

Ivar Ugi

## Die Stadien der organischen Synthese seit Liebig \*

### 1. Liebigs Ruhm und Verdienste

Bereits zu seinen Lebzeiten erlangte Liebig (geb. am 12. 5. 1803 in Darmstadt, gest. am 18. 4. 1873 in München) eine für uns kaum vorstellbare Berühmtheit und Beliebtheit im Volke. Liebigs Ruhm und Popularität beschränkte sich nicht auf seine Zeit. Es gibt keinen Chemiker, über den mehr als hundert Jahre nach seinem Tode auch nur annähernd so viel geschrieben und gesprochen worden ist.

In seinem Vortrag „Liebig und die Gegenwart“ am 27. April 1973 anlässlich des 100. Todestages von Justus v. Liebig sagte der Gießener Kollege F. Kröhnke: „... ,so ist Liebig berühmt, ohne daß seine Bewunderer recht wissen warum. Das hatte Willstätter im Auge, als er bei der Aufzählung der Inhaber des Münchner Lehrstuhls für Chemie: Liebig, Baeyer, Willstätter, Wieland, meinte: von diesen ist allein Liebig auf die rechte Art berühmt, niemand weiß warum.“

Wenn wir trotz dieser Entfernung des 100. Todestages unseres Liebig gedenken, so gewiß nicht, weil er, gemäß Willstätters zitiertem Wort, zwar berühmt ist, aber niemand mehr weiß, warum. Hier hat Willstätter zweifellos einer witzigen Formulierung die Wahrheit geopfert. Er hat für die weitere Entwicklung, vor allem von organischer Chemie und Physiologie, entscheidende Voraussetzungen geschaffen.

Auf das von ihm geschaffene Gießener Vorbild gehen alle chemischen Unterrichtsinstitute der Welt zurück, ebenso auch die Art des chemischen Unterrichts. Er hat das Forschen lehrbar gemacht. Er hat für die gleichwertige Behandlung der Naturwissenschaften in den Schulen gesorgt.

Er hat auch durch seine Erkenntnisse und Lehren auf dem Gebiet der Agrikulturchemie („Der Boden muß zurückerhalten, was ihm genommen wurde“) mehr als jeder andere zur Vermehrung der Menschheit beigetragen — mögen wir das heute auