausteinen zu gelangen. Die große sterische Hinderung wird besonders deutlich, wenn man versucht, Kalottenmodelle von diesen Verbindungen zu bauen. Eine japanische Gruppe hat durch eine U-4CR bei sehr hohen Drücken  $\alpha,\alpha$ -Diphenyldipeptide hergestellt.<sup>[115]</sup> Von der gleichen Arbeitsgruppe wurden Verbindungen dieses Typs auch bei Normaldruck und Raumtemperatur hergestellt. Dabei wurde vorkondensiertes Diphenylimin **107** mit N-geschütztem  $\alpha,\alpha$ -Diphenylglycin **106** und  $\alpha,\alpha$ -Diphenylisocyanpropionsäuremethylester **108** umgesetzt und die resultierenden Tripeptide wie **109** konnten bei Raumtemperatur nach 14 h in 55 % Ausbeute nach Chromatographie erhalten werden.<sup>[116]</sup>

Lineare Hexapeptide wie **110** können durch die Reaktion von Isocyaniden (**60**) und Aldehyden (**111**) in guten Ausbeuten zu cyclischen 18-gliedrigen Hexapeptiden wie **112** cyclisiert werden.<sup>[117]</sup> Diese Reaktion verläuft über ein 21-gliedriges  $\alpha$ -Addukt.



Will man mit dem primären U-4CR-Produkt weitere Reaktionen durchführen, spielen vorgefertigte Spaltstellen eine wichtige Rolle. An diesen Sollbruchstellen entstehen neue funktionelle Gruppen für nachfolgende Reaktionen. Seit den Anfängen der U-4CR hat man sich mit der Entwicklung solcher spaltbaren Reagentien beschäftigt. Tabelle 4 gibt einen Überblick über die bislang beschriebenen spaltbaren Reagenzien.

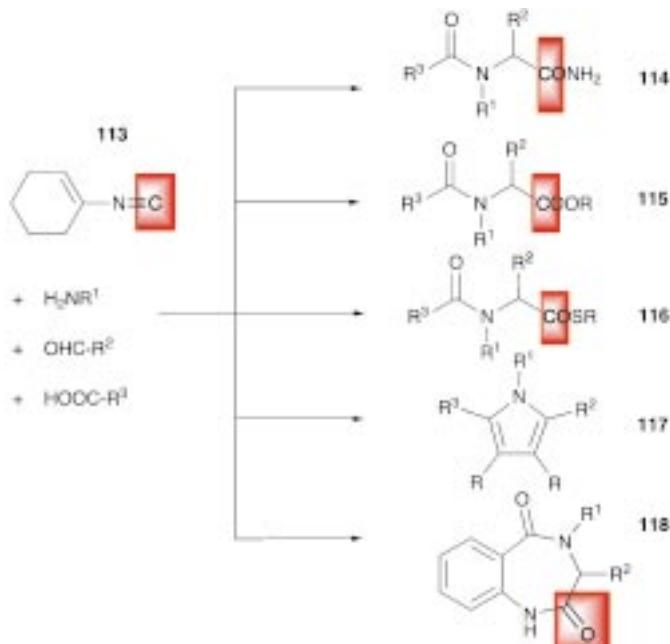
Von dem 1961 von Ugi als Isocyanid für nachfolgende Spaltungen zu primären Amiden **114** eingeführte Cyclohexenylisocyanid **113** wurden 1996 von Armstrong et al. weitere Anwendungen beschrieben. Damit können nach der U-4CR Derivatisierungen zu Carbonsäuren, Estern **115**, Thioestern **116**, Pyrrolen **117** und Benzodiazepinen **118** durchgeführt werden (Schema 8).<sup>[118, 134]</sup> Dabei wird ein Münchnon<sup>[135]</sup> als Intermediat diskutiert. Aufgrund der vielseitigen Umwandlungsmöglichkeiten wurde für **113** von Armstrong die Bezeichnung „universelles Isocyanid“ eingeführt.<sup>[136]</sup>

Generell geht bei invarianten (wie z.B. harzgebundenen) Komponenten eine Dimension verloren, d.h. aus einer U-4CR wird mit einem „universellen Isocyanid“ faktisch eine Reaktion, bei der nur drei Komponenten und damit auch nur drei Substituenten variabel sind. Das Cyclohexenylisocyanid stellt nur ein C-Atom im Produktmolekül.

Peptidomimetische Bibliotheken  $\alpha$ -methylierter Aminosäurederivate wurden aus den entsprechenden Methylketonen sowohl in Lösung als auch an Rink-Harz in 31–71 % Ausbeute beschrieben.<sup>[137]</sup> Von den entsprechenden  $\alpha$ -Methyl- $\alpha$ -alkyl(di)-peptiden verspricht man sich bessere pharmakokinetische Eigenschaften gegenüber denen der natürlichen Peptide.

N-geschützte  $\alpha$ -Aminosäuren reagieren mit cyclischen Thiazolidinen, 2*H*-1,3-Oxazinen<sup>[138]</sup> und 2*H*-1,3-Benzoxazinen vom Asinger-Typ zu ungewöhnlichen Peptidfragmenten, die nichtproteinogene  $\alpha$ -Aminosäuren enthalten.<sup>[139]</sup> Die Reaktion von vorkondensierten Schiff-Basen, z.B. von Asinger-Heterocyclen, mit ungeschützten Aminosäuren, Di- oder Tripeptiden und Isocyaniden eignet sich zur einstufigen Herstellung von ungeschützten Oligopeptiden. Es handelt sich hierbei um eine schutzgruppenfreie Peptidsynthese.<sup>[140]</sup>

Eine repetitive U-4CR mit multifunktionellen N-geschützten  $\alpha$ -Isocyanaminen wie **122**, die einen kurzen Zugang zu Nielsens Polyamidnucleinsäure (PNA) eröffnet, wurde beschrieben.<sup>[141]</sup> Dieser Weg eignet sich auch zum Aufbau von hochdiversen PNA-Monomeren wie **123**.<sup>[142]</sup> Eine andere Gruppe hat einen alternativen Weg zu PNA-Monomeren beschrieben.<sup>[131]</sup> Dabei werden Nucleobasesessigsäuren mit Aminen, Oxoverbindungen und spaltbaren Isocyaniden umgesetzt. Nach Spaltung der Amidgruppe resultieren PNA-Monomere (Tabelle 4, Nr. 11). Diese Monomersynthese ist verglichen mit der klassischen Monomersynthese hoch konvergent, kurz und sehr variabel.<sup>[143]</sup> An gleicher Stelle wurde auch die Synthese von Phosphonopeptiden wie **124** sowie Glutathionederivaten wie **125** durch U-4CR veröffentlicht.



Schema 8. 1-Cyclohexenylisocyanid reagiert in der U-MCR zu  $\alpha,\beta$ -unge-sättigten Amiden, die wiederum in eine Vielzahl von Folgeprodukten überführt werden können. Meist stammt dabei nur ein Kohlenstoffatom (rot) des Produkts aus dem Isocyanid.

Tabelle 4. Bislang beschriebene spaltbare Reagenzien für IMCRs. Es ist jeweils ein Beispiel mit Reaktionsbedingungen und Ausbeuten aufgeführt.

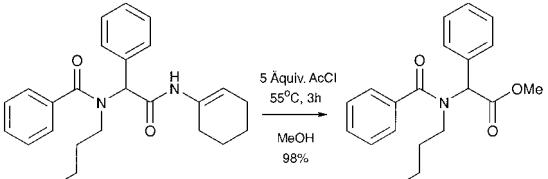
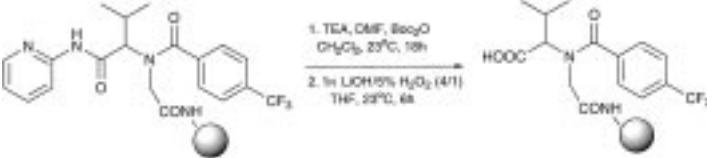
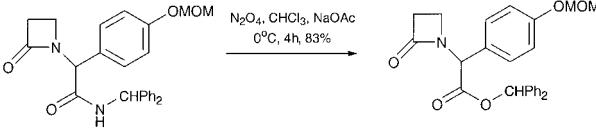
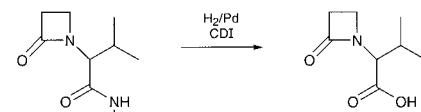
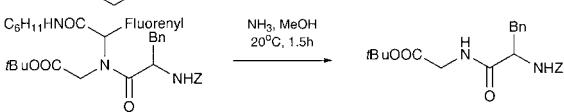
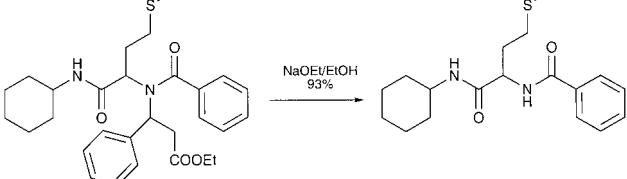
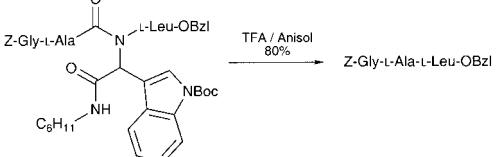
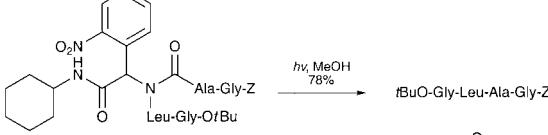
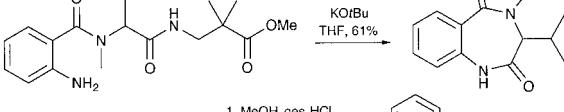
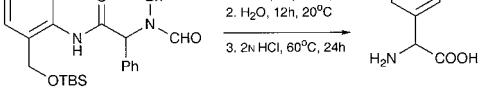
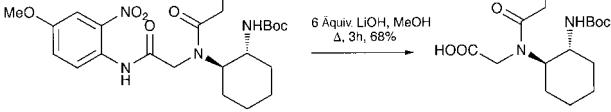
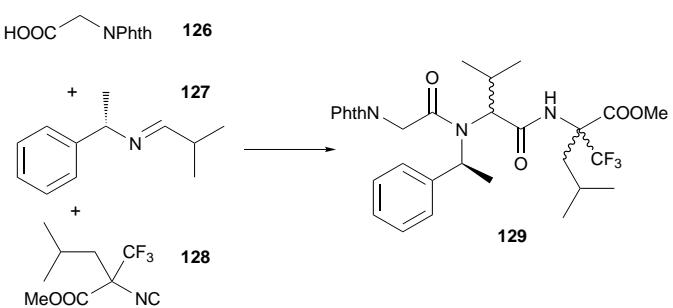
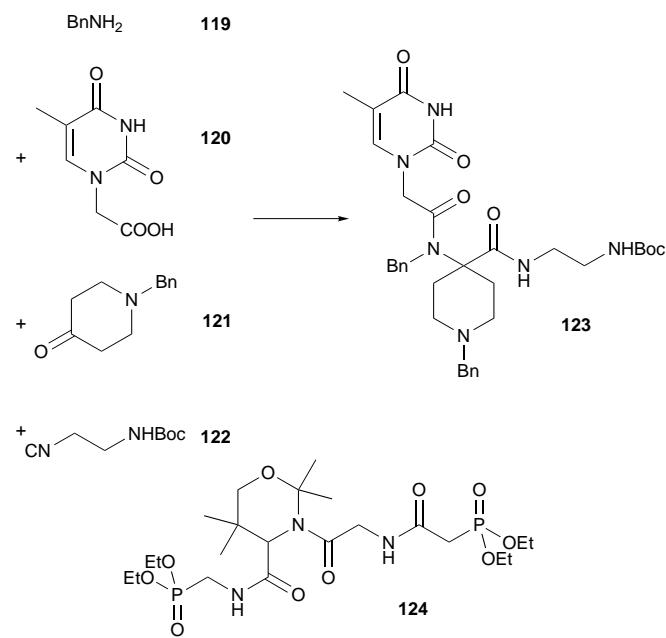
Nr.	spaltbares Reagens	Beispiel <sup>[a]</sup>	Bemerkung	Lit.
1	cyclohexenecarbonitrile		über Münchnone zu verschiedenen funktionellen Gruppen spaltbar (siehe Schema 8); alternativ lassen sich auch Benzylisocyanide einsetzen	[118]
2	2-pyridinecarbonitrile		an der Festphase hydrolysierbare 2-Pyridinamide, die über Münchnone Pyrrole geben oder zu Carbonsäuren gespalten werden können	[119, 120]
3	p-phenylbenzonitrile		oxidativ mit N2O4 spaltbar zu den Ph2CH-Estern; ebenso kann p-Nitrophe-nyl(PNP)-Isocyanid oxidativ zu PNP-Estern umgewandelt werden	[121, 122]
4	2-phenylbenzonitrile derivatives		U-4CR, Schutzgruppe mit H2/Pd abspalten und mit CDI kondensierend spalten	[123]
5	indole-3-formyl		Abspalten des Aldehyd-Isocyanid-Teils mit NH3 in MeOH bei Raumtempe- ratur	[124]
6	amino acid amide		milde Abspaltung des Aminrestes, gutes Ammoniakäquivalent	[125]
7	tryptamine		saure Abspaltung des Aldehyd-Isocyanid-Teils	[126, 127]
8	nitrobenzaldehyde		photochemisch spaltbar	[128]
9	amino acid amide		basische Spaltung der sekundären Amidbindung zu Estern und Carbonsäuren mit KOtBu	[129]
10	benzyl isocyanide		spaltbares Isocyanid, das mit Zuckeraminen zu einer hohen Diastereo-selektivität führt	[130]
11	nitrobenzaldehyde		zur Carbonsäure spaltbares Isocyanid	[131]

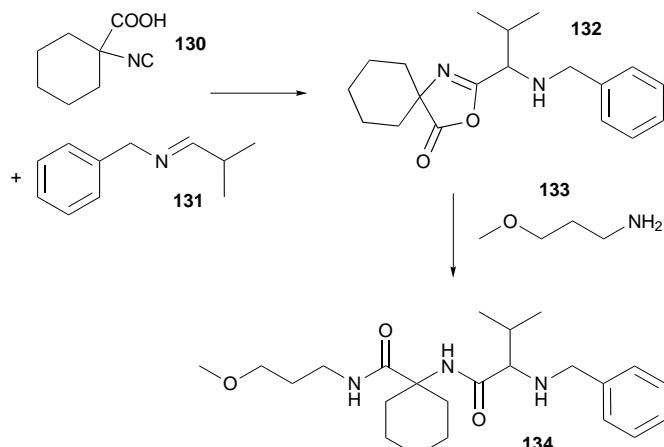
Tabelle 4. (Fortsetzung).

Nr.	spaltbares Reagens	Beispiel <sup>[a]</sup>	Bemerkung	Lit.
12			O <sub>2</sub> /Ni <sup>II</sup> -Phthalocyanin(Pc)	[132]
13			2-Picolyamin-1-oxid (X = NH <sub>2</sub> ) und 2-Picolylisocyanid-1-oxid (X = CN) als Komponenten der U-4CR mit nachfolgender saurer Spaltung zum primären Amin bzw. zur Säure	[133]

[a] Abkürzungen: TEA = Triethylamin, MOM = CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, CDI = Carbonylimidazol, Bn = Benzyl, Bzl = Benzoyl, Pg = Schutzgruppe, TBS = *t*BuMe<sub>2</sub>Si, T = Thymin.



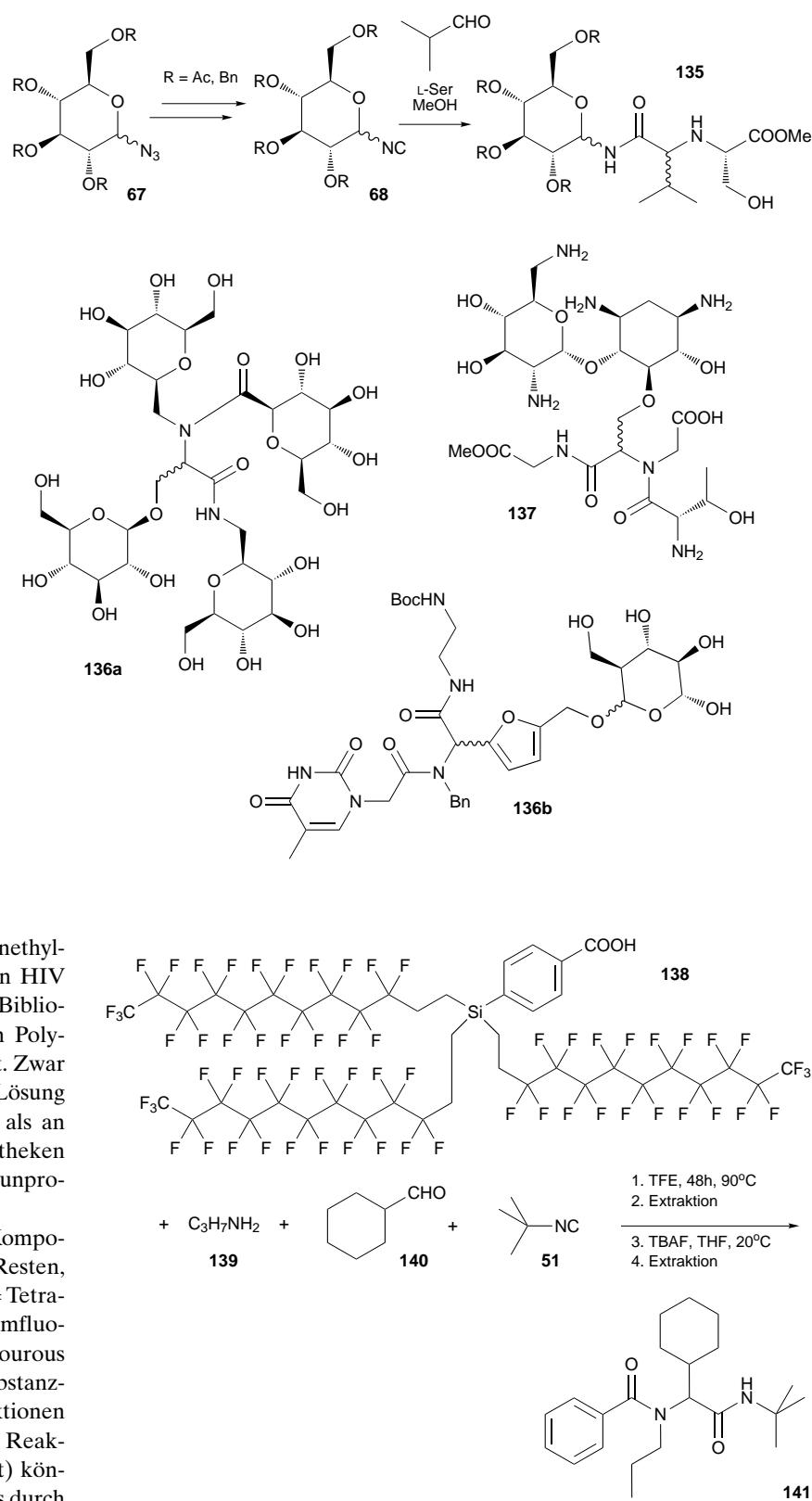
Wird 1-Isocyancyclohexan-1-carbonsäure **130** als bifunktionelle Ausgangsverbindung mit der Schiff-Base **131** in der U-4CR umgesetzt,<sup>[144, 145]</sup> so kann das intermediäre  $\alpha$ -Addukt **132** isoliert werden und im selben Reaktionsgefäß mit einem weiteren Nucleophil, z.B. einem zweiten Amin **133** zu **134** umgesetzt werden. Insgesamt entspricht diese Reaktion zu **134** somit einer U-5CR. Das Intermediat **132** ist das erste beschriebene, isolierbare stabile  $\alpha$ -Addukt.



Mit teil- oder perfluorierten Oxoverbindungen können die sonst nur schwer herstellbaren, pharmakologisch aber sehr interessanten fluorierten  $\alpha$ -Aminosäurederivate erhalten werden.  $\alpha$ -Trifluormethylsubstituierte  $\alpha$ -Aminosäuren wie **129** (PhthN = Phthalimidyl) konnten an den C- und N-terminalen Enden von Peptiden durch U-4CR eingebaut werden.<sup>[76b]</sup>

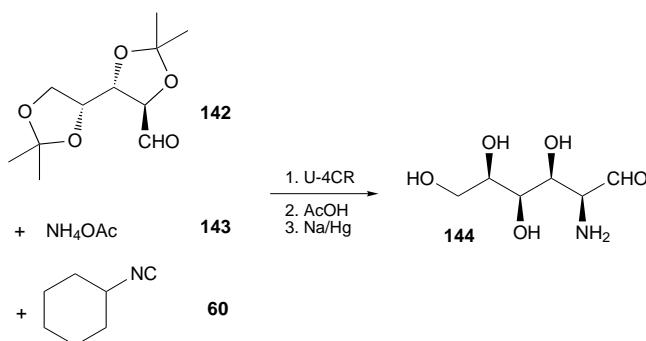
Der schnelle und diverse Aufbau von Glycopeptidbibliotheken gelingt mit Glycosylisocyaniden als Komponenten der U-4CR. Wie zu erwarten ist die Diastereoselektivität sehr niedrig.<sup>[90, 146]</sup> Dagegen konnten hier in einem Schritt und in angesichts der Komplexität befriedigenden Ausbeuten hochkomplexe Glycopeptidfragmente aufgebaut werden, die konventionell sehr zeitaufwändig über viele Stufen synthetisiert werden müssten. So konnte **135** in einer U-3CR von Serinmethylester, dem Glycosylisocyanid **68** und Isobutyraldehyd in 15% Ausbeute nach Chromatographie erhalten werden. In einem anderen Artikel und einem Patent ist die Verwendung der U-4CR zur Synthese von Glykokonjugaten beschrieben.<sup>[147]</sup> So konnten Glycosylderivate von allen vier Komponenten hergestellt werden und erfolgreich zum erwarteten Tetrapeudoglycosid **136a** umgesetzt werden. Alle Glycosylderivate wurden geschützt eingesetzt. Unserer Erfahrung nach ist dies häufig nicht nötig, da die Reaktion auch in Gegenwart von freien Hydroxygruppen in sehr guten Ausbeuten abläuft. So lässt sich z.B. das Nucleobasenglykonjugat **136b** in nahezu quantitativer Ausbeute aus dem entsprechenden ungeschützten Furfuralzucker, Benzylamin, Thyminessigsäure und 2-Boc-1-Isocyanethylamin herstellen.<sup>[148]</sup> Park et al. haben gegen HIV wirkende Ras-Raf-Protein-bindende Ugi-Bibliotheken aus Verbindungen wie z.B. **137** an Polyethylen glycol (PEG) in Lösung synthetisiert. Zwar waren die Ausbeuten der entsprechend in Lösung synthetisierten Verbindungen nicht besser als an PEG, doch war die Reinigung der Bibliotheken durch einfaches Ausfällen mit Diethylether unproblematischer.<sup>[149]</sup>

Curran et al. heben die Vorteile von Komponenten mit langkettigen perfluorierten Resten, z.B. **138**, in der U-4CR hervor (TFE = Tetrafluorethylen; TBAF = Tetrabutylammoniumfluorid).<sup>[150]</sup> Diese fluorierten Markierungen (flourous labels) erleichtern die Reinigung der Substanzbibliotheken. Die Produkte von Ugi-Reaktionen („Ugis“) mit fluorierten Substraten (diese Reaktionen werden auch als „Flugis“ bezeichnet) können vorteilhaft von überschüssigem Reagens durch Flüssig-Flüssig-Extraktion mit fluorierten Phasen gereinigt werden. Anschließend werden die fluorierten Gruppen (flourous tags) vom Produkt abgespalten. Analoge Methoden wurden für die Biginelli-Reaktion („Fluginelli“-Reaktionen) beschrieben. Bislang wurde die herkömmliche Methode nicht mit der „Flugi“-Methode bezüglich Reinheit und Ausbeute sowie Syntheseaufwand und Reagentienpreis verglichen.



Ob diese Technik größere Bedeutung erlangen wird, bleibt abzuwarten.

Russische Autoren haben die U-4CR in der Synthese von Glucosamin **144** eingesetzt. Dabei reagierten Ammoniumacetat mit dem Isocyanid **60** und dem chiralen von Glucose abgeleiteten Aldehyd **142** zum Ugi-Produkt, dessen Acetal-



funktionen sauer und dessen Amidfunktionen reduktiv unter Bildung von **144** gespalten wurden.<sup>[151]</sup>

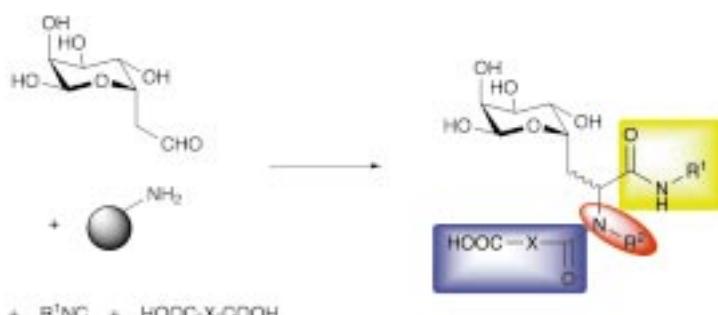
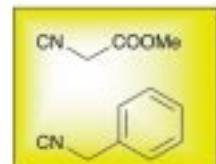
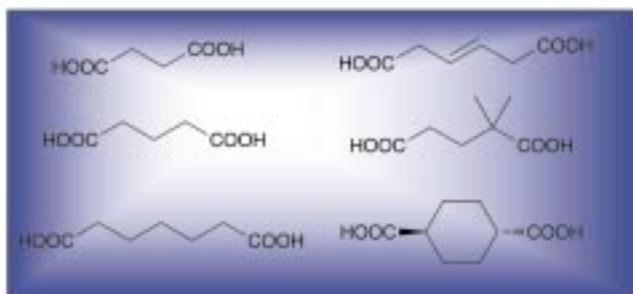
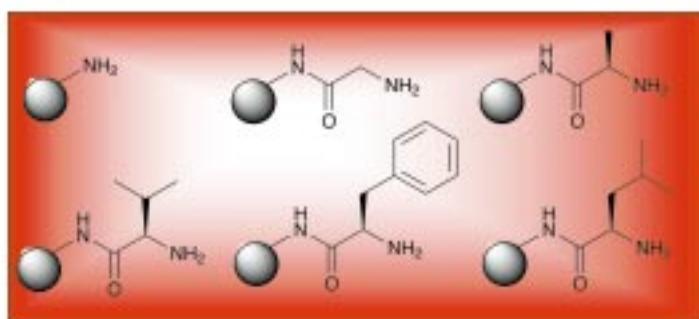
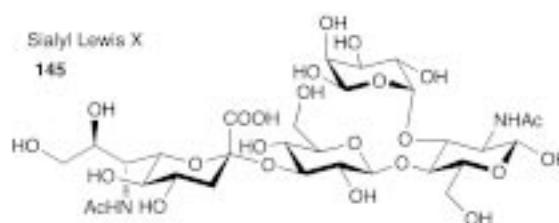
Sialyl-Lewis-X **145** spielt eine herausragende Rolle bei der Zell-Zell-Erkennung. Bibliotheken von Sialyl-Lewis-X-Mimetika sind daher Ziel vielfältiger Synthesebemühungen. Als C-Glycosid-Peptid-Liganden einsetzbare Verbindungen wurden durch U-4CR an Rink-Harz hergestellt (Schema 9).<sup>[152]</sup> Bemerkenswerterweise ist es mit der harzgebundenen Aminkomponente möglich, ungeschützte Dicarbonsäuren einzusetzen, die aufgrund der hohen Verdünnung an der festen Phase nur einmal reagieren. Eine entsprechende direkte Synthese mit ungeschützten Dicarbonsäuren ist in Lösung nicht möglich.

Der Einsatz von harzgebundenen Ausgangsverbindungen in MCRs wurde von verschiedenen Autoren beschrieben. Neben Merrifield- werden bevorzugt Wang-, Tentagel- und Argogel-Harze verwendet. Die Ugi-Reaktion zur Herstellung von Pyrimidinen wie **146** an hoch beladenem Merrifield-Harz wurde von einer Gruppe bei Hoffmann La-Roche beschrieben (Schema 10).<sup>[153]</sup>

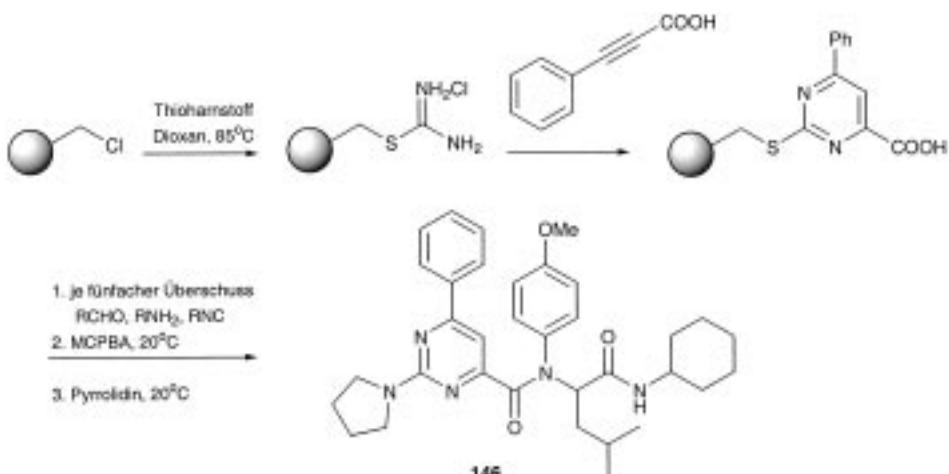
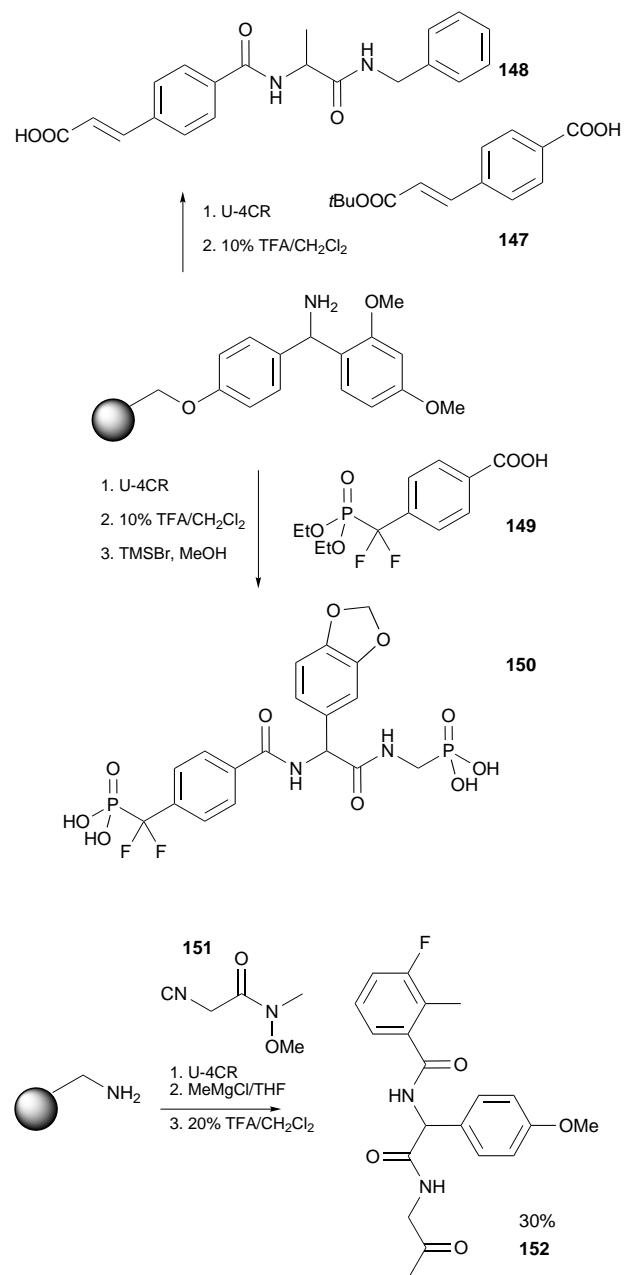
Die Herstellung potenter Inhibitoren der hämatopoetischen (blutbildenden) Protein-Tyrosin-Phosphatase durch U-4CR wurde von einer Gruppe bei der Firma Ontogen beschrieben. Die Überexpression des Enzyms tritt in akut leukämischen Zellen auf. Ein gemeinsames Element der Bibliothek ist *tert*-Butyl-4-carboxycinnamat **147**, das in allen Verbindungen, z.B. **148**, auftritt. Die Bibliothek wurde wiederum an Rink-Harz aufgebaut

(TFA = Trifluoressigsäure).<sup>[154]</sup> Der Einsatz von Radiofrequenzmarkierungen (radio frequency tags) wurde an einer analogen U-4CR-Bibliothek beschrieben.<sup>[155]</sup> Eine andere Arbeitgruppe berichtete über die Synthese von SH2-Domänen-Inhibitoren mit  $\alpha,\alpha$ -Difluormethylphosphonat **149** als zentralem Element. Auch hier wurde die Bibliothek an Rink-Amin-Harz synthetisiert. Die Ausbeuten der beschriebenen Produkte liegen zwischen 11 und 95% bei einer HPLC-Reinheit von meist weit über 80%.<sup>[156]</sup> Beispielsweise konnte das Produkt **150** in 77% Ausbeute isoliert werden.

Der Aufbau von  $\alpha$ -Oxodipeptiden **152** als Serinproteinase-Inhibitoren gelingt durch die Einführung des Weinreb-Amid-isocyanids **151** in eine U-4CR-Bibliothek und nachfolgende Dervatisierung mit Grignard-Reagentien an Rink-Amin-



Schema 9. Synthese von Sialyl-Lewis-X-Analoga durch Festphasen-U-4CR.

Schema 10. Synthese von **146**; MCPBA = *meta*-Chlorperbenzoësäure.

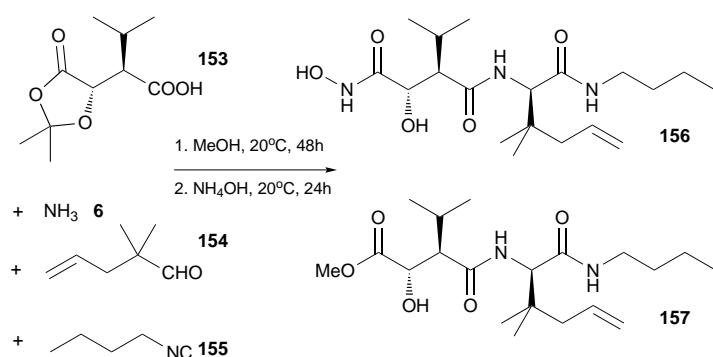
Harz. Verbindungen dieses Typs sind als antikonvulsive (krampflösende) Agentien interessant.<sup>[157]</sup>

### 3.2. Variation der Aminkomponente

Die Strukturvielfalt der U-MCRs kommt sowohl durch die verschiedenen Typen der einsetzbaren Säurekomponenten als auch durch die Vielzahl der „aminartigen“ Komponenten zustande.

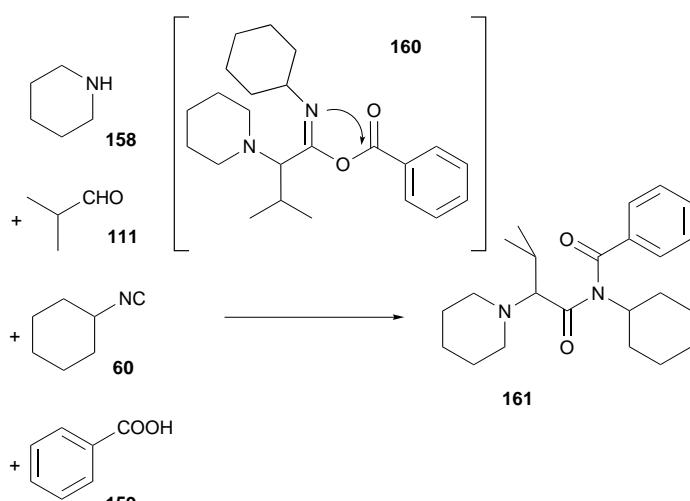
Ammoniak reagiert als einfachstes Amin in der U-4CR. Bibliotheken von Analoga des Metalloproteinase-Inhibitors und Natur-

stoff Marimastat wurden von einer Gruppe bei der Firma British Biotech beschrieben. In einer zweistufigen Reaktion wurden Ammoniak **6**, die Carbonsäure **153**, der Aldehyd **154** und das Isocyanid **155** in einer U-4CR umgesetzt und ohne Isolierung des Zwischenprodukts mit Hydroxylamin zur Hydroxamsäure **156** umgesetzt. Das Produkt wurde in mäßigen bis guten Ausbeuten isoliert. Als Nebenreaktion tritt die Ammoniak-katalysierte Bildung des Methylester **157** auf, die allerdings durch Vorkondensation der Schiff-Base unterdrückt werden kann.<sup>[158]</sup> In manchen Fällen sind die Umsätze und Ausbeuten mit Ammoniak als Aminkomponente aber niedrig. Alternativ kann dann z.B. 2,4-Dimethoxybenzylamin als Aminkomponente eingesetzt werden und das entsprechende Amid in bekannter Weise sauer gespalten werden.<sup>[159]</sup>



Primäre Amine reagieren wie oben beschrieben zu den entsprechenden  $\alpha$ -Aminoacylamiden. Werden statt primärer Amine sekundäre wie **158** verwendet, so kann am Aminstickstoffatom des  $\alpha$ -Addukts (**160**) nicht mehr acyliert werden. Hingegen wird das ehemalige Isocyanidstickstoffatom acyliert und es entstehen  $\alpha,\alpha'$ -Diacylimide wie **161**. Diese Reaktionsvariante verläuft bedeutend schneller, wenn die Enamine vorkondensiert werden.<sup>[83, 160]</sup>

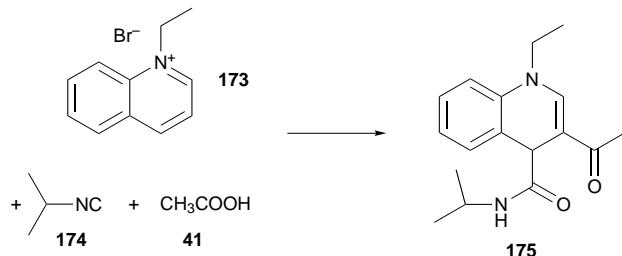
Ammoniakderivate wie Hydrazin, Hydrazide oder Hydroxylamin reagieren analog zu den erwarteten Produkten, z.B. zu **163** und **166**. Hydrazin gibt in schwer zu kontrollierenden



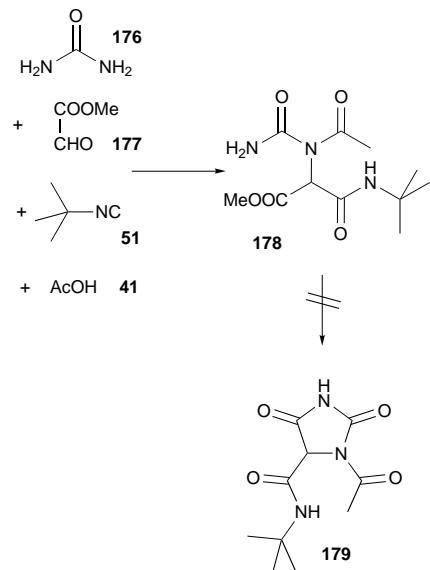
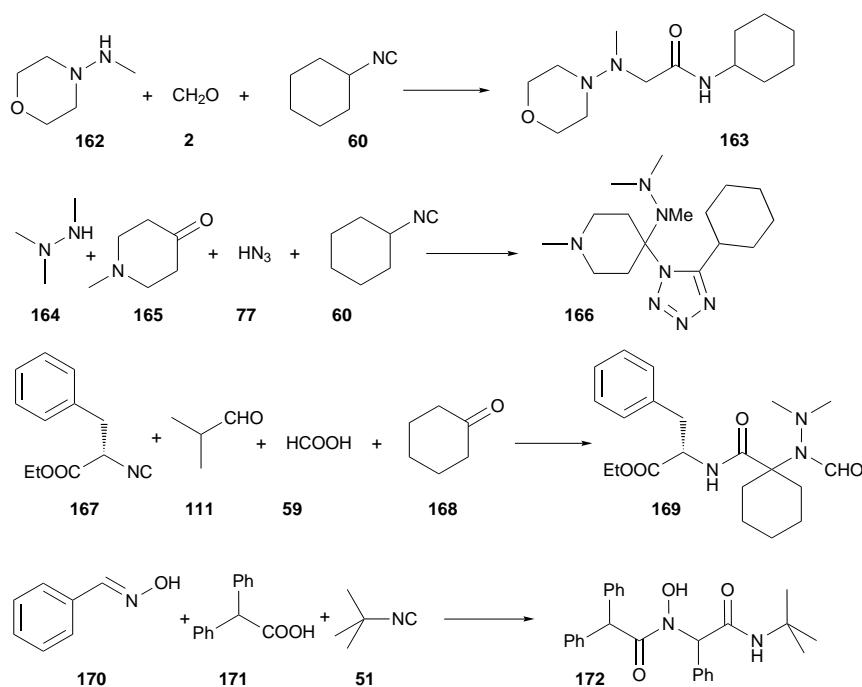
Reaktionen die Mono-, Bis-, Tris- und Tetrakis-Produkte sowie gemischte Ugi-Mannich-Produkte (UM-5CR). Monoacylierte Hydrazine lassen sich dagegen selektiv einmal im Sinne einer Ugi-Reaktion zu den hochsubstituierten Hydrazinen umsetzen.<sup>[161]</sup> Leicht lassen sich nicht nur nichtnatürliche Aminosäuren in Peptide einbauen, sondern auch *N*-Aminopeptide wie 169 sind über die Hydrazinvariante der U-4CR in einem Schritt zugänglich.<sup>[162]</sup> Hydroxylamin reagiert je nach Reaktionsbedingungen zu substituierten Hydroxylaminen,  $\alpha$ -Hydroxylamino-*N*-hydroxyamidinen, 2-Hydroxylaminoamiden oder 2,2-Iminodicarboxyamiden.<sup>[38d]</sup> Sterisch hochgradig gehinderte *N*-Hydroxypeptide sind durch U-4CR von Oximenen zugänglich. Die resultierende *N*-Hydroxygruppe kann leicht mit  $TiCl_3$  zum Amid reduziert werden.<sup>[163]</sup> Hydroxylamin und Oxime wie 170 eröffnen die pharmakologisch äußerst interessante Klasse der Hydroxamsäuren (172). Hydroxamsäuren sind potente Metalloprotei-

nase-Inhibitoren mit möglichen Anwendungen in der Therapie proliferativer und inflammatorischer Krankheiten.<sup>[164]</sup> Die durch die U-4CR zugänglichen Hydroxamsäuren sind sonst nur schwer mit diesem Substitutionsmuster und in dieser Vielfalt zugänglich.<sup>[104, 165]</sup>

*N*-Alkylchinoliniumverbindungen wie 173 reagieren wie herkömmliche Immoniumionen entsprechend ihres elektrophilen Charakters in der U-4CR. Theoretisch sind zwei isomere Produkte durch Reaktion in 2- oder 4-Stellung möglich. Tatsächlich findet ausschließlich die Addition in 4-Stellung unter Bildung von 175 statt.<sup>[166]</sup>



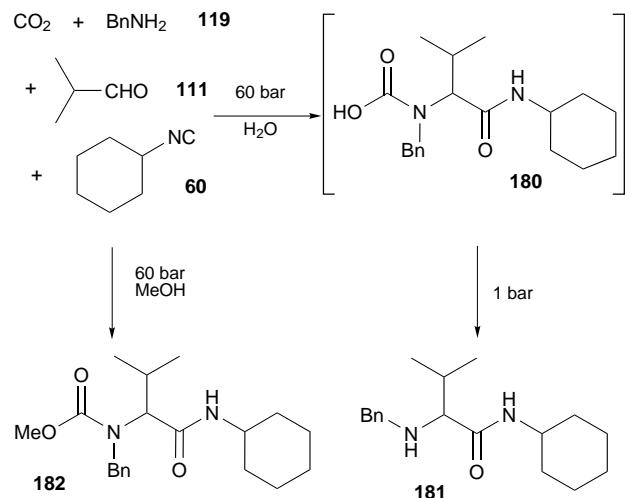
Vor kurzem konnte erstmals gezeigt werden, dass auch Harnstoff 176 basisch genug ist, um als Aminkomponente in der U-4CR zu fungieren. Unter den experimentellen Bedingungen lief die gewünschte Cyclisierung von 178 zu 179 jedoch nicht ab.<sup>[167]</sup>



### 3.3. Variation der Säurekomponente

Die große Strukturvielfalt der U-MCRs kommt primär durch die Vielfalt der Säurekomponenten zustande (siehe Schema 7). Wässrige Mineralsäuren reagieren mit Aminen, Oxokomponenten und Isocyaniden zu  $\alpha$ -Aminoalkylaminen. Dabei fungiert Wasser formal als Säurekomponente.<sup>[83, 160, 168, 169]</sup>

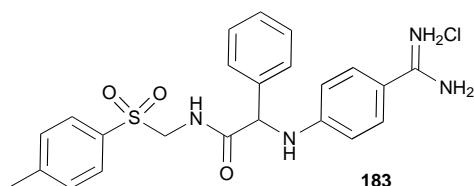
Eine alternative und komplementäre Methode zur Herstellung von  $\alpha$ -Aminoamiden wie **181** besteht in der Reaktion von Isocyaniden mit einem Amin, einer Oxoverbindung und  $\text{CO}_2$  unter Druck. Die intermediär gebildete Carbamidsäure (**180**) wird nach Entspannen des Druckreaktors hydrolysiert.<sup>[170]</sup>



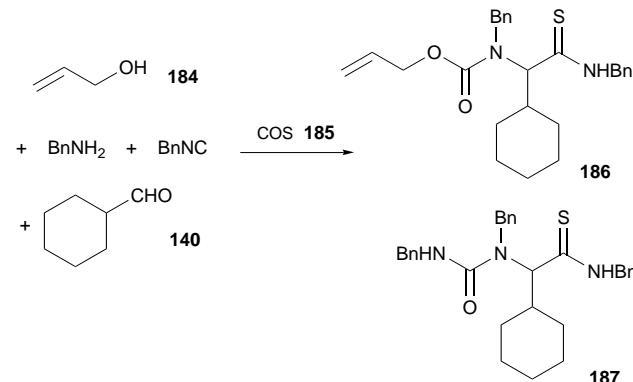
Während sich Schwefelwasserstoff nur in Form von Thiolsulfat als Säurekomponente zu  $\alpha$ -Aminothioamiden umsetzen lässt, reagiert Selenwasserstoff glatt zu den  $\alpha$ -Aminosenoamiden.<sup>[102]</sup>

Alkohole liegen in  $\text{CO}_2$ -Atmosphäre im Gleichgewicht mit ihren Monoalkylkohlensäureestern vor. Diese können als Säurekomponente in der U-MCR fungieren (siehe z.B. Reaktion zu **182**). Da die Kohlensäure in situ gebildet wird, entspricht diese Reaktion einer U-5CR.<sup>[102, 171]</sup> Während mit niederen, flüssigen Alkoholen die Ausbeuten gut sind, gehen sie mit höheren, festen Alkoholen stark zurück. Gleichwohl kann 9-Fluorenylmethanol als Alkoholkomponente zur Einführung der 9-Fluorenylmethoxycarbonyl(Fmoc)-Schutzgruppe bei Aminen dienen.<sup>[172]</sup>

Weber et al. haben die Synthese von hochpotenten Thrombin-Inhibitoren mit Wasser als Säurekomponenten beschrieben. Sie benutzten dabei eine neue Technik zum Auffinden von Wirkstoffen, den Genetischen Algorithmus.<sup>[173]</sup> Damit kann die potenteste Verbindung aus einem großen Kollektiv von Verbindungen innerhalb kürzester Zeit gefunden werden. Die beschriebene virtuelle Bibliothek war 160000 Verbindungen groß. Innerhalb von wenigen Synthese- und Screeningcyclen konnte der in nanomolaren Konzentrationen wirksame Inhibitor **183** gefunden werden.<sup>[174]</sup>

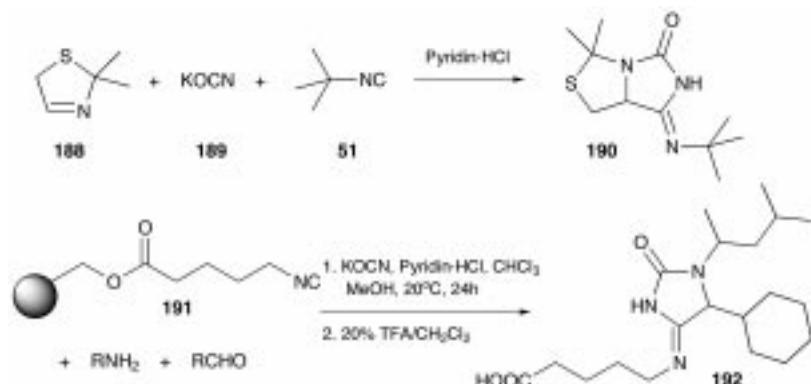


Es wurde auch untersucht, ob anstelle von Kohlensäuren auch Dithio- und Thiokohlensäuren als Säurekomponenten in der U-4CR verwendet werden können. In Analogie zur Bildung der Kohlensäuren aus Kohlendioxid und Alkohol wurden  $\text{CS}_2$  sowie  $\text{COS}$  mit Alkoholen umgesetzt. Mit  $\text{CS}_2$  entstanden Gemische aus  $\alpha$ -Aminothioamiden, Thioharnstoffen und  $\alpha$ -Thioacylamidthioharnstoffen. Für deren Bildung werden von den Autoren mehrere Mechanismen diskutiert.<sup>[172]</sup> Im Falle von Kohlenstoffdisulfid **185** kann das erwartete Produkt **186** neben dem  $\alpha$ -Thioacylamidharnstoff **187** und dem entsprechenden  $\alpha$ -Aminothioamid isoliert werden. Im Fall des Harnstoffs reagiert ein zweites Äquivalent Amin mit dem  $\alpha$ -Addukt. Die Reaktion scheint für die Synthese von  $\alpha$ -Aminothioamiden und  $\alpha$ -Aminothioacylcaramate von Nutzen zu sein.



Cyanwasserstoff und Thiocyanwasserstoff reagieren als Säurekomponenten mit primären Aminen, Oxokomponenten und Isocyaniden zu Iminohydantoinen bzw. Thioiminohydantoinen.<sup>[103]</sup> Die Reaktion wird im Allgemeinen mit Aminhydrochloriden und Cyanat- bzw. Thiocyanatsalzen, alternativ aber auch mit den Aminen, den Cyanat- (**189**) bzw. Thiocyanatsalzen und Pyridinhydrochlorid durchgeführt. Häufig fallen die Produkte aus der Reaktionslösung rein aus. Mit cyclischen Iminen wie **188** werden bicyclische Hydantoinen wie **190** gebildet.

Die Synthese von Hydantoinen wie **192** aus den vier Komponenten Isocyanid, Amin, Aldehyd und Cyanat wurde auch an fester Phase beschrieben. An Wang-Harz gebundenes Isocyanid **191** wird mit Pyridiniumchlorid und Kaliumcyanat bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach Abspaltung der Pro-



dukte mit 20% TFA in Dichlormethan können die Hydantoinen in 41–81% Ausbeute isoliert werden. Die analoge Thiohydantoinssynthese gelang am Wang-Harz im Vergleich zur Synthese in Lösung mit nur unbefriedigenden Ergebnissen.<sup>[175]</sup>

Stickstoffwasserstoffsäure reagiert als Säurekomponente mit primären oder sekundären Aminen und Oxo-verbindungen sowie Isocyaniden zu 1,5-disubstituierten Tetrazolen.<sup>[103, 161a, 168, 176]</sup> Formaldehyd und primäre Amine können zweimal miteinander reagieren und geben Bistetrazolylamine. Mit Ammoniak und kleinen Aldehyden wie Formaldehyd entstehen Tristetrazolylamine. Die häufig beschriebene Lösung von  $\text{HN}_3$  in Benzol kann vorteilhaft durch das leicht handhabbare und weniger toxische  $\text{TMNS}_3$  in Methanol ersetzt werden.<sup>[177]</sup>

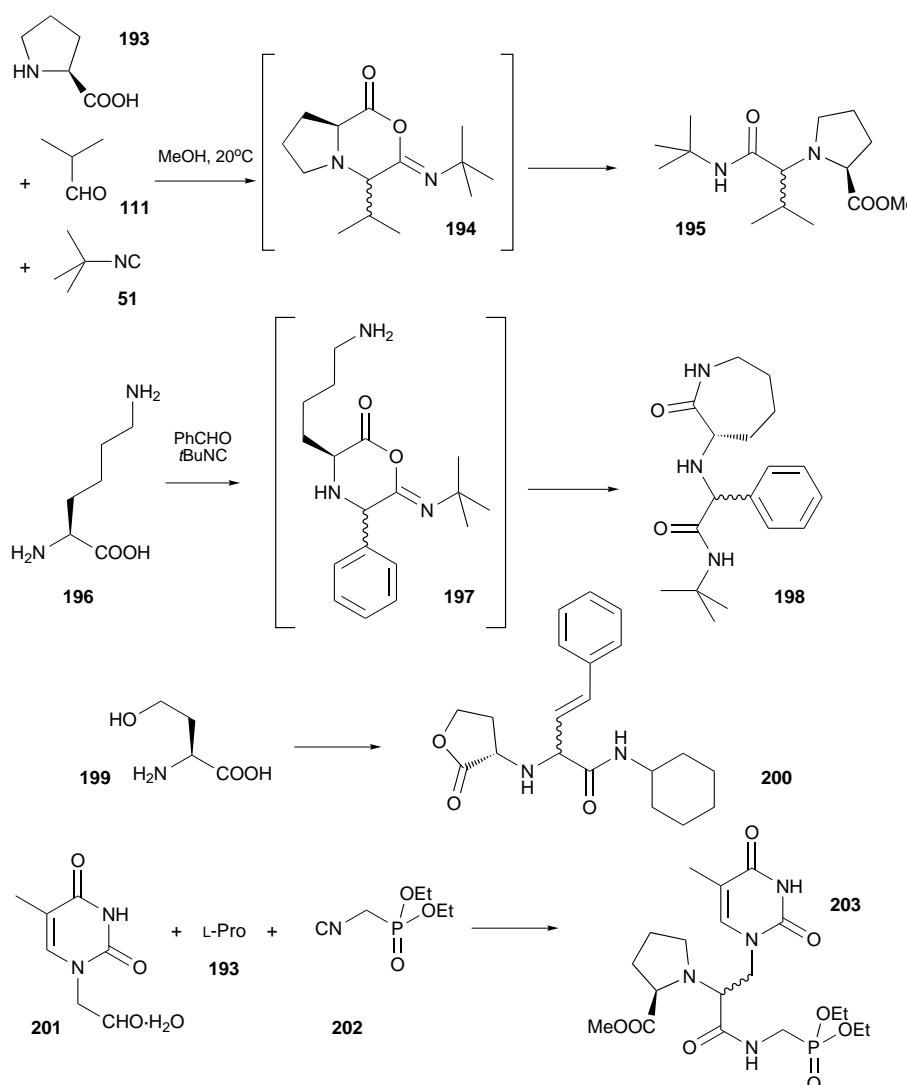
Die Synthese von Tetrazolen und  $\alpha$ -Alkylaminoamiden an fester Phase (Wang-Harz) gelingt in mäßigen Ausbeuten. Die entsprechenden Umsetzungen in Lösung laufen mit wesentlich besseren Ausbeuten ab.<sup>[178]</sup>

Eine wichtige Gruppe von U-MCRs verläuft über bifunktionelle Carbonsäuren.

In Analogie zur Herstellung von  $\beta$ -Lactamen aus  $\beta$ -Aminosäuren durch U-4CR wurde in der Anfangsphase der 4CR versucht, aus  $\alpha$ -Aminosäuren  $\alpha$ -Lactame zu synthetisieren. Statt der erwarteten  $\alpha$ -Lactame wurden jedoch Iminodicarbonsäurederivate isoliert.<sup>[179]</sup>

Das nicht isolierbare, sechsgliedrige Intermediat **194** aus der  $\alpha$ -Aminosäure **193**, dem Aldehyd **111** und dem Isocyanid **51** wird durch das Lösungsmittel Alkohol nucleophil zum stabilen Produkt **195** umgesetzt. Das neu gebildete Stereozentrum wird häufig mit erstaunlich hoher Diastereoselektivität gebildet. Die Selektivität kann durch die Zugabe von Metallsalzen umgekehrt werden.<sup>[180]</sup> Abgesehen von Cystein können alle bekannten natürlichen und viele nichtnatürliche  $\alpha$ -Aminosäuren in dieser Reaktion in meist guten bis sehr guten Ausbeuten mit Aldehyden umgesetzt werden.<sup>[181]</sup>

$\alpha$ -Aminosäuren mit nucleophilen Seitengruppen wie Lysin **196** und Ornithin reagieren intramolekular über die nicht fassbare cyclische Zwischenstufe (**197** im Fall von **196**) zum entsprechenden sieben- (**198**) bzw. sechsgliedrigen  $\alpha$ -Aminolactam.<sup>[182]</sup> Während Serin und Threonin ohne Beteiligung der Hydroxyseitenfunktion intermolekular zu den entsprechenden Iminodicarbonsäurederivaten reagieren, entsteht mit Homoserin **199** als  $\alpha$ -Aminosäurekomponente in Trifluorethanol als Lösungsmittel das  $\alpha$ -Amino- $\gamma$ -lactam **200**.<sup>[183]</sup>



Hunderte von potentiellen Virostatika, z.B. **203**, konnten mit von Nucleobasen abgeleiteten Aldehyden (**201**),  $\alpha$ -Aminosäuren (**193**) und Isocyaniden (**202**) synthetisiert und auf ihre Wirksamkeit hin getestet werden.<sup>[184]</sup>

Die Vorschriften bestechen durch ihre Einfachheit: Nach dem Auflösen der unlöslichen  $\alpha$ -Aminosäure durch Reaktion mit Aldehyd und Isocyanid in Alkohol ist die Umsetzung beendet und das überschüssige Lösungsmittel wird abgezogen. Die Reaktionen verlaufen schnell und bei Raumtemperatur. Viele tausend Iminodicarbonsäurederivate konnten so hergestellt und getestet werden.

Mit diesem Reaktionstyp wurden Mischbibliotheken in Lösung hergestellt.<sup>[185]</sup> Dazu wurden je drei  $\alpha$ -Aminosäuren, Aldehyde und Isocyanide in einem Reaktionsgefäß umgesetzt. Von den erwarteten 54 Verbindungen ( $3 \times 3 \times 3 \times 2$ ) konnten 39 durch GC-MS-Analyse der Mischbibliothek und entsprechender Tochterbibliotheken identifiziert werden.<sup>[186]</sup>

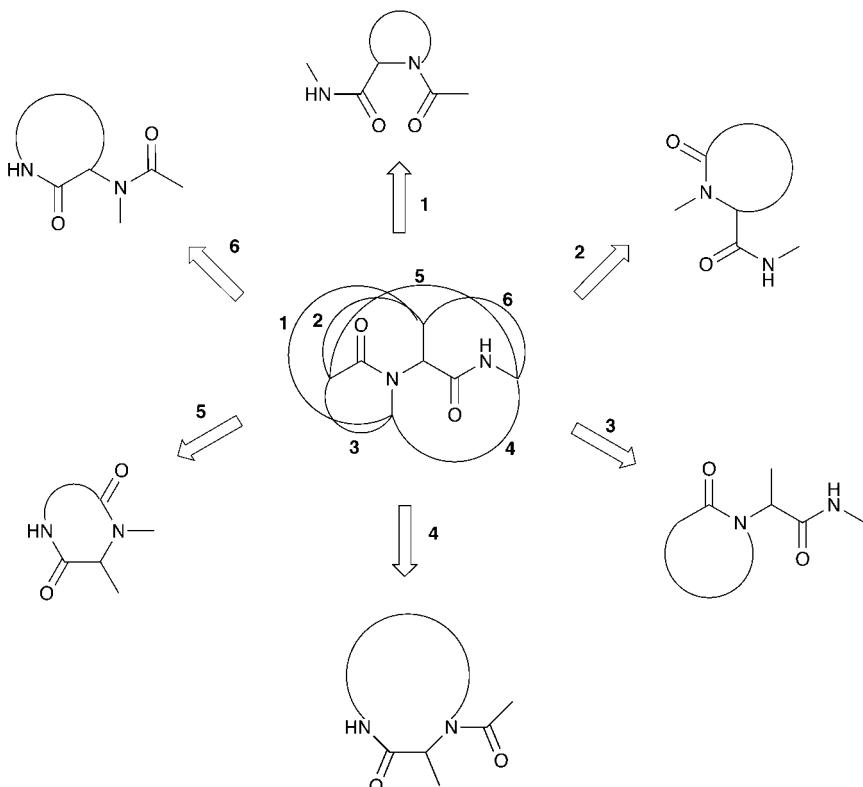
Neben der Ähnlichkeit dieser Ugi-Produkte zu kommerziellen Acetylcholinesterase(ACE)-Inhibitoren sind die Iminodicarbonsäuren als Naturstoffe von Bedeutung: Die Opine sind Inhaltstoffe vieler giftiger Pilze. Sie werden auch aus vireninduzierten Pflanzengallen isoliert. Aufgrund der phar-

makologischen Bedeutung wurden vielfach Bemühungen zur Synthese von Opinen unternommen. Eine alternative, mehrstufige Synthese zum Opin **207** über eine klassische U-4CR mit Benzyloxy-carbonyl(Z)-geschütztem L-Alanin sowie Tosylmethylisocyanat (TOSMIC) **204** und nachfolgende Sekundärtransformationen wurde von einer japanischen Gruppe beschrieben.<sup>[187]</sup>

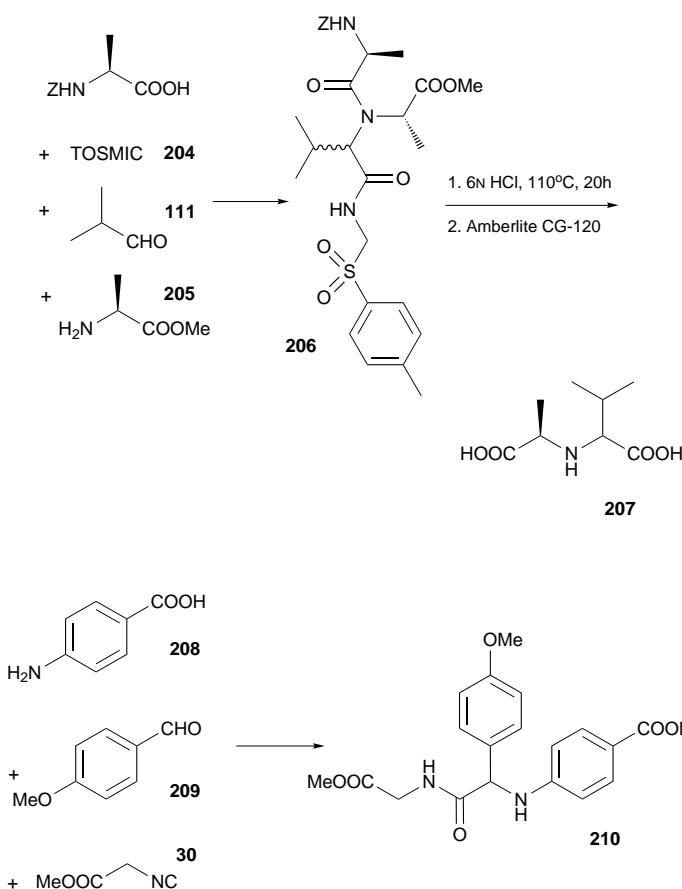
Eine andere nichtnatürliche Aminosäure, 4-Aminobenzoësäure **208**, reagiert mit Oxoverbindungen und Isocyaniden in Methanol zu *N*-Carbamoylmethyl-*p*-aminobenzoësäureestern, wie im gezeigten Fall in 37% Ausbeute zu **210**.<sup>[188]</sup>

### 3.4. Mit bifunktionellen Ausgangsverbindungen zu cyclischen Varianten der U-MCRs

Cyclische Produkte können durch U-MCRs mit bifunktionellen Ausgangsverbindungen oder durch Sekundärreaktionen erhalten werden. Cyclische Varianten der MCRs sind aus vielerlei Hinsicht von Interesse. Zum einen führen sie zu neuen Gerüsttypen, zum an-



Schema 11. Alle topologisch möglichen Kombinationen bifunktioneller Ausgangsverbindungen, die zu cyclischen Gerüsten in der Carbonsäurevariante der U-4CR führen können. Die Varianten 1 (cyclische Imine), 2 ( $\omega$ -Oxocarbonsäuren), 3 ( $\omega$ -Aminocarbonsäuren) und 5 ( $\omega$ -Isocyanocarbonsäuren) wurden bereits realisiert.

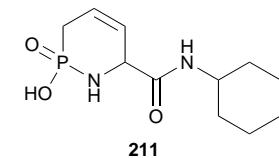


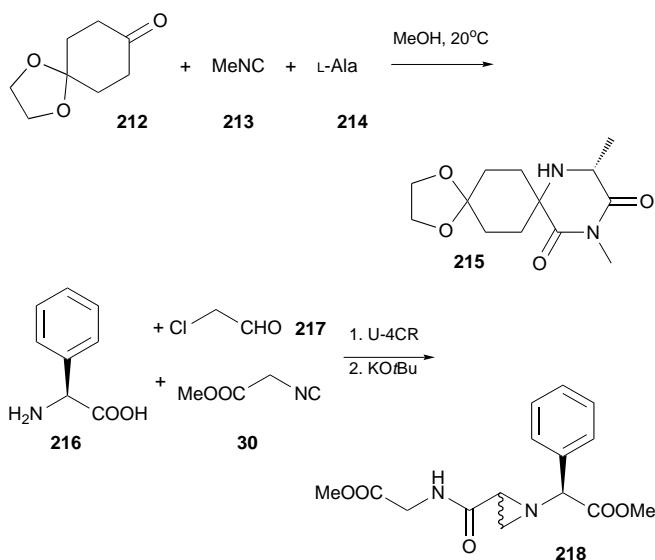
deren dienen sie zum Versteifen eines offenkettigen Grundgerüst, sodass das Produkt dann häufig bessere pharmakologische Eigenschaften aufweist. Formal können je nach der Zahl der intramolekularen Verknüpfungsstellen mono-, bi- oder oligocyclische Verbindungen entstehen (Schema 11).

Phosphonsäuren reagieren als Säurekomponente in der U-4CR. In einer cyclischen Variante wurden  $\omega$ -Oxophosphonsäuren als bifunktionelle Ausgangsverbindungen mit Isocyaniden und Aminen umgesetzt, wobei z.B. das Aminophosphonat **211** erhalten wurde.<sup>[189]</sup>

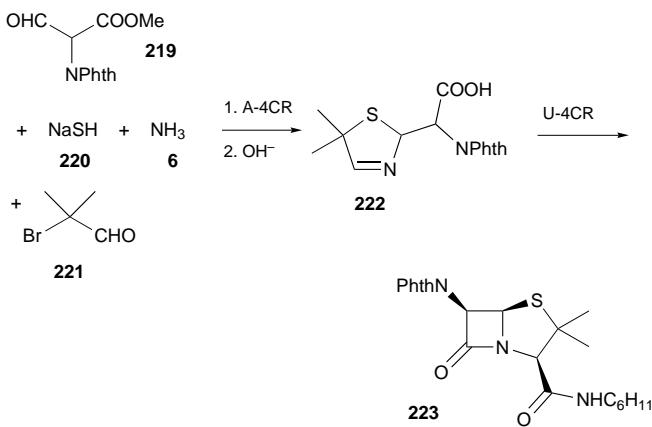
Werden  $\alpha$ -Aminosäuren (**214**) mit Ketonen (**212**) und Isocyanid (**213**) in Gegenwart von Triethylaminen in Methanol umgesetzt, so erhält man als Hauptprodukt bispirocyclische 2,6-Piperazindione wie **215**.<sup>[190]</sup> Auch die mit Aldehyden gebildeten Iminodicarbonsäurederivate können in THF/*t*BuOK in guten Ausbeuten zu 2,6-Piperazindionen cyclisieren. In einer interessanten Variante reagieren  $\alpha$ -Aminosäuren wie **216** mit  $\alpha$ -Halogenaldehyden wie **217** und Isocyaniden zu Aziridinderivaten (**218**).<sup>[191]</sup>

Die einstufige Bildung des  $\beta$ -Lactamringes ausgehend von  $\beta$ -Aminosäuren, Oxoverbindungen und Isocyaniden ist eine sehr frühe und interessante Anwendung der U-4CR.<sup>[192, 193]</sup> Penicillinderivate wie **223** wurden bereits zu Beginn der 60er Jahre durch U-4CR hergestellt.<sup>[194]</sup> Eine zentrale Ausgangs-



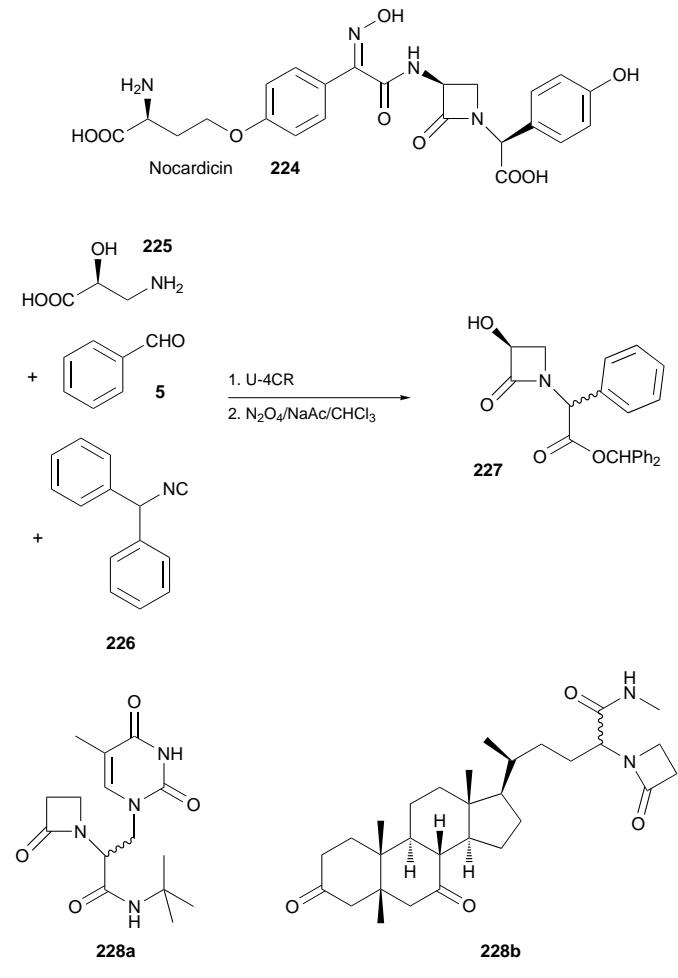


verbindung, das Thiazolidinderivat **222**, wurde durch eine weitere MCR, die A-4CR, aus NaSH **220**, dem  $\alpha$ -Bromaldehyd **221**, dem Aldehyd **219** und Ammoniak **6** hergestellt. Nach NMR-Untersuchungen hat das Produkt die gleiche relative Konfiguration wie natürliches Penicillin G. Diese Synthese ist damit die kürzeste bekannte Totalsynthese eines Penicillin-derivates.



Ähnlich konnten Carbapeneme,<sup>[195]</sup> Carbacephem,<sup>[109, 196]</sup> Carbacephame<sup>[197]</sup> und Cephalosporinderivate durch U-4CR hergestellt werden. Bemerkenswerterweise konnten Hatanaka et al. die exocyclische Amidbindung von  $\beta$ -Lactamen mit  $\text{PCl}_5/\text{MeOH}$  hydrolysiieren, ohne dass der  $\beta$ -Lactamring des Oxacepham gespalten wurde.<sup>[121]</sup> Die Synthese des 2-Isocephem- und des 2-Isooxacephemgerüsts gelang mit *p*-Nitrophenylisocyanid unter anschließender nitrierenden Spaltung mit  $\text{N}_2\text{O}_4$  zum *p*-Nitrophenylester.<sup>[198]</sup>

Die erste uns bekannte Bibliothek niedermolekularer organischer Verbindungen wurde 1981 von Hofheinz und Isenring bei Hoffmann La-Roche hergestellt: Die Bibliothek von Derivaten von Nocardicin-A **224** enthielt viele hundert Verbindungen, z.B. **227**. Dabei wurden verschiedenste  $\beta$ -Aminosäuren (im Falle von **227** die Säure **225**) mit Oxover-



bindungen (**5**) und Diphenylmethylisocyanid **226** umgesetzt. Anschließend wurde das DPM-Amid oxidativ und hydrolytisch in die Carbonsäure umgewandelt.<sup>[122]</sup> In 4-Position substituierte und stereochemisch einheitliche monocyclische  $\beta$ -Lactame sind einfach zugänglich ausgehend von enantiomerenreinen  $\alpha$ -Aminosäuren.<sup>[199]</sup>

Chimäre monocyclische  $\beta$ -Lactame mit Nucleobasen oder Steroidgerüsten in den Seitengruppen, wie **228a** bzw. **228b**, wurden ebenfalls hergestellt.<sup>[200, 201]</sup> Keine andere Methode erlaubt einen derart schnellen und eleganten Aufbau einer Vielzahl von ungewöhnlichen  $\beta$ -Lactamen.

Bibliotheken monocyclischer  $\beta$ -Lactame, die als potentielle Serinprotease-Inhibitoren von Interesse sind, wurden in Lösung durch U-4CR aufgebaut. Auf diese Weise wurden 126  $\beta$ -Lactame beschrieben, die durch EI-MS charakterisiert wurden.<sup>[202]</sup> Derartige  $\beta$ -Lactame könnten als Inhibitoren der CMV-Protease, als HLE-Inhibitoren und als Chymotrypsin-Inhibitoren nützlich sein.<sup>[203]</sup>

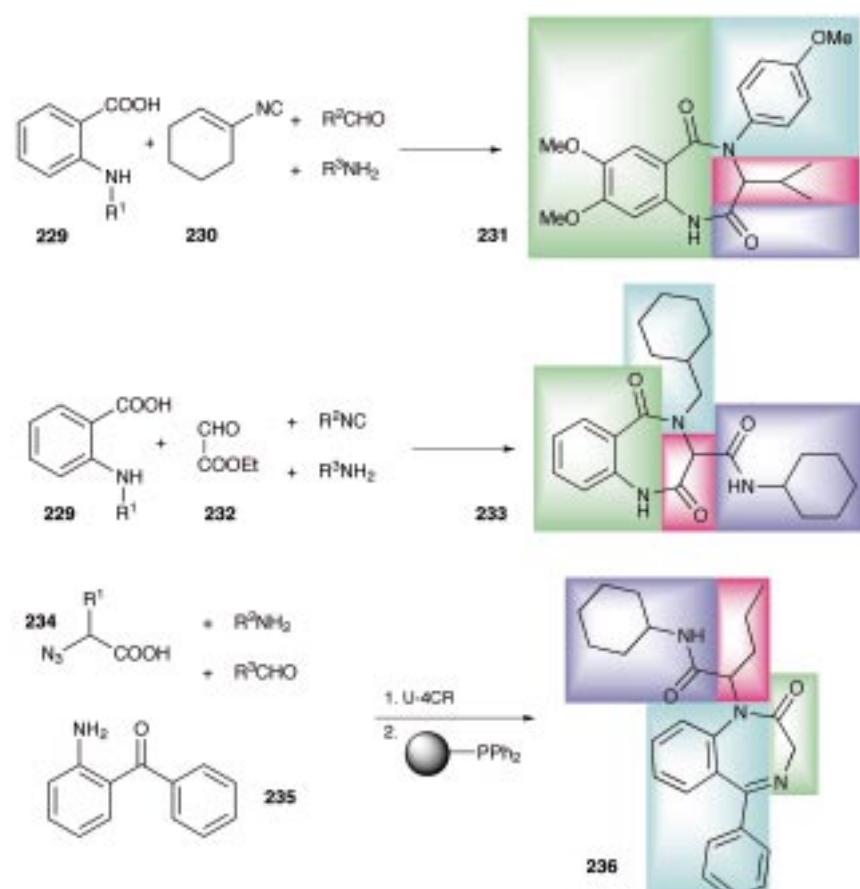
Wohl kaum ein Gerüsttyp wurde pharmakologisch intensiver untersucht als das der Benzodiazepine. Armstrong et al. haben erstmals die Synthese von 1,4-Benzodiazepin-2,5-dionen wie **231** durch U-4CR beschrieben. Anthranilsäuren **229** reagieren mit Oxoverbindungen, Aminen und Cyclohexenylisocyanid zu den entsprechenden offenkettigen  $\alpha$ -Benzoylaminoamiden. Im Sauren findet die Cyclisierung zu **231** statt. Die Autoren schlagen Münchnone als Intermediate der

Cyclisierung vor.<sup>[204]</sup> Chemiker der Firma Affymax verbesserten die Methode, indem sie die Anthranilsäuren durch Anknüpfung von Silylgruppen in organischen Lösungsmitteln löslich machten.<sup>[205]</sup> Alternativ können Benzodiazepine **233** wie weiter unten beschrieben aus Glyoxalethylester **232** hergestellt werden. Eine Gruppe bei Hoffmann La-Roche hat  $\alpha$ -Azidocarbonsäuren **234** sowie *o*-Azidobenzoësäuren

versehen, um es dann intramolekular durch eine funktionelle Gruppe der anderen Komponenten zu spalten. Aus Boc-geschützten Anthranilsäuren entstehen so Benzodiazepine (Weg A, z.B. **239**), aus Boc-geschützten  $\alpha$ -Aminosäuren Dioxopiperazine (Weg B, **240**), aus einfach Boc-geschützten Ethyleniaminen Oxopiperazine (Weg C, **241**) und aus einfach Boc-geschützten 1,2-Phenyldiaminen Dihydrochinoxalinone (Weg D, **242**). Wird das primäre Ugi-Produkt mit LiOH vom Harz abgespalten, entstehen N-alkylierte und -acylierte  $\alpha$ -Aminosäuren (Weg E, **243**).

Für die Abfolge von Ugi-Reaktion, Anknüpfen der Boc-Gruppe und Spaltung wurde das plakative Kürzel UDC (Ugi/Deboc/Cleavage) geprägt. Die gleiche Strategie zur Spaltung einer Amidgruppe der Produkte einer U-4CR durch Anknüpfen der Boc-Gruppe und basische Abspaltung wurde bereits einige Jahre zuvor bei der Synthese bicyclischer  $\beta$ -Lactame verwendet.<sup>[109, 208]</sup>

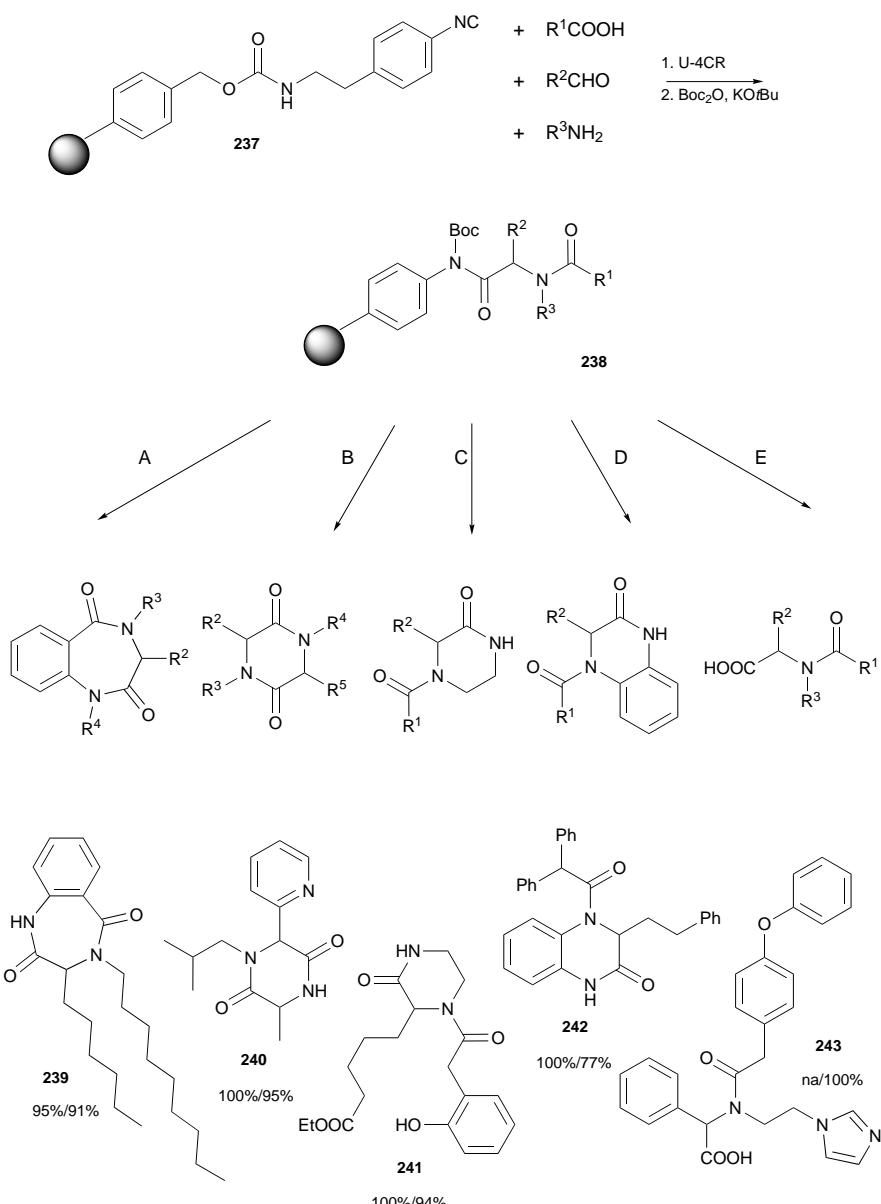
Eine Variante zur Herstellung von Dioxopiperazinen in Lösung wurde von der gleichen Arbeitsgruppe beschrieben. Dabei wurden Boc-geschützte  $\alpha$ -Aminosäuren und Cyclohexenylisocyanid **230** umgesetzt (Schema 13). Die U-4CR-Produkte wurden mit Acetylchlorid in Methanol oder mit TFA versetzt und die Cyclisierung liefert in befriedigenden bis guten Ausbeuten Dioxopiperazine wie **245** und **246**. Als möglicher Ersatz für das empfindliche, schwer herstell- und lagerbare Cyclohexenylisocyanid wird stabiles und kommerziell erhältliches Benzylisocyanid beschrieben. Die Cyclisierung findet über das Münchnon **244** statt. Ein Nebenprodukt ist das nichtcyclisierte Amin.<sup>[209, 210]</sup>



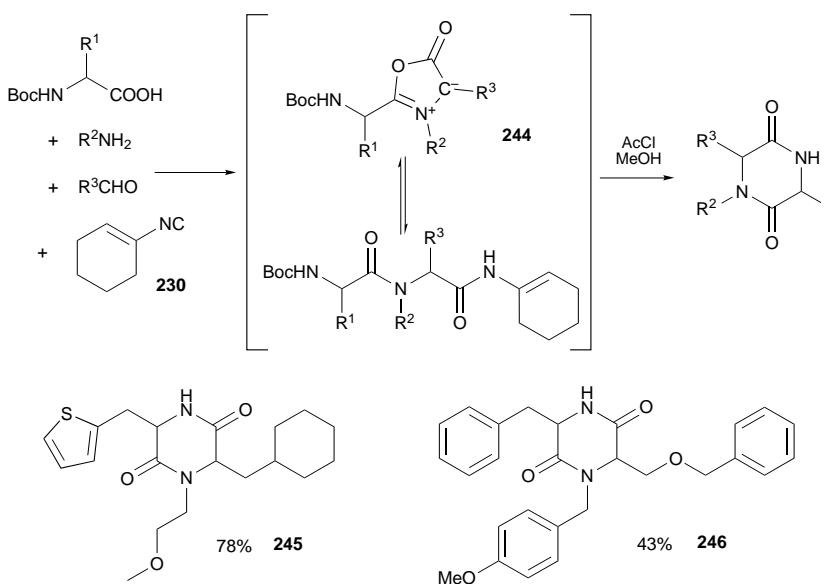
mit *o*-Aminobenzophenonen wie **235**, Isocyaniden und Oxo-verbindungen umgesetzt und anschließend über eine Aza-Wittig-Reaktion den Ringschluss zu den Benzodiazepinen (**236**) bzw. den Benzodiazocinen vollzogen.<sup>[206]</sup> Dabei wurde polymergebundenes Triphenylphosphan verwendet, sodass das Produkt durch eine Abfangreaktion mit dem Harz (resin-capture) gereinigt werden konnte. Man beachte, dass es unterschiedlichste Zugänge via MCR zum Benzodiazepingrundgerüst gibt, die alle zueinander komplementär sind.

Über die Herstellung von 1,4-Benzodiazepinen, Dioxopiperazinen, Oxopiperazinen und Dihydrochinoxalinonen an der festen Phase durch U-MCR berichtete eine Gruppe bei Rhône-Poulenc-Rohrer (Schema 12).<sup>[207]</sup> Durch den Einsatz von Boc-geschützten Bausteinen und nachfolgende Boc-Ab-spaltung sind verschiedenste Cyclisierungen möglich. Dabei ist die Isocyanidkomponente an Wang-Harz gebunden (**237**). Nach der U-4CR mit einer Oxoverbindung, einem Amin und einer Carbonsäure wird das sekundäre Amid des ehemaligen Isocyanids unter Bildung von **238** mit einer Boc-Gruppe

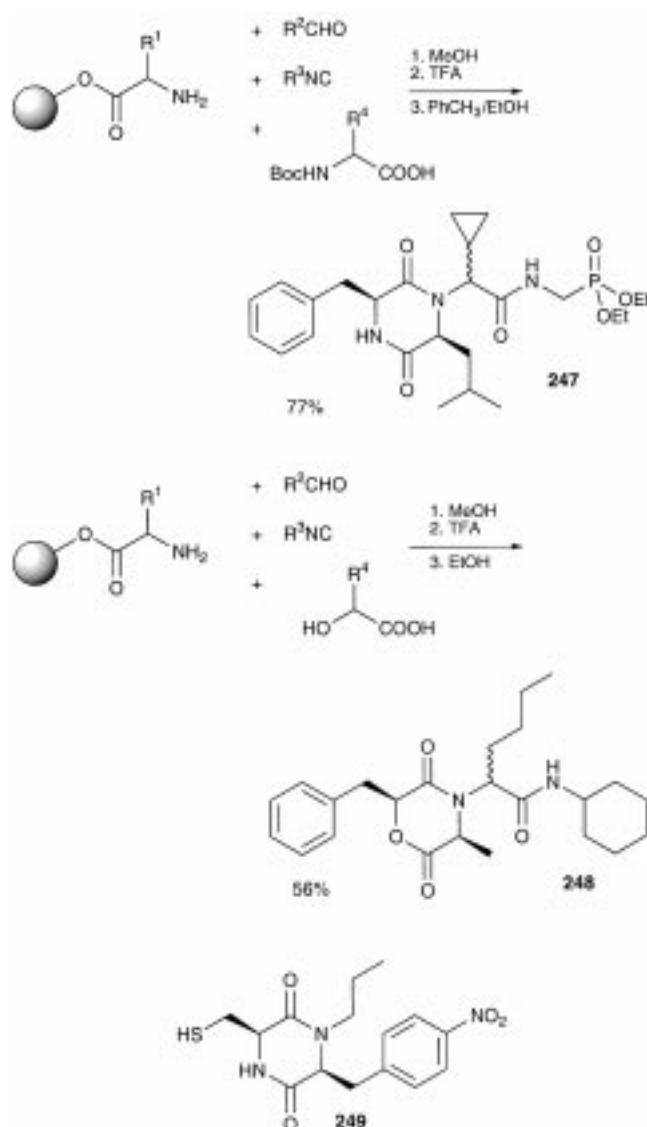
Szardenings et al. von der Firma Affymax haben einen anderen Weg zu Dioxopiperazinen durch U-4CR beschrieben (Schema 14).<sup>[211]</sup> Eine über die Carbonsäuregruppe am Harz verankerte  $\alpha$ -Aminosäure als Aminkomponente, eine Boc-geschützte  $\alpha$ -Aminosäure, eine Oxokomponente und ein Isocyanid reagieren in einer U-4CR und können anschließend unter sauren Bedingungen zu Dioxopiperazinen wie **247** cyclisiert werden. Im Unterschied zu den zuvor beschriebenen Varianten, die nur 3CRs sind, handelt es sich hier um eine echte 4CR, bei der alle vier Komponenten, inklusive der harzgebundenen Aminosäure, unabhängig voneinander variiert werden können. Wenn  $\alpha$ -Hydroxycarbonsäuren anstelle der Boc-geschützten  $\alpha$ -Aminosäuren eingesetzt werden, sind auch Dioxomorpholine wie **248** zugänglich. Mittels dieser Ugi-Variante konnten hochselektive und potente Collagenase-I-Inhibitoren gefunden werden. So inhibiert das Dioxopiperazin **249** Collagenase-I mit einem IC<sub>50</sub>-Wert von 65 nm und einer Selektivität bezüglich der verwandten Enzyme Gelatinase-B (1) und Stromelysin von 1:45:>10<sup>3</sup>.<sup>[212]</sup>



Schema 12. Durch den Einsatz geschützter Ausgangsverbindungen und einer bifunktionalen Komponente sind viele interessante Klassen heterocyclischer Verbindungen wie Benzodiazepine, Oxopiperazine, Dioxopiperazine oder Dihydrochinoxalinone in einem Eintopfverfahren zugänglich. Angegeben ist jeweils die Ausbeute und die HPLC-Reinheit (na = nicht bekannt).



Schema 13. Die Reaktion Boc-geschützter Ausgangsverbindungen mit Cyclohexenylisocyanid zu Dioxopiperazinen in Lösung. Als Intermediat der sauren Cyclisierung wird ein Münchon (244) diskutiert.



Schema 14. Festphasensynthese von **247** und **248** sowie der Collagenase-I-Inhibitor **249**.

Oxopiperazine können auch aus Glyoxalestern, Diaminen, Carbonsäuren und Isocyaniden in 60–90 % Ausbeute synthetisiert werden. Die entsprechenden siebgliedrigen Ringe sind analog aus 1,3-Diaminopropan zugänglich.<sup>[167]</sup> Der Glyoxalester **232** wurde darüber hinaus von einer anderen Arbeitsgruppe auch als zentrale Komponente für die Synthese von Benzodiazepinen **250**, Dioxopiperazinen **252**, Oxopiperazinen **253** und Dihydrochinoxalin **251** eingesetzt.<sup>[213]</sup>

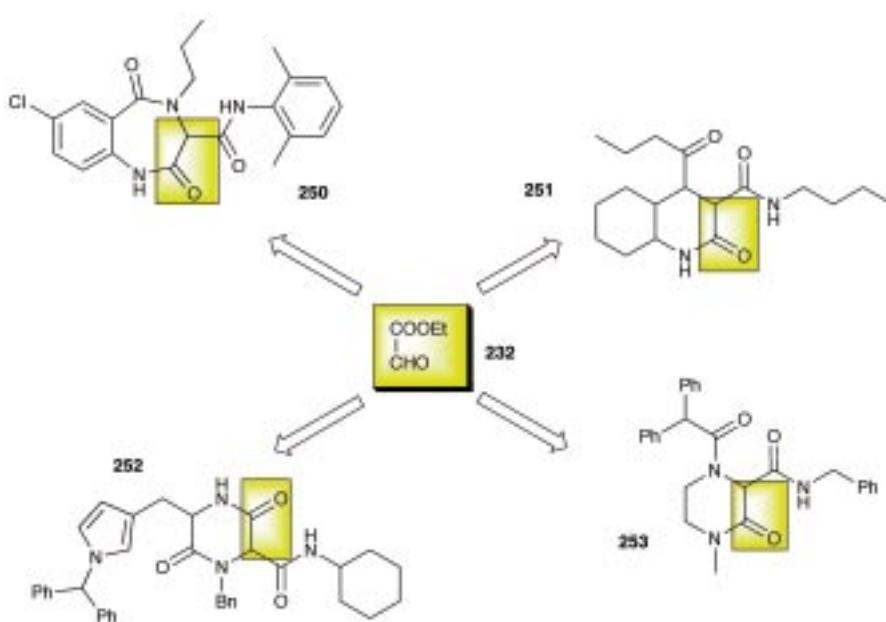
Das Verhalten von Glyoxylsäurederivaten und höheren  $\omega$ -Oxocarbon-säuren in der U-4CR wurde bereits in den 60er Jahren untersucht.<sup>[171]</sup> Offenbar in Unkenntnis der alten Publikation wurde die Reaktion der  $\omega$ -Oxocarbon-säure **254** seitdem noch

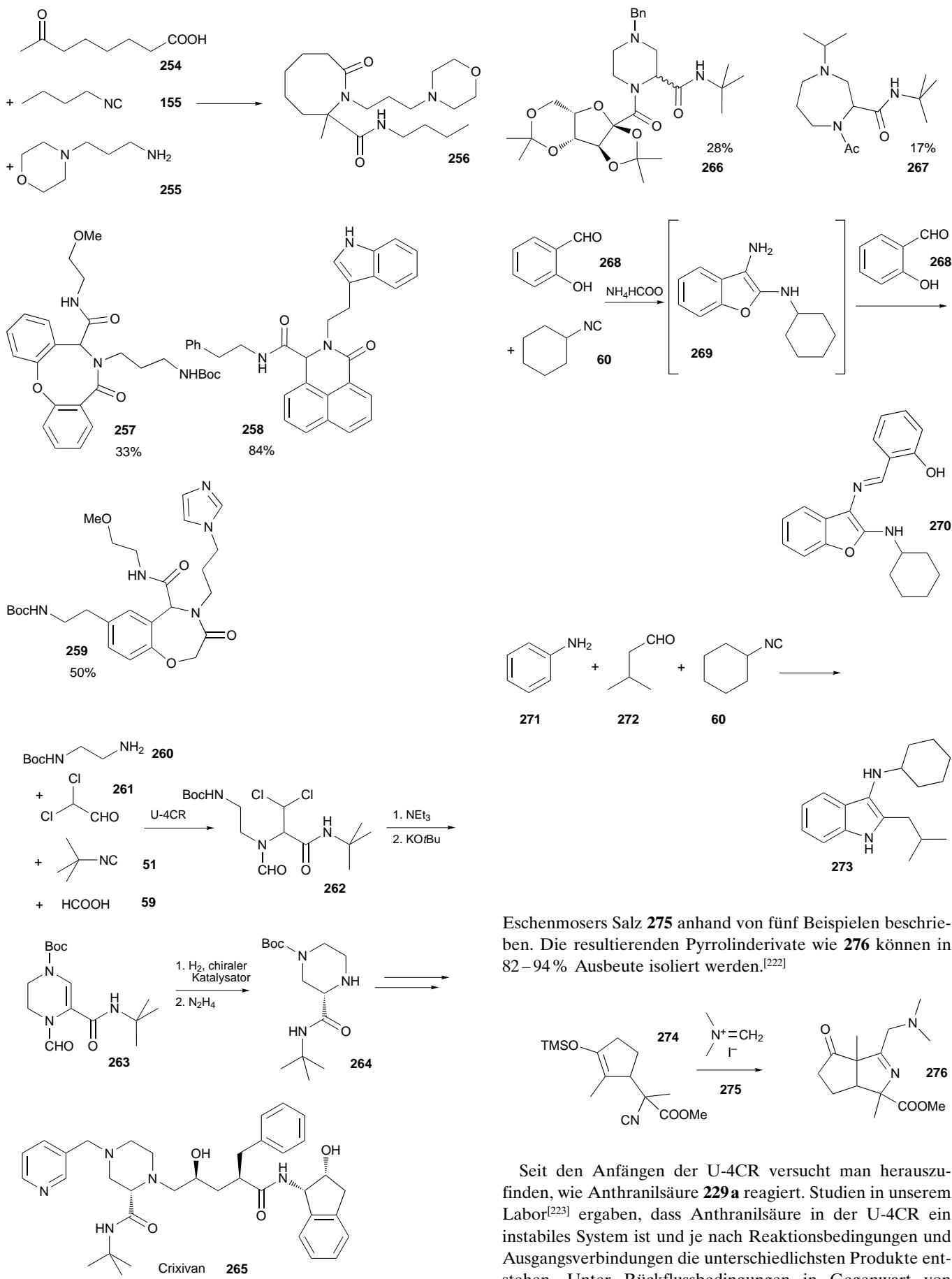
dreimal von mehreren Arbeitsgruppen beschrieben. Neu ist allerdings die Synthese an der festen Phase. Fünf- bis achtgliedrige hochsubstituierte Lactame wie **256** sind so in einem Schritt wie mit keiner anderen Methode zugänglich.<sup>[214, 215]</sup> Im Falle des achtgliedrigen Lactams verläuft die U-4CR offensichtlich über ein neungliedriges  $\alpha$ -Addukt. Chemiker der Firma Repligen haben viele heterocyclische Analoga, z. B. **257**–**259**, die eben jenes Lactammotiv enthalten, beschrieben.<sup>[216]</sup>

Piperazine wie **266** und ihre siebgliedrigen Analoga (z. B. **267**) können aus monoalkylierten (-arylierten) Ethylen diaminen bzw. Propylen diaminen, Chloracetaldehyd, Carbonsäuren und Isocyaniden in einem Schritt und in großer Vielfalt hergestellt werden. Piperazin-2-carboxamide kommen in vielen Wirkstoffen als zentrales Element vor.<sup>[217]</sup>

Die enantioselektive Vierstufensynthese der Vorstufe **264** des HIV-Protease-Inhibitors Crixivan **265** im Gramm-Maßstab wurde von einer Gruppe bei Merck beschrieben. Dabei wurde *tert*-Butylisocyanid mit Ameisensäure, Dichloracetaldehyd **261** und einfach Boc-geschütztem Ethylen diamin **260** zu **262** umgesetzt. Nach Ugi-Reaktion von **262**, basenunterstützter Cyclisierung von **263**, Racemisierung und enantioselektiver Hydrierung konnte die Crixivan-Vorstufe **264** in guter Gesamtausbeute und sehr guter Enantioselektivität isoliert werden.<sup>[218]</sup> Die beschriebene Synthese ist eine vorteilhafte Alternative zum klassischen Weg.<sup>[219]</sup>

Die Phenolgruppe von Salicylaldehyden kann in der U-4CR als Säurefunktion fungieren. Salicylaldehyde wie **268** reagieren mit Ammoniumformiat und Isocyaniden (**60**) zu Benzofuranen. Das intermediaire 2,3-Diaminobenzofuran (**269**) reagiert schließlich mit einem weiteren Äquivalent Salicylaldehyd zur Schiff-Base (**270**).<sup>[220]</sup> Aniline (**271**), Isocyanide (**60**) und Aldehyde (**272**) reagieren zu 3-Aminoindolen (**273**). Interessanterweise fungiert hier als Säurekomponente die CH-acide *ortho*-CH-Gruppe des Anilins.<sup>[221]</sup> Ein Fall von C-Nucleophilen in der U-4CR wurde bei der Reaktion von 4-Isocyan-1-silylethern wie **274** (TMS = Me<sub>3</sub>Si) mit

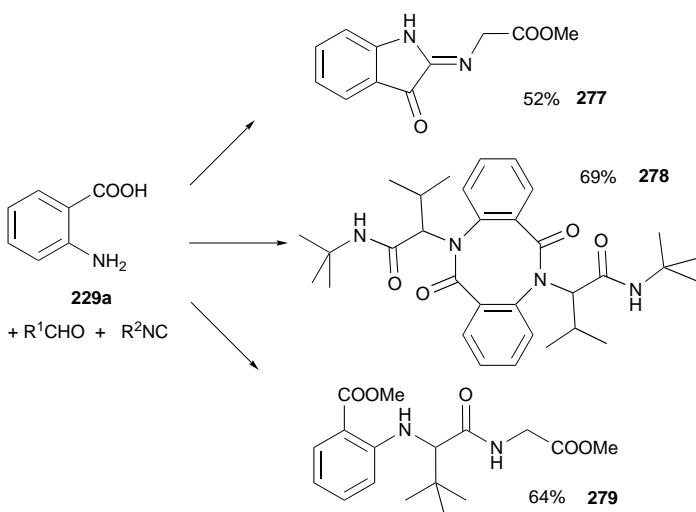




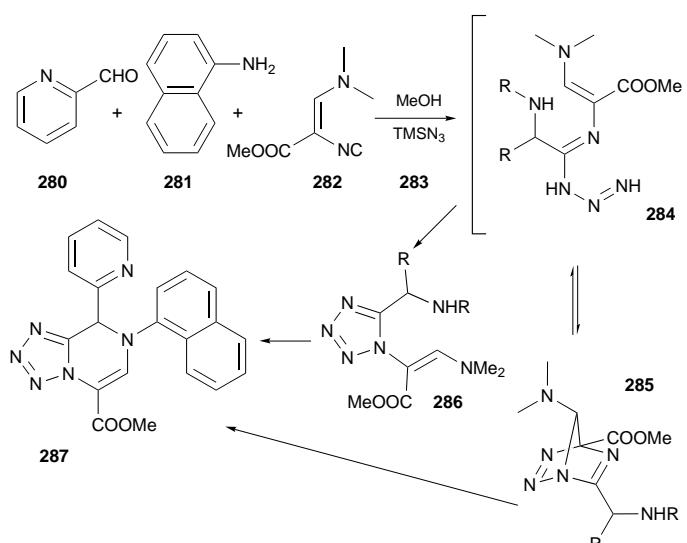
Eschenmosers Salz **275** anhand von fünf Beispielen beschrieben. Die resultierenden Pyrrolinderivate wie **276** können in 82–94 % Ausbeute isoliert werden.<sup>[222]</sup>

Seit den Anfängen der U-4CR versucht man herauszufinden, wie Anthranilsäure **229a** reagiert. Studien in unserem Labor<sup>[223]</sup> ergaben, dass Anthranilsäure in der U-4CR ein instabiles System ist und je nach Reaktionsbedingungen und Ausgangsverbindungen die unterschiedlichsten Produkte entstehen. Unter Rückflussbedingungen in Gegenwart von

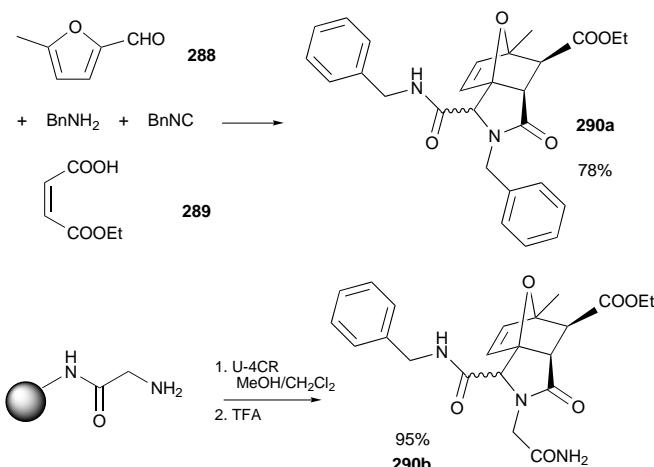
Ketonen reagiert **229a** mit Isocyaniden zu 2-Iminoindolin-3-onen wie **277**. Das eingesetzte Keton wird dabei nicht in das Produkt eingebaut. Aus je zwei Äquivalenten Anthranilsäure, Isocyanid und Aldehyd werden achtgliedrige 1,5-Diazocin-2,6-dione, z. B. **278**, erhalten. Schließlich können mit sterisch gehinderten Aldehyden auch *N*-Carbamoylmethylantranilsäureester wie **279** isoliert werden.



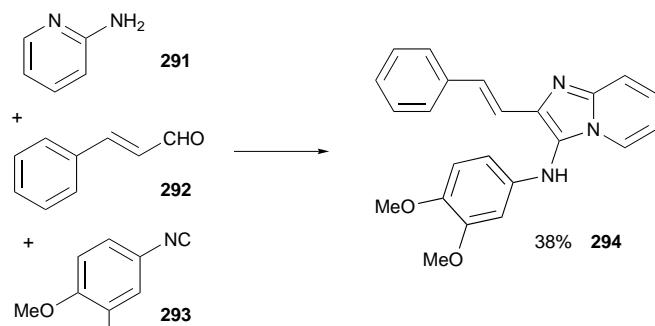
In einer Variante der klassischen Tetrazolsynthese nach Ugi konnten bicyclische, versteifte Tetrazole wie **287** synthetisiert werden. Dazu wurden die von Schöllkopf beschriebenen Alkyl- $\beta$ -(*N,N*-dimethylamino)- $\alpha$ -isocyanacrylate (**282**) benutzt. Je nach Ausgangsverbindungen konnten nichtcyclisierte Produkte (**286**), [3+2]-Cycloaddukte (**285**) oder bicyclische Produkte (**287**) in unterschiedlichen Verhältnissen isoliert werden. Durch saure Extraktion wurden die Bicyclen parallel gereinigt und in den meisten Fällen mit einer Reinheit von >80 % isoliert. Als bequeme In-situ-Quelle für  $\text{HN}_3$  wurde  $\text{TMNS}_3$  **283** in MeOH eingesetzt. Tausende konformativ eingeschränkte bicyclische Tetrazole konnten so hergestellt und auf ihre biologische Aktivität getestet werden.<sup>[177]</sup>



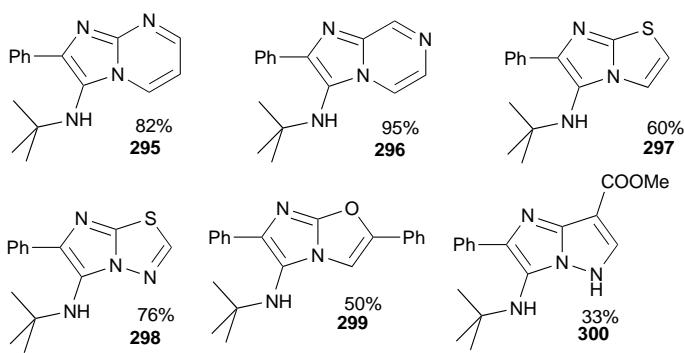
Chemiker der Firma Affymax haben Furanaldehyde wie **288** mit Maleinsäurederivaten (**289**), Aminen und Isocyaniden zu den Tricylen **290a** und **290b** umgesetzt. Das zunächst gebildete Ugi-Produkt wird in einem Topf in einer intramolekularen Diels-Alder-Reaktion umgesetzt. Sowohl eine Variante in Lösung als auch eine an der Festphasen (ArgoGel-Rink-Harz) wurden beschrieben.<sup>[224]</sup> Bemerkenswert sind die milden Bedingungen dieser Transformation.



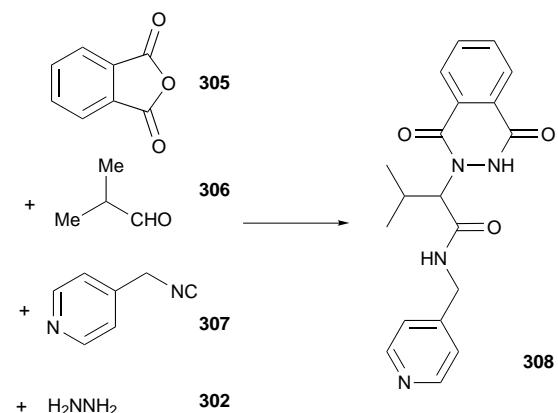
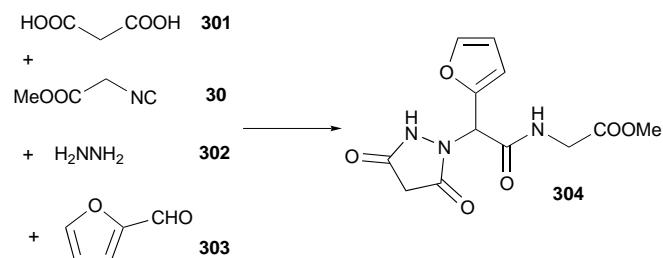
Seit 1996 hat Weber auf diversen Medizinalchemie-Kongressen<sup>[225]</sup> über eine neue Variante der U-4CR berichtet, bei der Heteroarene wie **291** mit der Gruppierung  $\text{H}_2\text{N}-\text{C}=\text{N}$  mit Oxoverbindungen wie **292** und Isocyaniden wie **293** intramolekular zu anellierten 3-Aminoimidazolen (**294**) reagieren.<sup>[226]</sup>



Dieser Reaktionstyp wurde kürzlich zeitgleich von drei Arbeitsgruppen der Pharmafirmen Hoffmann La-Roche, Millenium Pharmaceuticals und Rhône-Poulenc-Rohrer publiziert. Die Reaktion kann in Lösung oder an fester Phase (Wang-Harz) durchgeführt werden. Weder bezüglich der Isocyanidkomponente noch bezüglich der Aldehydkomponente konnte eine Beschränkung festgestellt werden. Die Reaktion wird durch Lewis- ( $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ;  $\text{Tf} = \text{SO}_2\text{CF}_3$ ) oder Brønstedt-Säuren ( $\text{HClO}_4$ , Essigsäure) katalysiert. Die Anwendungsbreite der Reaktion ist sehr groß (siehe die verschiedenen Produkte **295**–**300**). Mittels dieser vielseitigen Reaktion konnten viele zehntausend Produkte hergestellt und getestet werden.<sup>[227]</sup>



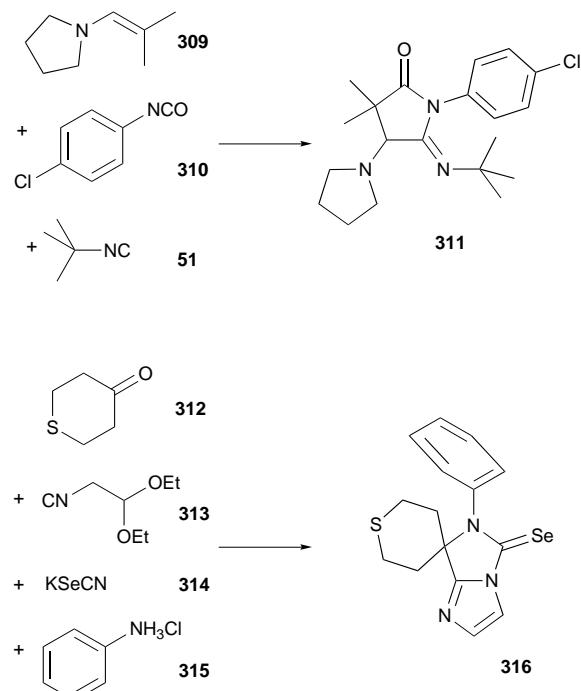
Eine Variante ist die Reaktion von Hydrazin mit cyclischen Carbonsäureanhydriden (**305**), Oxokomponenten (**306**) und Isocyaniden (**307**), die zu neuartigen cyclischen Dioxohydrazinderivaten wie **308** führt. Malonsäure **301** reagiert analog zu den cyclischen Anhydriden unter Bildung von **304**. Die Reaktion findet bei Raumtemperatur statt und liefert bei einer großen Variationsbreite von Ausgangsverbindungen



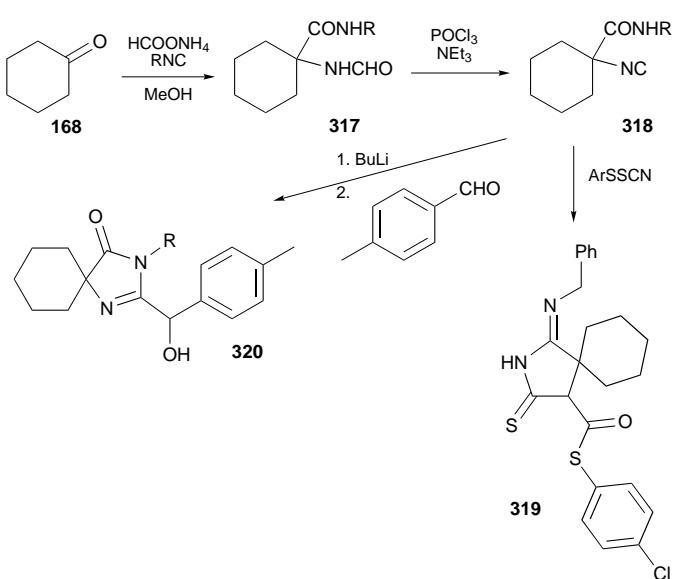
die gewünschten Produkte. Ausgehend von Malonsäure sowie fünf- bis siebengliedrigen Anhydriden werden die entsprechenden fünf- bis achtgliedrigen Produkte erhalten. Entsprechend sind die intermediären cyclischen  $\alpha$ -Addukte acht- bis elfgliedrige Ringe.<sup>[228]</sup>

Iminopyrrolidone wie **311** und -thiopyrrolidone können ausgehend von Isocyaniden, Enaminen (**309**) und Isocyanaten (**310**) bzw. Isothiocyanaten erhalten werden. Die Reaktion verläuft in guten Ausbeuten und wurde zur Herstellung der entsprechenden Pyrrolidine im Gramm-Maßstab herangezogen.<sup>[229]</sup> Beispielsweise wurde **311** in 90 % Ausbeute erhalten. Eine Reihe von Ketonen wie **312** und Aminhydrochloriden

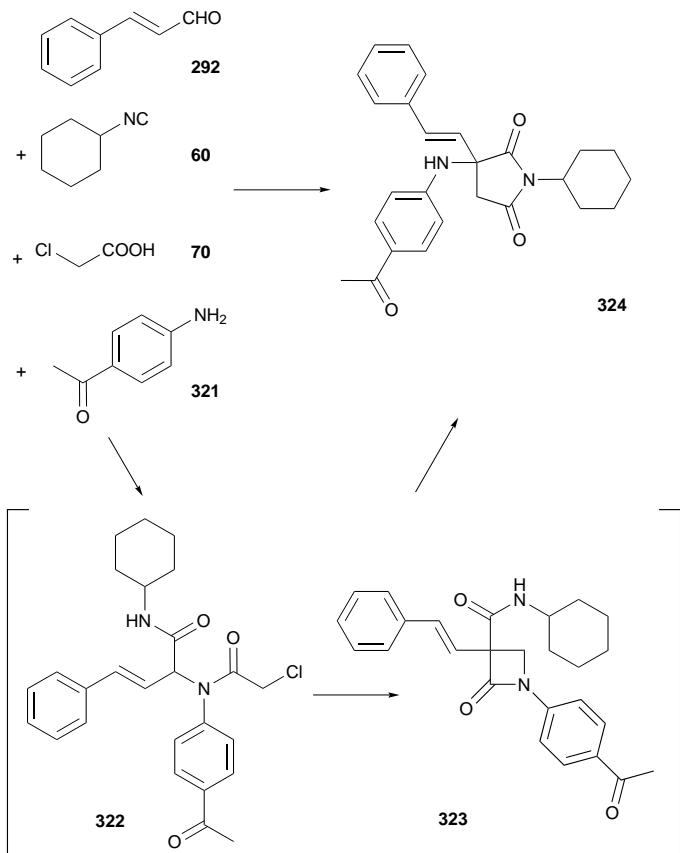
wie **315** wurden mit Kaliumcyanat, -thio sowie -selenocyanat **314** und 1,1-Diethoxy-2-isocyanethan **313** zu den Ugi-Produkten umgesetzt und anschließend im Sauren zu den bicyclischen Imidazo[1,5-*a*]imidazolen (**316**) cyclisiert.<sup>[230]</sup>



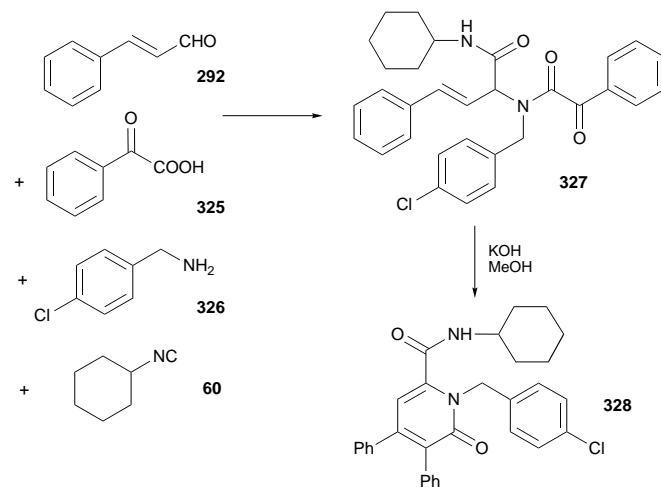
Cyclische Ketone wie **168** reagieren mit Ammoniumformiat und Isocyaniden wie **317**. Die daraus durch Dehydratisierung erhältlichen  $\alpha$ -Isocyanocarbonsäureamide (**318**) bilden mit Arylsulfenylisocyanaten 1,3-Diazaspiro-2-thione (**319**).<sup>[231]</sup> Wird das  $\alpha$ -Isocyanocarbonsäureamid mit Butyllithium versetzt, so kann das intermediär gebildete Carbanion z.B. mit Aldehyden unter Bildung von 2,3-disubstituierten Spiroimidazolonen (**320**) abgefangen werden.<sup>[232]</sup>



Die Reaktion von Zimtaldehyd **292**, Chloressigsäure **70**, Aminen wie **321** und Isocyaniden wie **60** ermöglicht über das Ugi-Produkt **322** und das nicht fassbare  $\beta$ -Lactam **323** die einstufige Synthese von hochsubstituierten Succinimiden wie **324** in mäßigen bis guten Ausbeuten.<sup>[233]</sup>

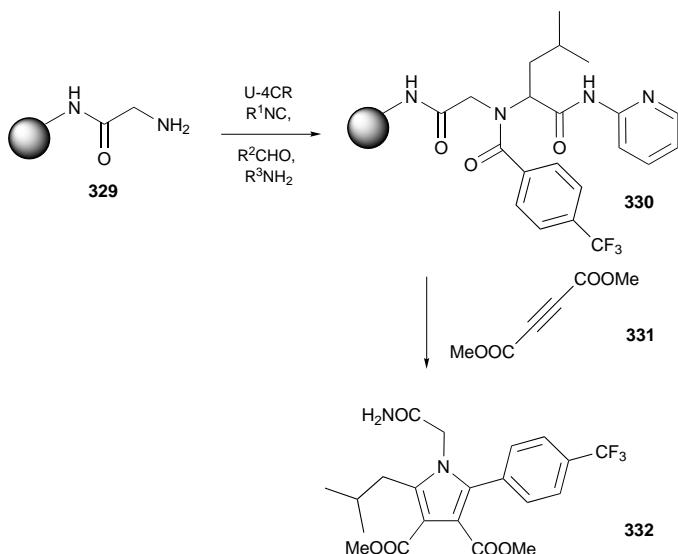


Demgegenüber reagiert **292** mit der  $\alpha$ -Oxocarbonsäure **325**, dem Amin **326** und dem Isocyanid **60** zu **327**, das mit KOH in Methanol zum 1,6-Dihydro-6-oxopyridin-2-carbonsäurederivat **328** cyclisiert. Entsprechende Strukturen kommen in Naturstoffen wie der Acromelsäure vor.<sup>[234]</sup>

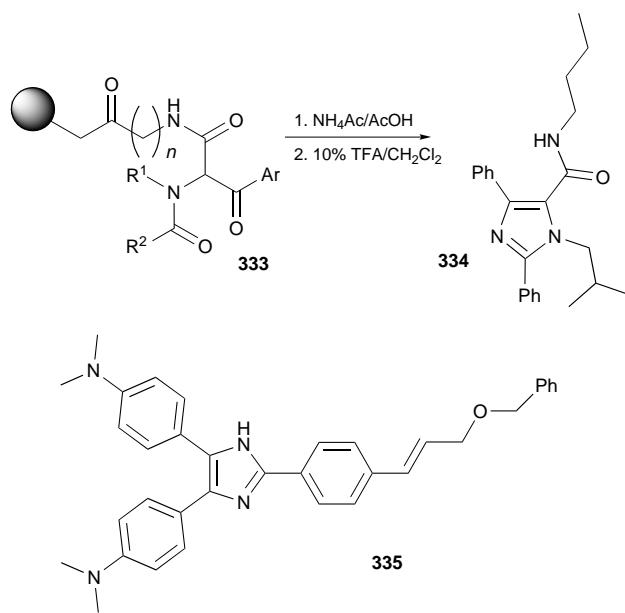


Zur Synthese von  $\alpha$ -Acylaminoestern und Pyrrolen an Rink- und Wang-Harz wurde Cyclohexenylisocyanid verwendet und die Carbonsäurekomponente über Succinsäureanhydrid an die feste Phase gebunden.<sup>[119]</sup>

Zeitgleich haben Chemiker von der Firma Ontogen über die Synthese von Pyrrolen wie **332** durch U-4CR an NH<sub>2</sub>-funktionalisiertem Rink-Harz **329** und nachfolgende Cycloaddition mit Alkinen (**331**) in guten Ausbeuten und mit hervorragenden Reinheiten nach der Abspaltung vom Harz.<sup>[120]</sup> Als weiter konvertierbares Isocyanid (convertible isocyanide) setzten sie hochreaktives 2-Isocyanopyridin ein (siehe auch Tabelle 4, Nr. 2).

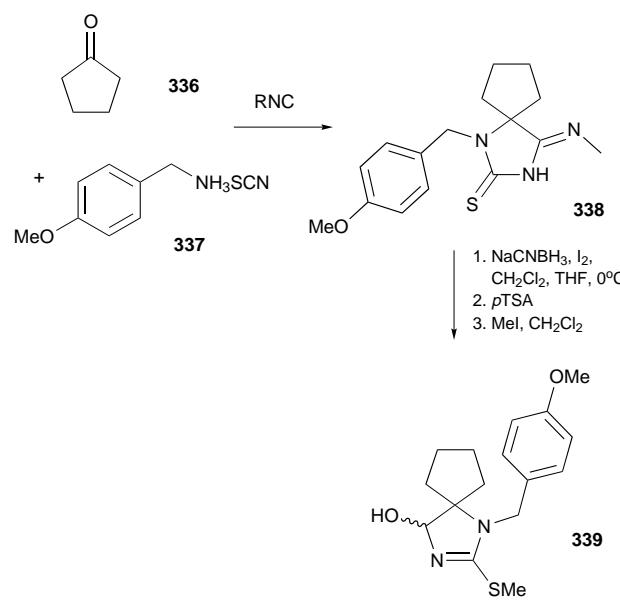


Tetrasubstituierte Imidazole wie **334** konnten durch U-4CR von  $\alpha$ -Oxoaldehyden, Aminen und Carbonsäuren an Isocyanid-funktionalisiertem Wang-Harz zu **333** und anschließenden Ringschluss mit Ammoniumacetat in 16–56 % Ausbeute synthetisiert werden. Im ersten Schritt wird dabei ein  $\alpha$ -(N-Acyl-N-alkylamino)- $\beta$ -oxoamid gebildet. Die entsprechende

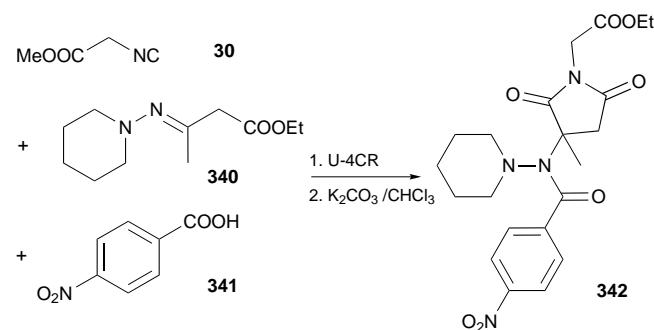


zweistufige Umsetzung zu **334** in Lösung verläuft in 47% Ausbeute.<sup>[235]</sup> Es konnte gezeigt werden, dass mit analogen Verbindungen wie **335** MDR-Zellen für eine Behandlung mit Chemotherapeutika sensibilisiert werden können.<sup>[236]</sup>

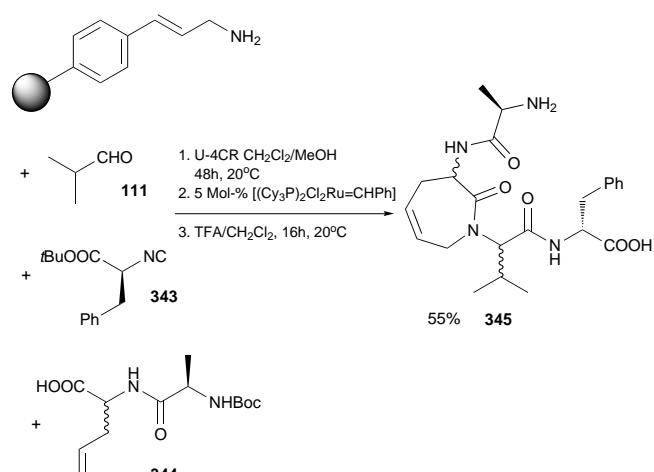
Eine Methode zur Herstellung von Spiro- $\alpha$ -hydroxyguanidinen wie **339**, die in vielen Naturstoffen wie Tetrodotoxin oder Crambin B vorkommen, wurde vorgestellt.<sup>[237]</sup> Die aus Ketonen, Isocyaniden und Benzylaminothiocyanat **337** synthetisierten 2-Thiohydantoin-4-imine (**338**) müssen dabei mit Natriumcyanoborhydrid zu den  $\alpha$ -Hydroxyguanidinen reduziert werden (*p*TSA = *p*-Tolulsulfonsäure).



1,1-Disubstituierte Hydrazine reagieren mit Acetessigester zu Iminen wie **340**. Diese geben mit Isocyaniden und Carbonsäuren wie **341** die gewohnten U-4CR-Produkte, die sich in guten Ausbeuten unter milden basischen Bedingungen zu 2,5-Dioxopyrrolidinen (**342**) cyclisieren lassen.<sup>[162]</sup>



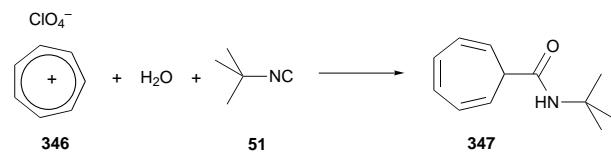
Ein aktuelles Beispiel, durch geeignete Wahl der Ausgangsverbindungen einer U-4CR und nachfolgende Sekundärreaktion zu neuen Verbindungstypen zu gelangen, ist die Synthese von  $\beta$ -Turn-Mimetika vom Freidinger-Lactam-Typ (**345**). Die Cyclisierung erfolgt dabei nach der U-4CR durch Ring-schlussmetathese. Das harzgebundene 3-Phenylallylamin dient dabei als vollständig entferbarer Linker (traceless linker).<sup>[238]</sup>



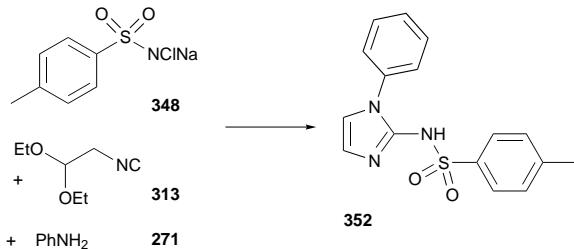
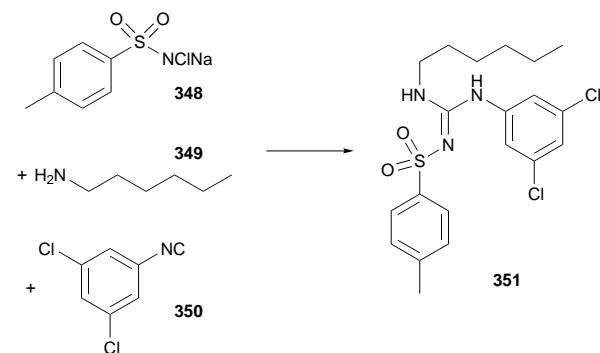
#### 4. Andersartige MCRs mit Isocyaniden

Es gibt einige IMCRs, die sich nicht als P- oder U-MCRs klassifizieren lassen.

So wurde die Reaktion von Tropyliumperchlorat **346** mit Isocyaniden und Wasser zu den Tropyliumderivaten (**347**) beschrieben.<sup>[239]</sup> Dabei handelt es sich um eine 3CR, bei der keine Schiff-Base oder Enamin, sondern das Tropyliumion als Elektrophil reagiert.



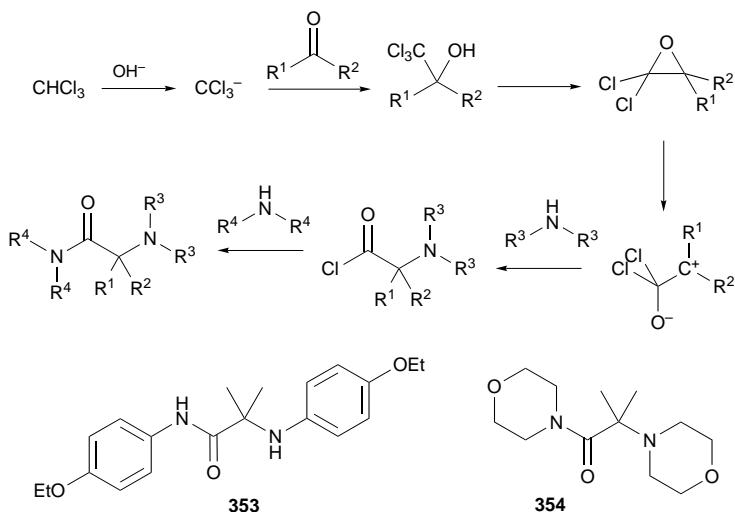
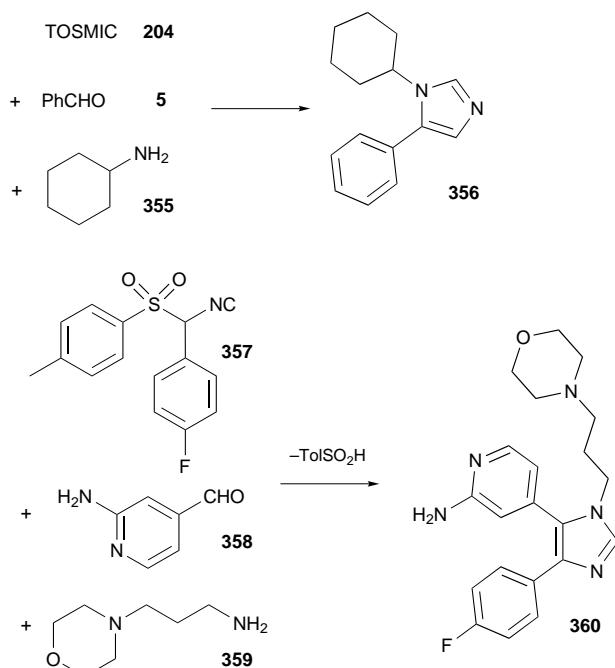
In einer 3CR reagieren Chloramin-T **348** und das Amin **349** unter  $\alpha$ -Addition an das Isocyanid zum Guanidin **351**.<sup>[240]</sup> Analog gelingt die Synthese hochsubstituierter Imidazole.



durch die Reaktion von **348** mit Anilinen (**271**) und 2,2-Diethoxy-1-isocyanethan **313** und nachfolgenden Ringschluss in siedender Essigsäure. Die zweistufige Synthese über die isolierbaren *N*-Tosylguanidine führt in 40–75 % Ausbeute zu den *N*-Aryl-2-tosylamino-1*H*-imidazolen (**352**).<sup>[241]</sup>

$\alpha$ -Aminoamide sind die Reaktionsprodukte von Aminen, Oxoverbindungen und Isocyaniden in einer U-3CR im mineralsauren Medium. Interessanterweise können  $\alpha$ -Aminoamide wie **353** oder **354** in einer 4CR, die offensichtlich nach einem gänzlich anderen Mechanismus abläuft, hergestellt werden (Schema 15): Dabei wird Chloroform mit zwei primären oder sekundären Aminen und einer Oxoverbindung in Gegenwart eines Phasentransferkatalysators umgesetzt.<sup>[242]</sup> Da auch sekundäre Amine reagieren (die nicht zu Isocyaniden umgewandelt werden können), kann der Mechanismus jedoch nicht über eine Ugi-Reaktion verlaufen.<sup>[243]</sup>

Van Leusen et al. haben die 3CR von TOSMIC **204**, Aldehyden und primären Aminen zu 1,4-disubstituierten Imidazolen (**356**) beschrieben.<sup>[68]</sup> Alternativ dazu kann das intermediär entstehende  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Isocyanid auch



Schema 15. Möglicher Mechanismus einer andersartigen MCR von Aminen, Ketonen und Chloroform, die ebenfalls zu  $\alpha$ -Aminoamiden führt.

isoliert werden und mit Aminen umgesetzt werden. 1,4,5-Trisubstituierte Imidazole (**360**) wurden von der gleichen Gruppe beschrieben. Dabei werden 2-substituierte TOSMIC-Derivate wie **357** mit primären Aminen und Aldehyden umgesetzt. Die Reaktion kann als dipolare [2+3]-Cycloaddition der Schiff-Base mit dem Isocyanid mit anschließender Sulfinsäureeliminierung beschrieben werden (Tol = Toluol).

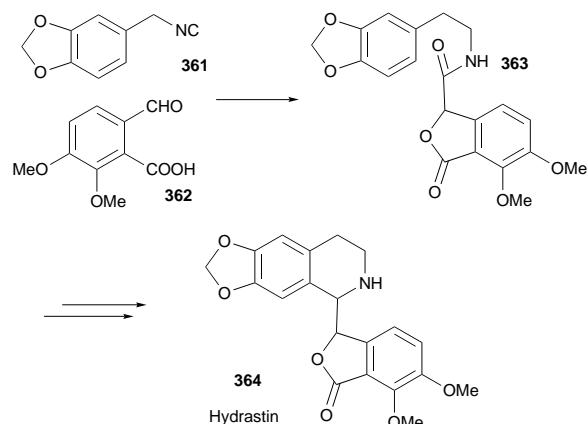
Verbindung **360** und ähnliche werden als hochwirksame P38-MAP-Kinase-Inhibitoren beschrieben.<sup>[270]</sup>

## 5. IMCRs in der Totalsynthese von Naturstoffen

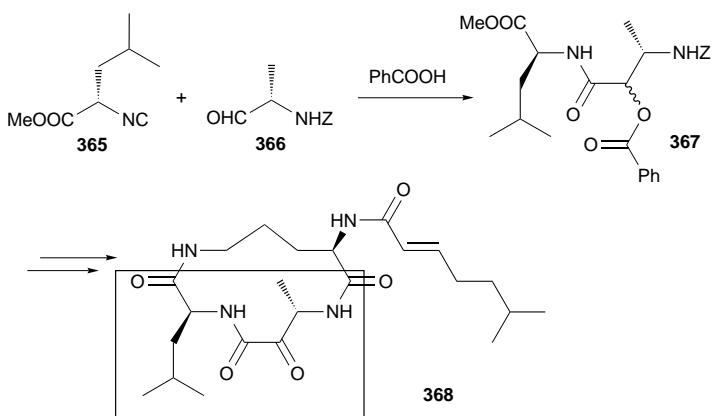
MCRs mit Isocyaniden wurden häufig in der Totalsynthese von Naturstoffen eingesetzt. Dies kann von Vorteil sein, da in einem Schritt mehrere Ausgangsverbindungen zu sehr komplexen Produkten umgesetzt werden und somit leicht Analoga der entsprechend Naturstoffe hergestellt werden können.

Im Folgenden werden mehrere Totalsynthesen vorgestellt, in denen als Schlüsselschritte MCRs verwendet wurden.

Aufbauend auf der Lactonvariante der P-3CR zu **363** mit der bifunktionellen  $\omega$ -Oxocarbonsäure **362** und dem Isocyanid **361** gelingt eine zweistufige Totalsynthese des Alkaloids Hydrastin **364**.<sup>[244]</sup>

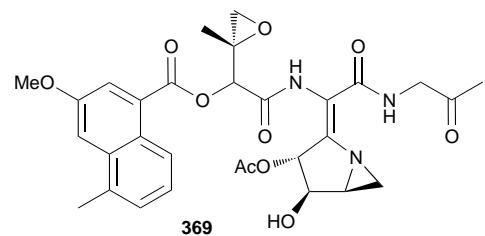


Die Synthese des Naturstoffes und Prolylendopeptidase-Inhibitors Eurystatin A **368** von Schmidt et al. bedient sich als Aufbaureaktion der P-3CR. Eurystatin A enthält wie auch die Prolylendopeptidase-Inhibitoren Postatatin,<sup>[245]</sup> Rapamycin und FK 506 eine essentielle  $\alpha$ -Oxoamidoeinheit. In der P-3CR werden der enantiomerenreine, von einer  $\alpha$ -Aminosäure abgeleitete  $\alpha$ -Isocyanester **365** und der amingeschützte  $\alpha$ -Aminoaldehyd **366** mit Benzoesäure umgesetzt. Hierbei konnte keine Diastereoselektivität festgestellt werden. Da die gebildete Hydroxygruppe an späterer Stelle der Synthese zur Carbonylgruppe oxidiert wird, ist die mangelnde Diaste-

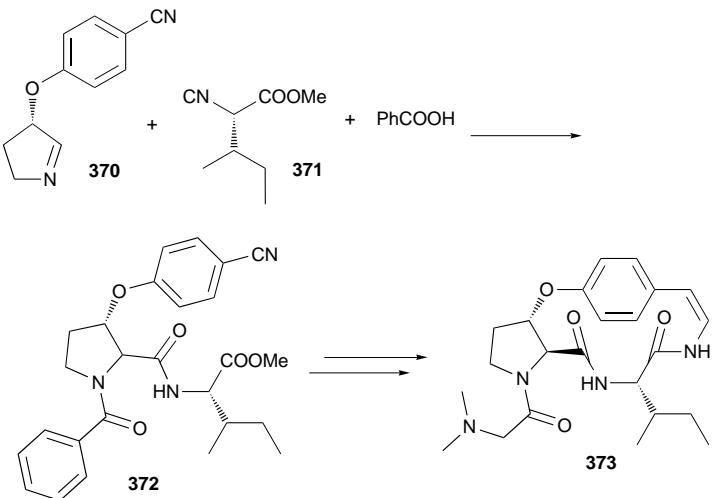


reoselektivität der Passerini-Reaktion nicht von Bedeutung. Insgesamt konnte der komplizierte 13-gliedrige Naturstoff in einer kurzen Sequenz synthetisiert werden.<sup>[246]</sup>

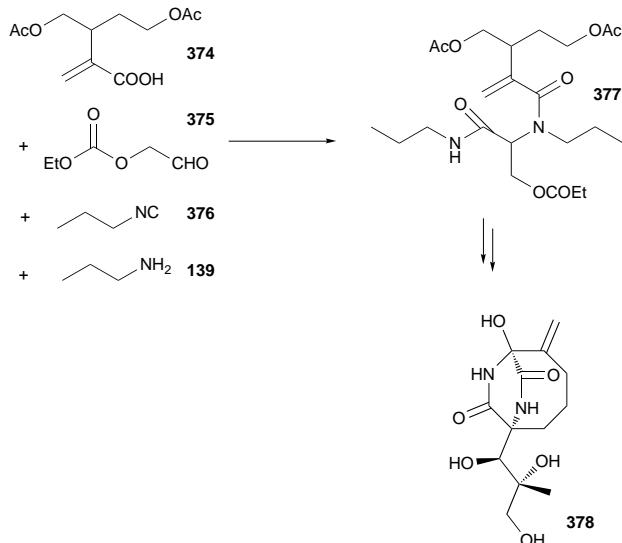
Armstrong et al. haben die Synthese des DNA-bindenden und alkylierenden Antibiotikums Azinomycin **369** und Bibliotheken von Analoga über die P-3CR von entsprechenden  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Isocyaniden, Aldehyden und Carbonsäuren beschrieben.<sup>[8b]</sup>



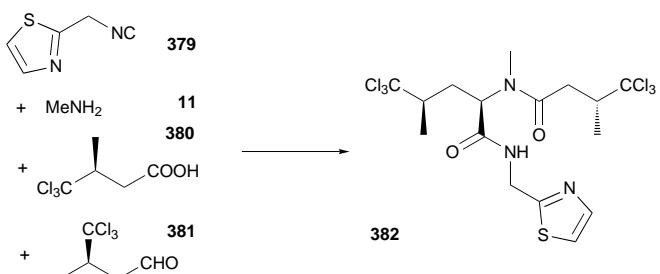
Die große Gruppe der cyclischen Peptidalkaloide ist seit der ersten Beschreibung 1963 Gegenstand zahlreicher Synthesebemühungen. Es sind meist 13- bis 15-gliedrige Makrocyclen mit Para- oder Metacyclophaneinheiten und charakteristischen Aryltherverknüpfungen. Joullié et al. haben für die Totalsynthese des 14-gliedrigen Cyclopeptid-Alkaloids **373** die U-4CR als Zentralschritt gewählt.<sup>[247]</sup>



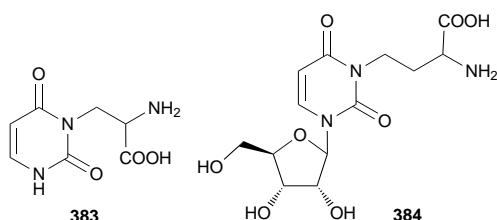
Das gegen Gram-negative Bakterien hochwirksame und aus Kulturen von *Streptomyces sapporrenensis* isolierte Antibiotikum Bicyclomycin **378** und viele Derivate konnten von Fukujama et al. synthetisiert werden.<sup>[248]</sup> Eine Schlüsselstellung bei der Herstellung zahlreicher Analoga nimmt die U-4CR der  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Carbonsäure **374**, des Amins **139**, des  $\alpha$ -Hydroxyaldehyds **375** und des Isocyanids **376** zu **377** ein.



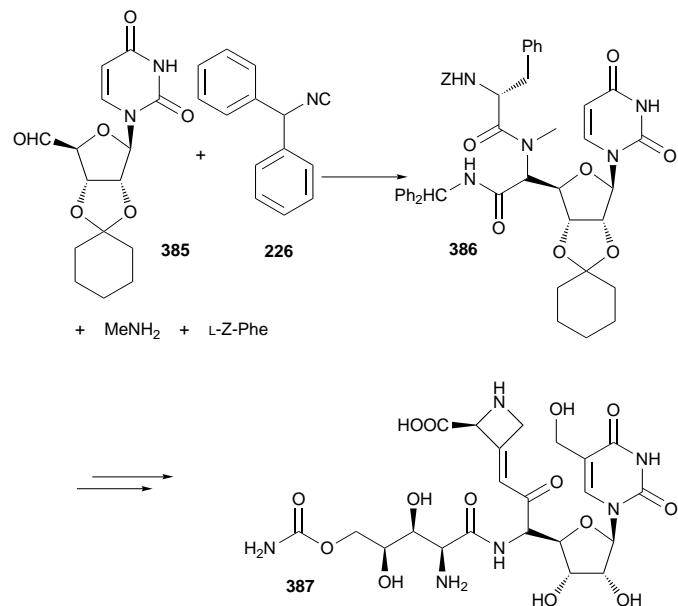
Das aus dem Schwamm *Dysidea herbacea* isolierte Dysidenin ist ein ungewöhnliches hochchloriertes Toxin, das in der Demethylvariante **382** in quasi einem Schritt durch U-4CR aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen **379–381** und **11** hergestellt werden konnte. Die beiden möglichen Diastereomere werden im Verhältniss 17:13 gebildet und können leicht chromatographisch voneinander getrennt werden.<sup>[249]</sup>



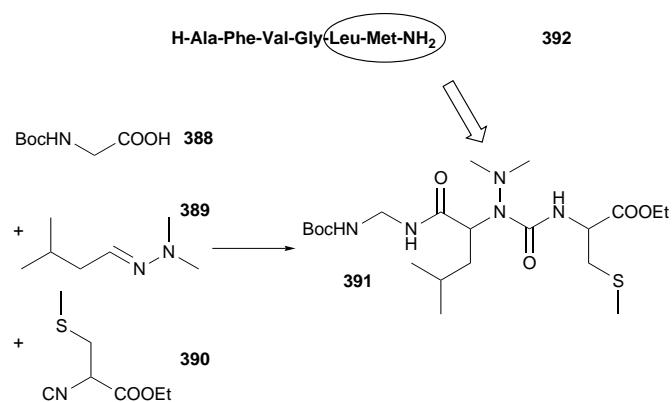
Natürlich vorkommende Antimetabolite wie Isowillardiin **383**, Nikkomycin **384** und Sinfugin wurden von japanischen Arbeitsgruppen im 20-g-Maßstab synthetisiert, wobei eine U-4CR der Schlüsselschritt war.<sup>[133, 250]</sup>



Die Totalsynthese von verschiedenen hochaktiven fungizid wirkenden Polyoxinen wie **387** wurde von Boehm et al. beschrieben. Als Zentralschritt wurde eine U-4CR mit Diphenylmethylisocyanid und dem Aldehyd **385** verwendet. Das resultierende Amid wurde oxidativ mit  $N_2O_4$  in den Diphenylmethylester überführt.<sup>[251]</sup> Das Produkt der U-4CR mit aminogeschützten  $\alpha$ -Aminosäuren und Diphenylmethylisocyanid **226** wurde durch Hydrierung in die entsprechenden Oxopiperazine umgewandelt. In einer anderen Variante wurde Cyclohexenylisocyanid verwendet, welches dann über das primäre Amid in die Carbonsäure umgewandelt wurde.<sup>[252]</sup>

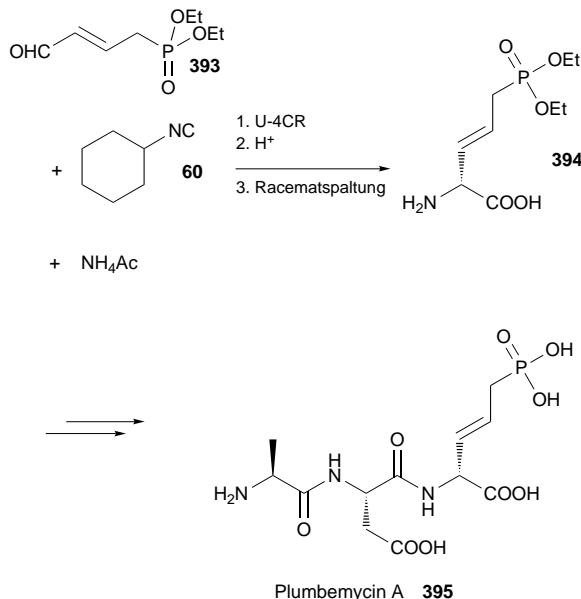


Das modifizierte Analogon **391** des blutdrucksenkenden Hexapeptids Eledoisin **392** konnte durch U-4CR hergestellt und pharmakologisch untersucht werden. Dazu wurde die Dimethylhydrazin-Schiff-Base **389** als Aminkomponente mit N-geschütztem Glycin **388** und Methioninisocyanid **390** umgesetzt.<sup>[253]</sup>

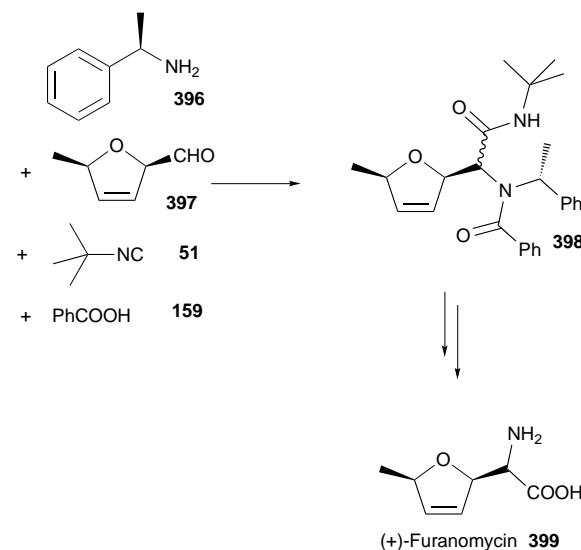


Die Antibiotika Plumbemycin A (**395**) und B sowie einige Analoga wurden über eine U-4CR als Schlüsselreaktion synthetisiert. Die ungewöhnliche Aminosäure 3,4-Didehydro-

dro-5-phosphono- $\alpha$ -norvalin **394** wurde in einer Eintopfsynthese durch U-4CR von Cyclohexylisocyanid, Ammoniumformiat und dem Aldehyd **393** und nachfolgende Hydrolyse in 80% Ausbeute erhalten.<sup>[189]</sup> Die Racematspaltung gelang enzymatisch.

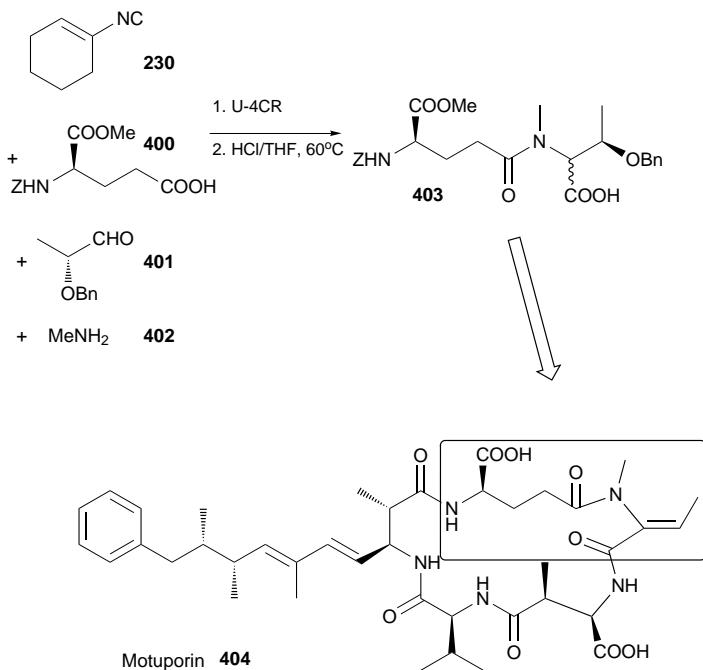


Furanomycin ist ein seltenes Beispiel für ein Triketid aus zwei Acetat- und einer Propionateinheit. Die stereoselektive Totalsynthese von (+)-Furanomycin **399** und deren Stereoisomeren durch U-4CR von **396**, **397**, **51** und **159** zu **398** gelang Joullié et al.<sup>[254]</sup>



Kürzlich wurde die Totalsynthese des komplexen Proteinphosphatase(PP)-Inhibitors Motuporin **404** beschrieben.<sup>[255]</sup> Der für die Bindung an PP1 interessante Bereich dieses cyclischen Peptids aus einer Didehydroaminoäure, einer  $\alpha$ -, zwei  $\beta$ - und einer  $\gamma$ -Aminosäure konnte über eine U-4CR hergestellt werden und ist somit einer Diversifizierung leicht

zugänglich. Beide bei der U-4CR im Verhältniss 1:1 entstandenen Diastereomere **403** werden zu einem späteren Zeitpunkt der Totalsynthese in das DidehydroaminoäurefrAGMENT umgewandelt.

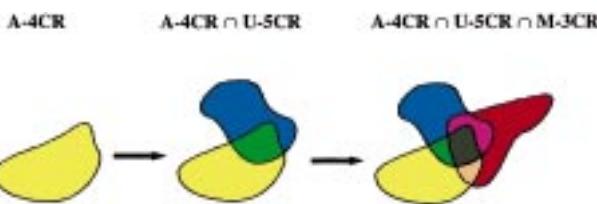


In diesem Abschnitt konnten mehrere Beispiele für die Anwendung der U-4CR in der Synthese nichtnatürlicher  $\alpha$ -Aminosäuren vorgestellt werden. Dazu steht heute eine Reihe von verschiedenen, unter milden Bedingungen abspaltbaren Hilfskomponenten zur Verfügung, sodass die IMCR immer als Synthesemöglichkeit für  $\alpha$ -Aminosäuren in Betracht gezogen werden sollte.

## 6. Das Vereinigungskonzept

Von allen kombinatorischen Techniken bieten nur Split-and-combine-Methoden<sup>[256]</sup> und MCRs dem Chemiker die Möglichkeit, sehr große Strukturräume zu untersuchen. Mit der Gesamtheit aller organisch-chemischen Reaktionen (Zweikomponentenreaktionen) können um Größenordnungen weniger Substanzen hergestellt werden als mit MCRs. Sollen herkömmliche Reaktionen zu großen Bibliotheken hoher Diversität führen, so muss sequentiell gearbeitet werden und der Chemiker muss zwangsläufig zur Festphasensynthese übergehen – mit all ihren Vor- und Nachteilen. Nicht so bei MCRs, die häufig auch in Lösung gut ablaufen, aber dennoch große Struktur- und Substanzräume eröffnen.

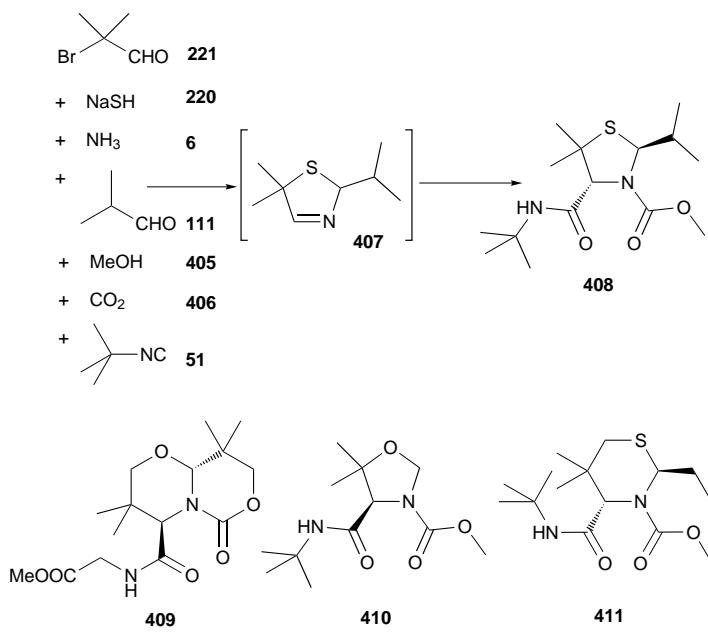
Wir haben uns vor einigen Jahren die Frage gestellt, wieviele Ausgangsverbindungen maximal in einer Eintopfreaktion zu einem Produkt umgesetzt werden können. Unsere Antwort war: sieben.<sup>[257]</sup> Wir konnten zeigen, dass sich die A-4CR mit der U-5CR vereinigen lässt:  $A-4CR \cap U-5CR \equiv AU-7CR$  (Schema 16).<sup>[258]</sup> Das Vereinigungskonzept von zwei oder mehreren (M)CRs erwies sich in den darauf



Schema 16. Symbolische Darstellung des Vereinigungskonzeptes. Die farbigen Flächen entsprechen MCRs und deren Überlappungen neuen „Vereinigungen von MCRs“.

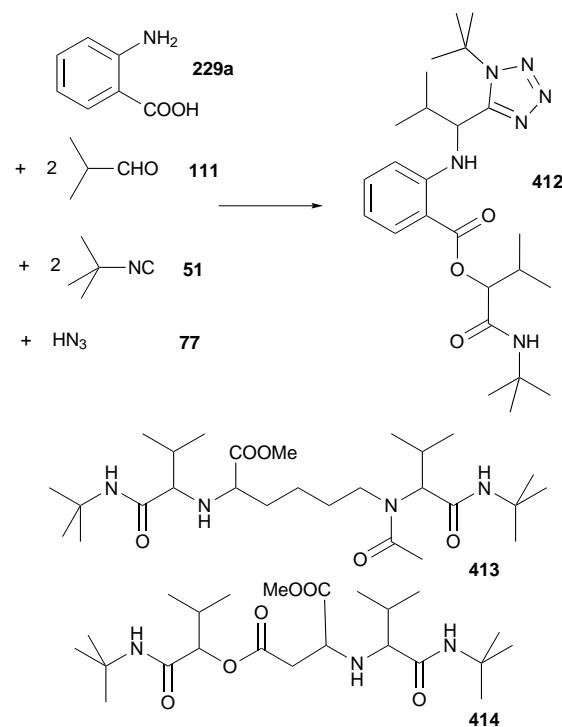
folgenden Jahren als fruchtbar und es konnten weitere Beispiele beschrieben werden. Es hat sich gezeigt, dass durch geschickte Auswahl der Ausgangsverbindungen viele solcher Vereinigungen von MCRs möglich sind. Die Elementarschritte der Reaktionen laufen dabei idealerweise entsprechend einem Programm ab. Es ist zu erwarten, dass in den kommenden Jahren noch viele weitere Beispiele folgen werden. Die aus dem Vereinigungskonzept resultierenden Reaktionen bieten gegenüber den einfachen MCRs eine größere Strukturvielfalt.

Eine bemerkenswerte „Siebenkomponentenreaktion“ ist z.B. die Umsetzung des  $\alpha$ -Bromaldehyds **221** mit NaSH **220**, einer weiteren Oxokomponente (**111**) und Ammoniak **6** in einer Asinger-Vierkomponentenreaktion (A-4CR) zum Thiazolidin **407**, das mit dem Isocyanid **51** in Methanol **405** und unter  $CO_2$  **406** in einer U-4CR das Thiazolidin **408** gibt. Nach Optimierung der Reaktion konnte **408** in bis zu 45 % Ausbeute erhalten werden.<sup>[257]</sup> Auch Oxazin-, Oxazolidin- und Thiazinderivate (**409–411**) konnten auf diese Weise hergestellt werden.

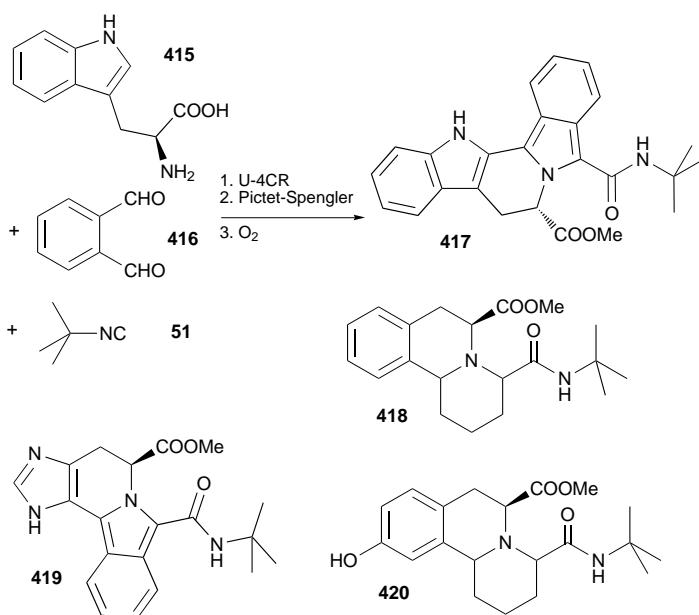


Weitere derartige Vereinigungen von MCRs wurden mit multifunktionellen Ausgangsverbindungen erreicht. So reagiert Anthranilsäure mit zwei Äquivalenten Isobutyraldehyd, zwei Äquivalenten Isocyanid und Stickstoffwasserstoffsäure in einer Passerini- und Ugi-Reaktion (U-4CR  $\cap$  P-3CR  $\equiv$  UP-5CR) zu **412**. **413** wird aus Lysin und sechs weiteren

Komponenten ( $U\text{-}4\text{CR} \cap U\text{-}4\text{CR} \equiv U\text{-}7\text{CR}$ ) und **414** aus Glutaminsäure und fünf weiteren Komponenten ( $U\text{-}4\text{CR} \cap U\text{-}5\text{CR} \equiv U\text{-}6\text{CR}$ ) gebildet.<sup>[259]</sup>

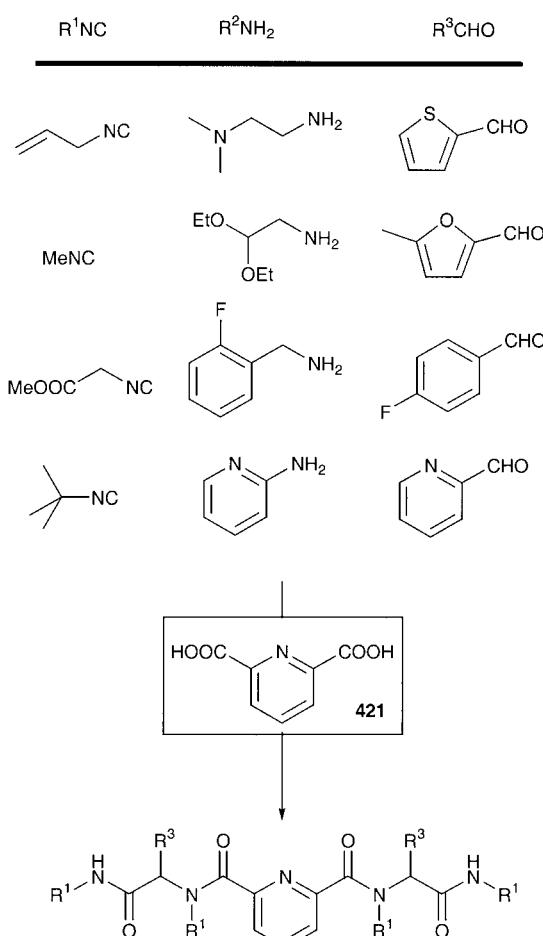


Kürzlich gelang die Vereinigung der Pictet-Spengler-Reaktion mit der Ugi-Reaktion:  $U\text{-}4\text{CR} \cap PS\text{-}2\text{CR}$ . Dabei reagieren elektronenreiche aromatische Ethylaminderivate mit Dialdehyden und Isocyaniden zu Alkaloid-ähnlichen Strukturen. Im gezeigten Beispiel reagiert Tryptophan **415** mit Phthalaldehyd **416** und dem Isocyanid **51** erst in einer Ugi-Reaktion, der  $\alpha$ -Aminosäurevariante, zu einem nicht isolier-



baren Intermediat, welches schließlich über eine Pictet-Spengler-Reaktion und nachfolgende Oxidation den Pentacyclus **417** gibt. Auch andere aromatische Aminosäuren wie Phenylalanin, Histidin, 3,4-Dihydroxyphenylalanin (DOPA) oder Tyrosin konnten so zu den Produkten **418–420** umgesetzt werden.<sup>[260]</sup>

Ein interessantes Beispiel, wie man durch die Vereinigung zweier U-4CRs zu sehr vielen Produkten kommen kann, ist die Reaktion einer Dicarbonsäure mit je vier Aminen, Aldehyden und Isocyaniden. In Hinblick auf die Konstruktion pseudo- $C_2$ -symmetrischer Inhibitoren für Proteasen wurde Pyridin-2,6-dicarbonsäure **421** mit Aldehyden, Aminen und Isocyaniden umgesetzt. Mit nur 13 Ausgangsverbindungen sind so 8256 Verbindungen zugänglich (Schema 17).<sup>[177]</sup>

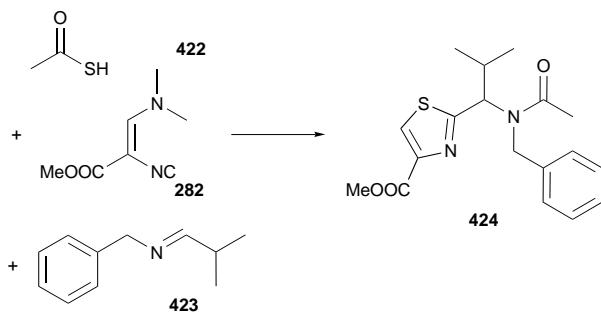


Schema 17. Konstruktion pseudo- $C_2$ -symmetrischer Protease-Inhibitoren aus Pyridin-2,6-dicarbonsäure **421** und Aldehyden, Aminen und Isocyaniden. Mit nur 13 Ausgangsverbindungen sind 8256 Verbindungen zugänglich.

## 7. Ausblicke oder können neue MCRs gefunden werden?

Grundsätzlich können neue MCRs auf unterschiedlichen Wegen gefunden werden: durch Überlegung (reaction design) oder durch Anwendung kombinatorischer Verfahren (combinatorial reaction finding).<sup>[261]</sup>

Vor einiger Zeit haben wir festgestellt, dass Thiocarbonäsuren im Sinne einer U-4CR reagieren. Interessanterweise wird von den beiden möglichen Regiosomeren  $\alpha$ -Aminothioacylamid und  $\alpha$ -Aminoacylthioamid nur eines gebildet. Wie Röntgenstrukturanalysen beweisen, entsteht ausschließlich das  $\alpha$ -Aminothioacylamid. Dies ist mit den unterschiedlichen Bindungsstärken (C-S < C-O) im Einklang. Thioamide sind bekanntlich Ausgangsverbindungen für diverse Thiazolsynthesen. Aber das bei dieser U-4CR-Variante entstehende Thioamid ist angesichts seines Substitutionsmusters für keine der bekannten Thiazolsynthesen geeignet. Wird aber  $\beta$ -Dimethylamino- $\alpha$ -isocyanacrylsäuremethylester **282** als Isocyanidkomponente mit Schiff-Basen und Thiocarbonäsuren umgesetzt, so entstehen in einem Schritt 2,4-disubstituierte Thiazole wie **424**.<sup>[262]</sup> Von großer Bedeutung ist, dass von



beiden möglichen Isomeren bei der Umlagerung während der U-4CR nur eines gebildet wird. Das andere theoretisch mögliche Isomer kann mit  $\beta$ -Dimethylamino- $\alpha$ -isocyanacrylsäurederivaten nicht zu einem Thiazol cyclisieren, da dabei ein tertiäres Thioamid entstünde und keine Aromatisierung stattfinden könnte. So konnte durch geeignete Wahl einer bifunktionellen Ausgangsverbindung in Kombination mit einer neuen selektiven Säurekomponente eine Multikomponenten-Thiazolsynthese entworfen und realisiert werden.

Können dem Chemiker Regeln oder gar Algorithmen und damit Programme in die Hand gegeben werden, die es ihm ermöglichen, MCRs für die Totalsynthese von Natur- und Wirkstoffen sowie für die Auf-findung von Wirkstoffen nutzbringend einzusetzen?

Die intuitive Vorgehensweise, gewünschte Zielmoleküle über MCRs zu synthetisieren ist in Schema 18 gezeigt. Dabei sucht man im zu synthetisierenden Molekül nach dem kleinsten gemeinsamen Strukturelement einer MCR.

Schema 18. In den Produkten jeder MCR lassen sich gemeinsame Grundstrukturen wiedererkennen. Diese kleinste gemeinsame Atomkonnektivitäten können dem Synthetiker dienlich sein, eine MCR für seine Zielverbindung zu entdecken, die deren Totalsynthese vereinfachen kann.

Eine kombinatorische Methode, neue MCRs zu finden, haben Weber et al. beschrieben.<sup>[263]</sup> Eine Kollektion von zehn Verbindungen mit unterschiedlichen funktionellen Gruppen wurde bereitgestellt (Schema 19). Automatisch wurden dann alle MCR-Kombinationen der zehn Ausgangsverbindungen zusammenpipettiert, eine 10CR-Variante, zehn 9CR-Varianten usw. Die bei der HPLC-Analyse erhaltenen Signale der Ausgangsverbindungen und die von offensichtlichen 2CR-Produkten wurden bei der Auswertung ignoriert. Reaktionen, deren Produktsignale einen definierten Schwellenwert (hier 30 %) überschritten, wurden im präparativen Maßstab wiederholt und detailliert analysiert. Auf diese Weise konnten viele klassische MCRs wiedergefunden, aber auch viele neue MCRs entdeckt werden. Cyclohexanon z.B. reagiert mit Benzylisocyanid, Essigsäure und *p*-Methoxyphenylhydrazinhydrochlorid zum 2,3-Dihydrocinnolin **425**.

Die Chemie der MCRs ist um Größenordnungen vielfältiger als die Chemie der 2CRs. Während seit den Anfängen der Organischen Chemie hauptsächlich die Chemie der 2CRs erforscht wurde, wurden MCRs nur sporadisch und dann auch nur von wenigen Gruppen bearbeitet. Die Chemie der MCRs stellt sich daher dar wie eine Weltkarte vor den Zeiten der großen Entdecker: voller weißer Bereiche. Die MCRs bieten somit ein großes Feld für vielfältige und wichtige neue Entdeckungen.<sup>[264–282]</sup>

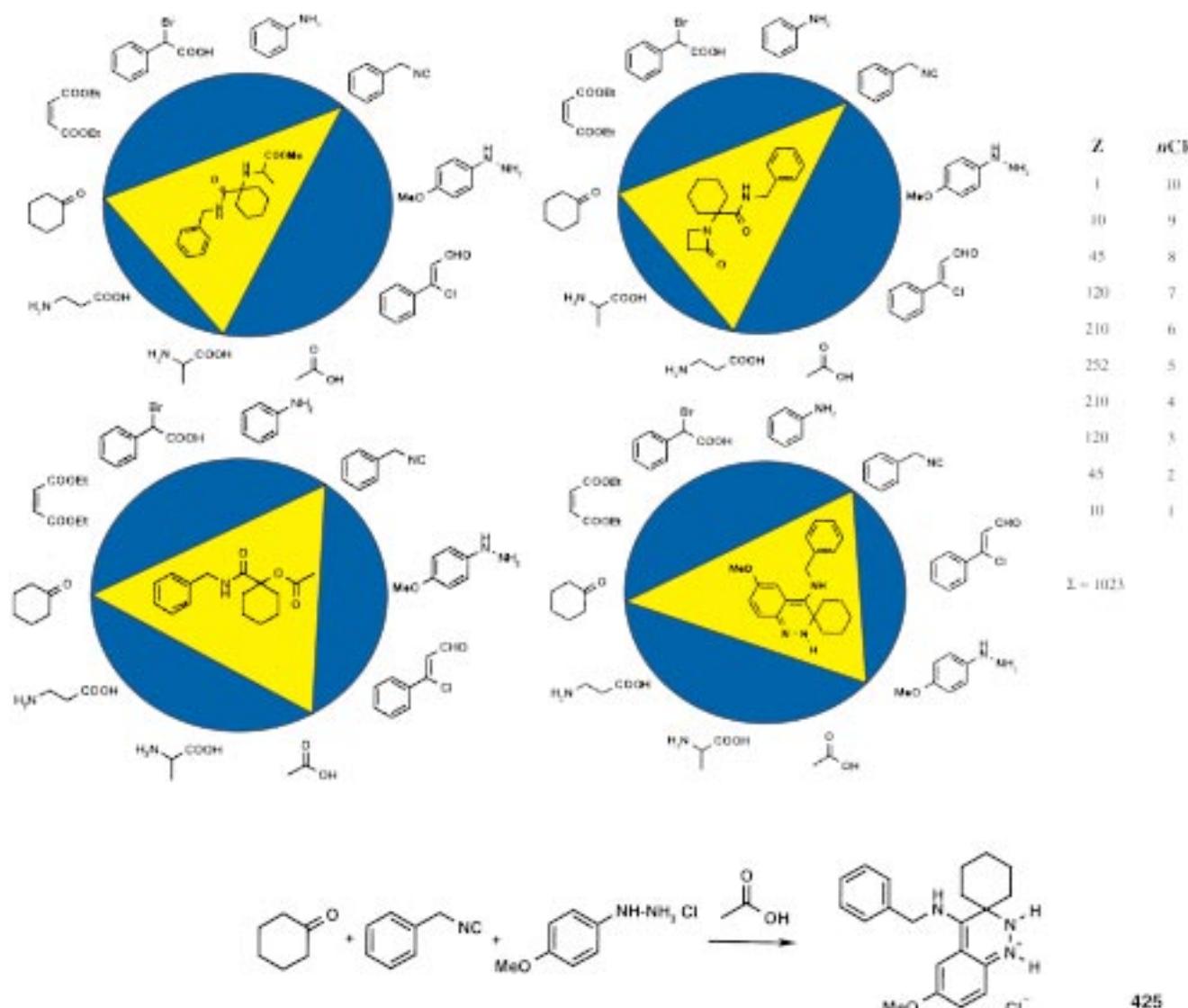
## 8. Anhang: Abkürzungen

MCR	Multikomponentenreaktion
IMCR	MCR mit Isocyaniden
M-3CR	Mannich-Dreikomponentenreaktion
A-4CR	Asinger-Vierkomponentenreaktion
PS-2CR	Pictet-Spengler-Zweikomponentenreaktion
U-4CR	Ugi-Vierkomponentenreaktion
P-3CR	Passerini-Dreikomponentenreaktion
BB-4CR	Bucherer-Bergs-Vierkomponentenreaktion
UM-5CR	Ugi-Mannich-Fünfkomponentenreaktion
G-3CR	Gewald-Dreikomponentenreaktion
4CC-SSS	Vierkomponentenkondensation mit stereoselektiver Segmentkupplung
4CC-SC	Segmentkupplung durch Vierkomponentenkondensation
HLE	Leucocyten-Elastase des Menschen
MDR	Resistenz von Tumorzellen gegenüber mehreren Cytostatika (multiple drug resistance)
CMV	Cyto-Megalo-Virus

Wir danken Gertrud Weidner und Dr. Katrin Illgen für das Korrekturlesen sowie Dr. Josef Achatz und Dr. Lutz Weber für fruchtbare Diskussionen.

Eingegangen am 27. Mai 1999 [A 346]

[1] a) R. B. Woodward, M. P. Cava, W. D. Ollis, H. Hunger, H. U. Daeniker, K. Schenker, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4749; b) P. Magnus, M. Giles, Bonnert, C. S. Kim, L. McQuire, A. Merritt, N. Vicker, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4403; c) S. D. Knight, L. E. Overman, G. Pairaudeau, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9293; d) M. E. Kuehne, F. Xu, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7490; e) V. H. Rawahl, Iwasa, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2685.



Schema 19. Auffinden von MCRs durch kombinatorische Verfahren: Zehn Ausgangsverbindungen mit verschiedenen funktionellen Gruppen sind am Rand eines Kreises dargestellt. Prinzipiell gibt es 1023 Möglichkeiten, diese zehn Verbindungen miteinander reagieren zu lassen, wobei jede Verbindung nur einmal reagieren soll. Interessanterweise gibt es viel mehr Möglichkeiten für MCRs als für 2CRs mit einem Maximum bei 5CRs. Durch Analyse aller kombinatorischen Reaktionsmöglichkeiten sind neue MCRs entdeckt aber auch alte wiederentdeckt worden: die MCR von  $\beta$ -Aminosäuren, Ketonen und Isocyaniden zu  $\beta$ -Lactamen (rechts oben), die Reaktion von  $\alpha$ -Aminosäuren, Isocyaniden und Ketenen zu Iminodicarbonsäurederivaten (links oben), die klassische Passerini-Reaktion von Isocyaniden, Carbonsäuren und Ketenen (links unten) und ein Beispiel einer neuen 3CR von aromatischen Hydrazinen, Ketonen und Isocyaniden, die in Gegenwart von Essigsäure zu Dihydrocinnolinen cyclisieren (rechts unten).

- [2] „Towards the ideal synthesis“: P. A. Wender, S. T. Handy, D. L. Wright, *Chem. Ind.* **1997**, 765.
- [3] G. Hellmann, H. Opitz,  *$\alpha$ -Aminoalkylierung*, Verlag Chemie, Weinheim, **1961**.
- [4] I. Ugi, C. Steinbrückner, DE-B 1,103,337, **1959**.
- [5] Damals wurde der Begriff „Kollektionen von Verbindungen“ und nicht Bibliotheken benutzt.
- [6] J. Drews, *Die verspielte Zukunft*, Birkhäuser, Basel, **1998**.
- [7] I. Ugi, C. Steinbrückner, *Chem. Ber.* **1961**, 94, 734.
- [8] Andere neue Übersichten: a) I. Ugi, A. Dömling, W. Hörl, *Endeavour* **1994**, 18, 430; b) R. W. Armstrong, A. P. Combs, P. A. Tempest, S. D. Brown, T. A. Keating, *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 123; c) I. Ugi, *J. Prakt. Chem.* **1997**, 339, 499; d) I. Ugi, M. Almstetter, H. Bock, A. Dömling, B. Ebert, B. Gruber, C. Hanusch, S. Heck, K. Kehagia-Drikos, K. Lorenz, S. Papathoma, R. Raditschnig, T. Schmid, B. Werner, A. Von Zychlinski, *Croat. Chem. Acta* **1998**, 71, 527; e) I. Ugi, *Proc. Estonian Acad. Sci. Chem.* **1998**, 47, 107; f) A. Dömling, *Comb. Chem. High Through. Screen.* **1999**, 1, 1; g) S. L. Dax, J. L. McNally, M. A. Youngman, *Curr. Med. Chem.* **1999**, 6, 255; h) A. Dömling, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2000**, im Druck.
- [9] a) M. Tramontoni, L. Angiolini, *Mannich Bases—Chemistry and Uses*, CRC Press, Boca Raton, **1994**; b) H. J. Roth, *Pharm. Unserer Zeit* **1997**, 26, 299.
- [10] M. Arend, B. Westermann, N. Risch, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 1096; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 1044.
- [11] A. Strecker, *Liebigs Ann. Chem.* **1850**, 75, 27.
- [12] A. Laurent, C. F. Gerhardt, *Ann. Chimie Phys.* **1838**, 66, 181.
- [13] R. Robinson, *J. Chem. Soc. (London)* **1917**, 111, 876.
- [14] a) C. Schöpf, *Angew. Chem.* **1937**, 50, 779; b) C. Schöpf, *Angew. Chem.* **1937**, 50, 797.
- [15] A. Hantzsch, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, 215, 1.
- [16] I. Gatterman, T. Wieland, *Die Praxis der Organischen Chemie*, 43. Aufl., Walter De Gruyter, Berlin, **1982**.
- [17] a) F. Bossert, W. Vater, *Naturwissenschaften* **1971**, 58, 578; b) F. Bossert, H. Meyer, R. Wehinger, *Angew. Chem.* **1981**, 93, 755; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, 20, 762.

- [18] a) M. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, 51, 126; b) M. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, 51, 181.
- [19] a) M. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.* **1922**, 52, 432; b) M. I. S. Dewar, *Electronic Theory of Organic Chemistry*, Clarendon, Oxford, **1949**, S. 116; c) R. H. Baker, D. Stanois, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 699; d) I. Hagedorn, U. Eberholz, H. D. Winkelmann, *Angew. Chem.* **1964**, 76, 583; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1964**, 3, 647; e) T. Carfiglio, P. G. Cozzi, C. Floriani, A. Chiesi-Villa, C. Rizzoli, *Organometallics* **1993**, 12, 2726; f) D. Seebach, G. Adam, T. Gees, M. Schiess, W. Weigand, *Chem. Ber.* **1988**, 121, 507.
- [20] a) H. Bergs, DE-B 566,094, **1929**; b) T. Bucherer, H. Barsch, *J. Prakt. Chem.* **1934**, 140, 151.
- [21] a) B. Radziszewski, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1882**, 15, 1499; b) B. Radziszewski, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1882**, 15, 2706.
- [22] A. Hantzsch, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 1474.
- [23] a) P. Biginelli, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 1317, 2962; b) P. Biginelli, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, 26, 447.
- [24] P. Biginelli, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, 26, 447.
- [25] C. Mannich, W. Kröschl, *Arch. Pharm.* **1912**, 250, 647.
- [26] S. Kubik, R. S. Meissner, J. Rebek, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 36, 6635.
- [27] Auch das zu Isocyaniden isolobale Kohlenmonoxid weist formal zweiwertigen Kohlenstoff auf. Ebenso ist das Kohlenstoffatom in Carbenen zweiwertig. Allerdings sind die meisten Carbene extrem kurzlebige Teilchen.
- [28] J. U. Nef, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1892**, 270, 267; J. U. Nef, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1899**, 309, 126.
- [29] Übersichten: a) P. J. Scheuer, *Acc. Chem. Res.* **1992**, 25, 433–439; b) M. S. Edenborough, R. B. Herbert, *Nat. Prod. Rep.* **1988**, 5, 229–245.
- [30] a) I. Ugi, U. Fetzer, W. Unterstenhöfer, P. E., Behrenz, P. E. Frohberger, H. Schimpfugl, G. Unterstenhöfer (Bayer AG), DE-B 1,209,798, **1962/1966**; b) U. Fetzer, I. Ugi, G. Unterstenhöfer (Bayer AG), DE-B 1,235,298, **1964/1967**; c) U. Eholzer, U. Fetzer, I. Ugi, I. Hammann, G. Unterstenhöfer (Bayer AG), DE-B 1,215,141, **1964/1966**; d) H. L. Yale (E.R. Squibb and Son, Inc.), US-A 1970.000098106, **1970**.
- [31] Das Diisocyanid Xanthocillin war als topisches Antibiotikum kommerziell erhältlich (Arzneimittelwerk Dresden).
- [32] N. Fusetani, *Curr. Org. Chem.* **1997**, 1, 127.
- [33] W. Lieke, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1859**, 112, 316.
- [34] A. Gautier, *Ann. Chim. (Paris)* **1869**, 17, 218.
- [35] A. Demhardter, C. Fleck, persönliche Mitteilung.
- [36] Werte von  $LD_{50} = 1\text{--}5 \text{ g pro kg Körpergewicht (Maus)}$  bei subcutaner und/oder oraler Applikation sind keine Ausnahme. 1,4-Diisocyanbutan dagegen ist nach Untersuchungen bei der Bayer AG extrem toxisch ( $LD_{50} < 10 \text{ mg kg}^{-1}$ !).
- [37] A. Gautier, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1869**, 146, 119.
- [38] Übersichten über Isocyanide: a) C. Grundman, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)* 4th ed. 1952–, Vol. E5, **1985**, S. 1611; b) I. A. O'Neil in *Comprehensive Organic Functional Group Transformations* (Hrsg.: A. R. Katritzky, D. Meth-Cohn, C. W. Rees), Pergamon, Oxford, **1995**, S. 963; c) Übersicht über fluorierte Isocyanide: D. Lentz, *Angew. Chem.* **1994**, 106, 1377; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1315; d) P. Hoffmann, G. Gokel, D. Marquarding, I. Ugi in *Isonitrile Chemistry* (Hrsg.: I. Ugi), Academic Press, New York, **1971**, S. 9.
- [39] a) G. Skorna, I. Ugi, *Angew. Chem.* **1977**, 89, 267; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, 16, 259; b) H. Eckert, B. Forster, *Angew. Chem.* **1987**, 99, 927; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 1221.
- [40] R. Obrecht, R. Herrmann, I. Ugi, *Synthesis* **1985**, 400.
- [41] G. Giesemann, E. von Hinrichs, I. Ugi, *J. Chem. Res. (S)* **1982**, 79.
- [42] A. Gautier, *Ann. Chem. (Paris)* **1869**, 17, 193; A. Gautier, *Ann. Chem. (Paris)* **1869**, 17, 203.
- [43] Beim Arbeiten mit flüchtigen und übelriechenden Isocyaniden sollte in gut ziehenden Abzügen gearbeitet werden und alle Gerätschaften, die mit den Isocyaniden in Kontakt gekommen sind, sollten in ein Bad mit verdünnter Mineralsäure gelegt werden ( $\text{RNC} + \text{H}_3\text{O}^+ \rightarrow \text{RNHCHO}$ ).
- [44] R. Karl, P. Lemmen, I. Ugi, *Synthesis* **1989**, 718.
- [45] a) G. Skorna, I. Ugi, *Chem. Ber.* **1978**, 111, 3965; b) R. Ashady, I. Ugi, *Z. Naturforsch. B* **1981**, 36, 1202; c) R. Ashady, I. Ugi, *Angew. Chem.* **1982**, 94, 367; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 374; d) Angew. *Chem. Suppl.* **1982**, 761; e) R. Ashady, I. Ugi, *Talanta* **1984**, 31, 842; f) Übersicht: R. Ashady, I. Ugi, *Polymer* **1990**, 31, 1164.
- [46] a) E. Meyer, *J. Prakt. Chem.* **1866**, 147; b) P. Boullanger, G. Descotes, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 38, 4327.
- [47] a) A. Gautier, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1867**, 142, 289; b) eine Verbesserung der Silbercyanidmethode mit Dicyanoargentaten wurde beschrieben: L. B. Engemyr, A. Martinsen, J. Songstad, *Acta Chem. Scand. Ser. A* **1974**, 28, 255.
- [48] A. W. Hofmann, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1867**, 144, 114.
- [49] A. W. Hofmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1870**, 3, 766.
- [50] a) I. Ugi, R. Meyr, *Angew. Chem.* **1958**, 70, 702; b) I. Ugi, R. Meyr, *Chem. Ber.* **1960**, 93, 239.
- [51] a) W. P. Weber, G. W. Gokel, I. K. Ugi, *Angew. Chem.* **1972**, 84, 587; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, 11, 530; b) G. W. Gokel, R. P. Widera, W. P. Weber, *Org. Synth.* **1976**, 55, 96.
- [52] R. Appel, R. Kleistück, K. D. Ziehn, *Angew. Chem.* **1971**, 83, 143; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, 10, 132.
- [53] U. Schöllkopf, *Angew. Chem.* **1977**, 89, 351; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, 16, 339.
- [54] D. H. R. Barton, T. Bowles, S. Husinec, J. E. Forbes, A. Llobera, A. E. A. Porter, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3343.
- [55] a) P. G. Gassman, T. L. Guggenheim, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 5849; b) analog sind auch  $\gamma$ -Hydroxyisocyanide aus Oxetanen zugänglich: P. G. Gassman, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4971.
- [56] I. A. O'Neil, J. Baldwin, *Synlett* **1990**, 603.
- [57] Y. Kitano, K. Chiba, M. Tada, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1911.
- [58] H. Bienaymé, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4255.
- [59] R. Bossio, S. Marcaccini, R. Pepino, *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 935.
- [60] P. A. Tempest, S. D. Brown, R. W. Armstrong, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 689; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 640.
- [61] Y. Kabayashi, T. Fukuyama, J. *Heterocycl. Chem.* **1998**, 35, 1043.
- [62] H. Josien, S.-B. Ko, D. Bom, D. P. Curran, *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 67.
- [63] D. Hoppe, *Angew. Chem.* **1974**, 86, 878; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1974**, 13, 789.
- [64] A. J. M. van Beijnen, *Macromolecules* **1983**, 16, 1679.
- [65] D. Hoppe, U. Schöllkopf, *Liebigs Ann. Chem.* **1972**, 763, 1.
- [66] A. M. van Leusen, *Synthesis* **1991**, 531.
- [67] A. M. van Leusen, H. Siderius, B. E. Hoogenboom, D. van Leusen, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 5337.
- [68] A. M. van Leusen, J. Wildeman, O. H. Oldenziel, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1153.
- [69] R. Schröder, U. Schöllkopf, E. Blume, I. Hoppe, *Ann.* **1975**, 533.
- [70] U. Schöllkopf, P. H. Porsch, E. Blume, *Ann.* **1976**, 7122.
- [71] a) M. Sawamura, Y. Ito, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2247; b) Y. Ito, M. Sawamura, H. Hamashima, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4681; c) S. D. Pastor, R. Kesselring, A. Togni, *J. Organomet. Chem.* **1992**, 429, 415.
- [72] S. Marcaccini, T. Torroba, *Org. Prep. Proced. Int.* **1993**, 25, 141.
- [73] a) I. Ugi, R. Meyr, *Chem. Ber.* **1961**, 94, 2229; b) I. Hagedorn, U. Eholzer, *Chem. Ber.* **1965**, 98, 936.
- [74] I. Ugi, R. Meyr, *Angew. Chem.* **1962**, 74, 9; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, 1, 8.
- [75] H. Bock, I. Ugi, *J. Prakt. Chem.* **1997**, 339, 385.
- [76] a) Werden partiell fluorierte Ausgangsverbindungen in der P-3CR eingesetzt, so sind die Produkte häufig flüssig und sehr flüchtig: A. Dömling, J. Achatz, unveröffentlichte Ergebnisse; b) K. Burger, K. Mütze, W. Hollweck, B. Koksch, *Tetrahedron* **1998**, 54, 5915.
- [77] R. H. Baker, A. H. Schlesinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, 67, 1499.
- [78] E. Müller, B. Zech, *Liebigs Ann. Chem.* **1966**, 696, 72.
- [79] G. L. Grunewald, W. J. Brouillette, J. A. Finney, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 1219.
- [80] B. Zech, E. Müller, *Liebigs Ann. Chem.* **1968**, 715, 47.
- [81] a) U. Fetzer, I. Ugi, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1962**, 659, 184; b) J. Rachon, *Chimia* **1983**, 37, 299.
- [82] a) M. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.* **1924**, 54, 529; b) E. Müller, B. Zeeh, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1966**, 696, 72; c) B. Zeeh, E. Müller, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1968**, 715, 47.
- [83] J. W. McFarland, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 2179.
- [84] a) M. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.* **1922**, 52, 432; b) M. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.* **1926**, 56, 826; c) N. Kreuzkamp, K. Lämmerhirt, *Angew. Chem.* **1968**, 80, 2179; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, 7, 372.

- [85] R. Neidlein, *Z. Naturforsch. B* **1964**, *19*, 1159.
- [86] T. El Gomati, J. Firl, I. Ugi, *Chem. Ber.* **1977**, *110*, 1603.
- [87] R. Neidlein, *Arch. Pharm.* **1966**, *299*, 603.
- [88] W. C. Lumma, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3668.
- [89] S. W. Kim, S. M. Bauer, R. W. Armstrong, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7031.
- [90] T. Ziegler, R. Schlömer, C. Koch, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5057.
- [91] S. König, R. Klösel, R. Karl, I. Ugi, *Z. Naturforsch. B* **1994**, *49*, 1586.
- [92] M. Passerini, G. Ragni, *Gazz. Chim. Ital.* **1931**, *61*, 826.
- [93] E. Oliveri-Mandalà, B. Alagna, *Gazz. Chim. Ital.* **1910**, *40*, 441.
- [94] I. Ugi, F. K. Rosendahl, *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2233.
- [95] M. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.* **1923**, *53*, 331.
- [96] S. Sebti, A. Foucaud, *Synthesis* **1983**, 546.
- [97] R. Bossio, C. F. Marcos, S. Marcaccini, R. Pepino, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2519.
- [98] R. Bossio, S. Marcaccini, R. Pepino, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 1107.
- [99] R. Bossio, S. Marcaccini, R. Pepino, T. Torroba, *Synthesis* **1993**, 783.
- [100] K. Kobayashi, T. Matoba, I. Susumu, M. Takashi, O. Morikawa, H. Konishi, *Chem. Lett.* **1998**, 551.
- [101] R. Bossio, S. Marcaccini, R. Pepino, T. Torroba, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1996**, 229.
- [102] a) I. Ugi, R. Meyr, U. Fetzer, C. Steinbrückner, *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 386; b) I. Ugi, C. Steinbrückner, *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 267.
- [103] I. Ugi, F. K. Rosendahl, F. Bodesheim, *Liebigs Ann. Chem.* **1963**, 666, 54.
- [104] Auch N-Isocyanide reagieren in der U-4CR, allerdings sind die Ausbeuten hierbei niedriger: G. Zinner, D. Moderhack, W. Kliegel, *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 2536.
- [105] R. Kaufhold, I. Ugi, *Liebigs Ann. Chem.* **1967**, *709*, 11.
- [106] a) O. Mumm, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, *43*, 887; b) O. Mumm, H. Hesse, H. Volquartz, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1915**, *48*, 379.
- [107] a) I. Ugi, H. Aigner, M. L. V. Arnaez, G. Glahsl, P. Lemmen, R. Stöcklein-Schneiderwind, M. Balla-Tamasi in *Vorträge anlässlich der Königsteiner Chromatographie-Tage* (Hrsg.: H. Aigner), Waters GmbH, Eschborn, **1984**, S. 1; b) H. Aigner, Dissertation, Technische Universität München, **1984**.
- [108] H. Quast, S. Aldenkortt, *Eur. Chem. J.* **1996**, *2*, 462.
- [109] G. Neyer, J. Achatz, B. Danzer, I. Ugi, *Heterocycles* **1990**, *30*, 863.
- [110] A. M. L. Hoel, J. Nielsen, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3941.
- [111] I. Ugi, D. Marquarding, R. Urban in *Chemistry and Biochemistry of Amino Acids, Peptides, and Proteins* (Hrsg.: B. Weinstein), Marcel Dekker, New York, **1982**, S. 246–289.
- [112] a) R. Urban, I. Ugi, *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 67; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 61; b) W. Pfengle, H. Kunz, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 651; c) M. Goebel, I. Ugi, *Synthesis* **1991**, 1095; d) H. Kunz, W. Pfengle, K. Rück, W. Sager, *Synthesis* **1991**, 1039; e) I. Ugi, M. Goebel, N. Bachmeyer, A. Demharter, C. Fleck, R. Gleixner, S. Lehnhoff, *Chem. Pept. Proteins* **1993**, *5–6*, 59–72; f) S. Lehnhoff, M. Goebel, R. M. Karl, R. Klösel, I. Ugi, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1208; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1104.
- [113] H. R. Divanfarad, Z. Lysenko, P. C. Wang, M. M. Joullié, *Synth. Commun.* **1978**, *8*, 269.
- [114] a) P. M. Hardy, I. N. Lingham, *Int. J. Protein Res.* **1983**, *21*, 406; b) T. Yamada, N. Motoyama, T. Taniguchi, T. Kazuta, T. Miyazawa, S. Kuwata, K. Matsumoto, *Chem. Lett.* **1987**, 723; c) T. Yamada, Y. Nakamura, T. Miyazawa, T. Kuwata, K. Matsumoto, *Jpn. Chem. Express* **1993**, *8*, 161.
- [115] K. Matsumoto, T. Uchida in *Organic Synthesis at High Pressure* (Hrsg.: K. Matsumoto, R. M. Acheson), Wiley, New York, **1991**, S. 164.
- [116] T. Yamada, Y. Omote, Y. Yamanaka, T. Miyazawa, S. Kuwata, *Synthesis* **1998**, 991.
- [117] A. Failli, H. Immer, M. Götz, *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 3257.
- [118] T. A. Keating, R. W. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2574.
- [119] A. M. Strocker, T. A. Keating, P. A. Tempest, R. W. Armstrong, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1149.
- [120] A. M. M. Mjalli, S. Sarshar, T. J. Baiga, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2943.
- [121] H. Hatanaka, I. Ishimura, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4837.
- [122] a) H. P. Isenring, W. Hofheinz, *Synthesis* **1981**, 385; b) H. P. Isenring, W. Hofheinz, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2591.
- [123] J. Geller, I. Ugi, *Chem. Scr.* **1983**, *22*, 85.
- [124] C. F. Hoyng, A. D. Pateöl, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4795.
- [125] I. Ugi, K. Offermann, *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 2996.
- [126] I. Ugi, A. Arora, H. Burghard, G. Eberle, H. Eckert, G. George, G. Gokel, H. Herlinger, E. von Hinrichs, P. Hoffmann, H. Klusacek, H. L. Lam, D. Marquarding, H. S. Nah, K. Offermann, D. Rehn, S. Stüber, M. Tamasi, R. Urban, L. Wackerle, S. Zahr, H. v. Zychlinsky in *Peptides 1974* (Hrsg.: Y. Wolman), Wiley, New York, **1975**, S. 71.
- [127] M. Waki, Y. Minematsu, J. Meienhofer, N. Izumiya, *Chem. Lett.* **1979**, 823.
- [128] M. Waki, J. Meienhofer, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6075.
- [129] T. Lindhorst, H. Bock, I. Ugi, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7411.
- [130] R. J. Linderman, S. Binet, S. R. Petrich, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 336.
- [131] H. Gröger, M. Hatam, J. Kintscher, J. Martens, *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 3383.
- [132] P. Bukall, I. Ugi, *Heterocycles* **1981**, *15*, 381.
- [133] K. Tsuchida, K. Ikeda, Y. Mizuno, *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, *28*, 2748.
- [134] F. K. Rosendahl, I. Ugi, *Liebigs Ann. Chem.* **1963**, 666, 65.
- [135] R. Huisgen, H. Gotthardt, H. O. Bayer, F. C. Schäfer, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1964**, *3*, 136.
- [136] T. A. Keating, R. W. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7842.
- [137] S. W. Kim, Y. S. Shin, S. Ro, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1665.
- [138] A. Dömling, I. Ugi, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9495.
- [139] H. Gröger, M. Hatam, J. Martens, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7173.
- [140] J. Kintscher, J. Martens, *Synthesis* **1992**, 837.
- [141] A. Dömling, *Nucleotides Nucleosides* **1998**, *17*, 1667.
- [142] A. Dömling, K.-Z. Chi, M. Barrere, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2871.
- [143] W. Maison, I. Schlemminger, O. Westerhoff, J. Martens, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 581.
- [144] G. Gokel, G. Lüdke, I. Ugi in *Isonitrile Chemistry* (Hrsg.: I. Ugi), Academic Press, New York, **1971**, S. 159.
- [145] R. Bossio, S. Marcaccini, P. Paoli, R. Pepino, *Synthesis* **1994**, 672.
- [146] T. Ziegler, H. J. Kaisers, R. Schlömer, C. Koch, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8397.
- [147] a) O. Lockhoff, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3634; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 3436; b) O. Lockhoff (Bayer AG), DE-A 19636538, **1996**.
- [148] A. Dömling, W. Richter (Morphochem AG), WO-A 98102860, **1996**.
- [149] W. K. C. Park, M. Auer, H. Jaschke, C. H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10150.
- [150] a) A. Studer, P. Jeger, P. Wipf, D. P. Curran, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2917; b) A. Studer, S. Hadida, R. Ferritto, S.-Y. Kim, P. Jeger, P. Wipf, D. P. Curran, *Science* **1997**, 275, 823.
- [151] A. J. Polyakov, N. N. Aseeva, V. G. Bezrukova, *Izv. Akad. Nauk SSSR Ser. Khim.* **1974**, *7*, 1597.
- [152] D. P. Sutherlin, T. M. Stark, R. Hughes, R. W. Armstrong, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8350.
- [153] D. Obrecht, C. Abrecht, A. Grieder, J. M. Villalgoro, *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 65.
- [154] X. Cao, E. J. Moran, D. Siev, A. Lio, C. Ohashi, A. M. M. Mjalli, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 2953.
- [155] E. J. Moran, S. Shashar, J. F. Cargill, M. M. Shahbaz, A. Lio, A. M. M. Mjalli, R. W. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10787.
- [156] Z. Li, S. L. Yeo, C. J. Pallen, A. Ganeshan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2443.
- [157] S. W. Kim, S. M. Bauer, R. W. Armstrong, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6993.
- [158] a) C. D. Floyd, M. Whittaker (British Biotech), WO-A 96/26918, **1996**; b) C. D. Floyd, L. A. Harnett, A. Miller, S. Patel, L. Saroglou, M. Whittaker, *Synlett* **1998**, 637; c) S. Patel, L. Saroglou, C. D. Floyd, A. Miller, M. Whittaker, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8333.
- [159] R. H. Schlessinger, G. R. Bebernitz, P. Lin, H. Poss, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1777.
- [160] G. Opitz, W. Merz, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1962**, 652, 163.
- [161] a) I. Ugi, F. Bodesheim, *Liebigs Ann. Chem.* **1963**, 666, 61; b) G. Zinner, W. Kliegel, *Arch. Pharm.* **1966**, *299*, 746; c) G. Zinner, W. Bock, *Arch. Pharm.* **1973**, *306*, 94.
- [162] A. Failli, V. Nelson, H. Immer, M. Götz, *Can. J. Chem.* **1973**, *51*, 2769.
- [163] T. Yamada, Y. Nakamura, T. Miyazawa, S. Kuwata, K. Matsumoto, *Chem. Express*, **1993**, *8*, 161.
- [164] Hydroxamsäuren komplexieren  $Zn^{2+}$  in Matrix-Metalloproteasen (MMP); MMP-Inhibitoren sind unter anderem interessant in den

- Bereichen Tumor-Angiogenese, Restenose, rheumatoide Arthritis, neurodegenerative Erkrankungen und Wundheilung.
- [165] a) D. Moderhack, *Liebigs Ann. Chem.* **1973**, 359; b) G. Zinner, D. Moderhack, O. Hantelmann, W. Bock, *Chem. Ber.* **1974**, 107, 2947; c) G. Zinner, D. Moderhack, W. Heuer, *Z. Chem.* **1975**, 15, 55; d) G. Zinner, O. Hantelmann, *Arch. Pharm.* **1975**, 308, 321; e) D. Moderhack, M. Lörke, *Chem. Ztg.* **1979**, 103, 268.
- [166] I. Ugi, E. Böttner, *Liebigs Ann. Chem.* **1963**, 670, 74.
- [167] S. Zychlinski, I. Ugi, *Heterocycles* **1998**, 49, 29.
- [168] N. Kreutzkamp, K. Lämmerhirt, *Angew. Chem.* **1968**, 80, 394; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, 7, 372.
- [169] D. S. Matteson, Bailey, *Chem. Ind.* **1967**, 191.
- [170] E. Haslinger, *Monatsh. Chem.* **1978**, 109, 747.
- [171] H. Groß, J. Gloede, I. Keitel, D. Kunath, *J. Prakt. Chem.* **1968**, 37, 192.
- [172] T. A. Keating, R. W. Armstrong, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 867.
- [173] L. Weber, *Drug Disc. Today* **1998**, 3, 378.
- [174] L. Weber, S. Waltbaum, C. Broger, K. Gubernator, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2452; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2280.
- [175] K. M. Short, B. W. Ching, A. M. M. Mjalli, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7489.
- [176] a) G. Opitz, A. Griesinger, H. W. Schubert, *Justus Lieb. Ann. Chem.* **1963**, 665, 91; b) G. Opitz, W. Merz, *Justus Lieb. Ann. Chem.* **1963**, 652, 158; c) R. Neidlein, *Arch. Pharm.* **1965**, 298, 491; d) R. Neidlein, *Arch. Pharm.* **1964**, 297, 589; e) R. Neidlein, *Angew. Chem.* **1964**, 76, 440, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1964**, 3, 382.
- [177] H. Bienaymé, K. Bouzid, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2735.
- [178] K. M. Short, B. W. Ching, A. M. M. Mjalli, *Tetrahedron* **1997**, 53, 6653.
- [179] G. Gokel, G. Lüdke, I. Ugi in *Isonitrile Chemistry* (Hrsg.: I. Ugi), Academic Press, New York, **1971**, S. 158.
- [180] A. Demharter, Dissertation, Technische Universität München, **1995**.
- [181] A. Demharter, W. Hörl, E. Herdtweck, I. Ugi, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 185; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 173.
- [182] I. Ugi, A. Demharter, A. Hörl, T. Schmid, *Tetrahedron* **1996**, 52, 11657.
- [183] S. J. Park, G. Keum, S. B. Kang, H. Y. Hoh, Y. Kim, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7109.
- [184] A. Dömling, W. Richter, I. Ugi, *Nucleotides Nucleosides* **1997**, 16, 1753.
- [185] I. Ugi, A. Dömling, B. Gruber, M. Heilingbrunner, C. Heiß, W. Hörl in *Software-Entwicklung in der Chemie* (Hrsg.: R. Moll), GDCh, Frankfurt, **1995**, S. 113.
- [186] I. Ugi, M. Goebel, B. Gruber, H. Heilingbrunner, C. Heiß, H. Hörl, O. Kern, M. Starnecker, A. Dömling, *Res. Chem. Intermed.* **1996**, 22, 625.
- [187] T. Yamada, N. Motoyama, T. Taniguchi, Y. Kazuta, T. Miyazawa, S. Kuwata, K. Matsumoto, M. Sugiura, *Chem. Lett.* **1987**, 723.
- [188] B. M. Ebert, I. Ugi, M. Grosche, E. Herdtweck, W. A. Herrmann, *Tetrahedron* **1998**, 54, 11887.
- [189] I. A. Natchev, *Tetrahedron* **1988**, 44, 1511.
- [190] I. Ugi, W. Hörl, C. Hanusch, T. Schmid, E. Herdtweck, *Heterocycles* **1998**, 47, 985.
- [191] I. Ugi, T. Schmid, *J. Prakt. Chem.* **1997**, 339, 652.
- [192] I. Ugi, R. Obrecht, S. Tourré, *Heterocycles* **1984**, 21, 271.
- [193] I. Ugi, *Angew. Chem.* **1982**, 94, 826; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 810.
- [194] a) I. Ugi, E. Wischhöfer, *Chem. Ber.* **1961**, 95, 136; b) M. Hatanaka, H. Yamamoto, H. Nitta, T. Ishimaru, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3883; c) A. Schütz, I. Ugi, *J. Chem. Res. (S)* **1978**, 157; 2064; d) K. Sjöberg, Habilitationsschrift, Universität Stockholm, **1970**.
- [195] H. Martin, R. Herrmann, I. Ugi, *Z. Naturforsch. B* **1987**, 42, 1588.
- [196] G. Neyer, I. Ugi, *Synthesis* **1991**, 743.
- [197] A. Schütz, I. Ugi, H.-J. Kabbe, *Z. Naturforsch. B* **1979**, 34, 1303.
- [198] H. Nitta, M. Hatanaka, T. Ishimura, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 51.
- [199] K. Kehagia, I. Ugi, *Tetrahedron* **1995**, 51, 9523.
- [200] A. Dömling, M. Starnecker, I. Ugi, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 2465; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2238.
- [201] A. Dömling, K. Kehagia, I. Ugi, *Tetrahedron* **1995**, 51, 9523.
- [202] J. Pitlik, C. A. Townsend, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 3129.
- [203] C. Yoakim, *Antiviral Chem. Chemother.* **1998**, 9, 379.
- [204] T. A. Keating, R. W. Armstrong, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8935.
- [205] J. Szardenings, vorgetragen auf dem International Symposium Combinatorial Chemistry: New Developments and Applications in Drug Discovery, Schliersee, **1996**.
- [206] A. Chucholowski, D. Heinrich, B. Mathys, C. Müller, *Abstr. Pap. Am. Chem. Soc.* **1997**, 214, 287.
- [207] C. Hulme, J. Peng, G. Morton, J. M. Salvino, T. Herpin, R. Labaudiniere, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7227.
- [208] L. Grehn, K. Gunnarsson, U. Ragnarrson, *Acta Chem. Scand. Ser. B* **1986**, 40, 745.
- [209] C. Hulme, M. M. Morrisette, F. A. Volz, C. J. Burns, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 38, 1113.
- [210] C. Hulme, J. Peng, B. Louridas, P. Menard, P. Krolikowski, N. V. Kumar, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8047.
- [211] A. K. Szardenings, T. S. Burkoth, H. H. Lu, D. W. Tien, D. A. Campbell, *Tetrahedron* **1997**, 53, 6573.
- [212] A. K. Szardenings, V. Antonenko, D. A. Campbell, N. DeFrancisco, S. Ida, L. Shi, N. Sharkov, N. Tien, Y. Wang, M. Navre, *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 1384.
- [213] C. Hulme, M.-P. Cherrier, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5295.
- [214] a) K. M. Short, B. W. Ching, A. M. M. Mjalli, *Tetrahedron* **1997**, 53, 6653; b) K. M. Short, A. M. M. Mjalli, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 359.
- [215] G. C. B. Harriman, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5591.
- [216] J. Zhang, A. Jacobson, J. R. Rusche, W. Herlihy, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1074.
- [217] K. Rossen, J. Sager, L. M. DiMichele, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3183.
- [218] K. Rossen, P. J. Pye, L. M. DiMichele, R. P. Voante, P. J. Reider, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6823.
- [219] D. Askin, K. K. Eng, K. Rossen, R. M. Purick, K. M. Wells, R. P. Volante, P. J. Reider, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 673.
- [220] R. Bossio, S. Marcaccini, P. Paoli, R. Pepino, C. Polo, *Synthesis* **1991**, 999.
- [221] J. A. Deyrup, M. M. Vestling, W. V. Hagen, *Tetrahedron* **1969**, 25, 1462.
- [222] M. Murakami, N. Hasegawa, T. Nagatomi, Y. Ito, *Heterocycles* **1998**, 47, 85.
- [223] a) B. Ebert, Dissertation, Technische Universität München, **1998**; b) I. Ugi, B. Ebert, W. Hörl, *Chemosphere* **2000**, im Druck.
- [224] K. Paulvannan, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1851.
- [225] L. Weber, vorgetragen auf dem International Symposium Combinatorial Chemistry: New Developments and Applications in Drug Discovery, Schliersee, **1996**.
- [226] Beispielsweise haben derartige heterocyclische Verbindungen antivirale Eigenschaften: A. Gueiffer, S. Mavel, M. Lhassani, A. Elhakmaoui, R. Snoeck, G. Andrei, O. Chavignon, J.-C. Teulade, M. Witvrouw, J. Balzarini, E. De Clercq, J.-P. Chapat, *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 5108.
- [227] a) K. Groebke, L. Weber, F. Mehlin, *Synlett* **1998**, 661; b) C. Blackburn, B. Guan, K. Shiosaki, S. Tsai, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3635; c) C. Blackburn, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5469; d) C. Blackburn, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5469; e) H. Bienaymé, K. Bouzid, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2349; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 39, 2234.
- [228] C. Hanusch, I. Ugi, *ARKIVOC* **2000**, im Druck.
- [229] K. Ley, R. Nast, *Angew. Chem.* **1965**, 77, 544; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1965**, 4, 519.
- [230] R. Bossio, R. Marcaccini, R. Pepino, *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 1229.
- [231] R. Bossio, S. Marcaccini, P. Paoli, P. Papaleo, R. Pepino, C. Polo, *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 843.
- [232] R. Bossio, S. Marcaccini, S. Papaleo, R. Pepino, *J. Heterocycl. Chem.* **1994**, 31, 397.
- [233] R. Bossio, C. F. Marcos, S. Marcaccini, R. Pepino, *Synthesis* **1997**, 1389.
- [234] R. Bossio, C. F. Marcos, S. Marcaccini, R. Pepino, *Heterocycles* **1997**, 45, 1589.
- [235] C. Zhang, E. J. Moran, T. F. Woiwode, K. M. Short, A. M. M. Mjalli, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 751.
- [236] A. M. M. Mjalli, C. Zhang (Ontogen Corp.), US-A 5840721, **1997**.
- [237] I. J. McAlpine, R. W. Armstrong, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5674.

- [238] A. D. Piscopio, J. F. Miller, K. Koch, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8189.
- [239] I. Ugi, W. Betz, K. Offermann, *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 3008.
- [240] R. Bossio, S. Marcaccini, R. Pepino, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2325.
- [241] R. Bossio, S. Marcaccini, R. Pepino, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2202.
- [242] J. T. Lai, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3671.
- [243] Primäre Amine reagieren unter den basischen Phasentransferbedingungen zu Isocyaniden (Hoffman-Methode) und könnten in einer normalen U-4CR reagieren.
- [244] J. R. Falck, S. Manna, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 619.
- [245] M. Nagi, K. Ogawa, Y. Muraoka, H. Naganawa, T. Aoyagi, T. Takeuchi, *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 956.
- [246] U. Schmidt, S. Weinbrenner, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, *1003*.
- [247] M. M. Bowers, P. Carrol, M. M. Joullié, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1989**, 857.
- [248] T. Fukujama, B. D. Robins, A. Sachleben, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4155.
- [249] S. E. de Laszlo, P. G. Williard, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 199.
- [250] K. Tsuchida, Y. Mizuno, K. Ikeda, *Heterocycles* **1981**, *15*, 883.
- [251] J. C. Boehm, D. Kingsbury, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2307.
- [252] K. Tsuchida, Y. Mizuno, K. Ikeda, *Nucleic Acid Res.* **1980**, s49.
- [253] H. Immer, V. Nelson, W. Robinson, M. Götz, *Liebigs Ann. Chem.* **1973**, 1789.
- [254] J. E. Semple, P. C. Wang, Z. Lysenko, M. M. Joullié, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7505.
- [255] S. M. Bauer, R. W. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6355.
- [256] D. S. Tan, M. A. Foley, M. D. Shair, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8565.
- [257] a) A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 634; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 563; b) A. Dömling, I. Ugi, E. Herdtweck, *Acta Chem. Scand.* **1998**, *52*, 107.
- [258] Semantik des Vereinigungskonzept:  $\cap$  bedeutet „vereinigt mit“,  $\equiv$  bedeutet „resultiert in der Vereinigungsreaktion“; Beispiel: A-4CR  $\cap$  U-5CR  $\equiv$  AU-7CR: die Vereinigung der Asinger-Vierkomponentenreaktion mit der Ugi-Fünfkomponentenreaktion resultiert in der Asinger-Ugi-Siebenkomponentenreaktion.
- [259] I. Ugi, W. Hörl, B. Ebert, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [260] A. Dömling, K.-C. Chi, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [261] L. Weber, K. Illgen, M. Almstetter, *Synlett* **1999**, 366.
- [262] S. Heck, A. Dömling, *Synlett* **2000**, 424.
- [263] O. Lack, L. Weber, *Chimia* **1996**, *50*, 445.
- [264] S. P. Raillard, G. Ji, A. D. Mann, T. A. Baer, *Org. Proc. Res. Develop.* **1999**, *3*, 177–183.
- [265] M. Bergemann, R. Neidlein, *Helv. Chim. Acta* **1999**, *909*, 909–918.
- [266] L. Williams, *Third International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry (ECSOC-3)* **1999** (<http://reprints.net/ecsoc-3/b001/b0001.htm>).
- [267] P. Dumestre, L. El Kaim, A. Gregoire, *Chem. Commun.* **1999**, 775–776.
- [268] J. S. Mason, I. Morize, P. R. Menard, D. L. Cheney, C. Hulme, R. F. Labaudiniere, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3251–3264.
- [269] V. Atlan, C. Buron, L. El Kaim, *Synlett* **2000**, *4*, 489–490.
- [270] J. Sisko, A. J. Kassick, M. Mellinger, J. J. Filan, A. Allen, M. A. Olsen, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1516.
- [271] C. Hulme, L. Ma, M. P., Cherrier, J. J. Romano, G. Morton, C., Duquenne, J. Salvino, R. Labaudiniere, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1883–1887.
- [272] K. Oertel, G. Zech, H. Kunz, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1489–1491; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1431–1433.
- [273] C. Hulme, L. Ma, J. J. Romano, G. Morton, S.-Y. Tang, M. P., Cherrier, S. Choi, J. Salvino, R. Labaudiniere, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1889–1893.
- [274] C. Blackburn, B. Guan, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1495–1500.
- [275] D. Lee, J. K. Sello, S. L. Schreiber, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 709–712.
- [276] S. L. Schreiber, *Science* **2000**, *287*, 1964–1969.
- [277] R. Leardini, D. Nanni, G. Zanardi, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2763–2772.
- [278] G. R. Bebernitz, T. D. Aicher, J. L. Stanton, J. Gao, S. S. Shetty, D. C. Knorr, R. J. Strohschein, J. Tan, L. J. Brand, C. Liu, W. H. Wang, C. C. Vinluan, E. L. Kaplan, C. J. Dragland, D. DelGrande, A. Islam, R. J. Lozito, X. Liu, W. M. Maniara, W. R. Mann, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2048–2257.
- [279] L. Weber, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, *4*, 295–302.
- [280] A. Dömling, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, *4*, 318–323.
- [281] K. Illgen, T. Enderle, C. Broger, L. Weber, *Chem. Biol.* **2000**, *7*, 433–441.
- [282] A. Chucholowski, M. Nettekoven, *Chim. Oggi* **2000**, 50–53.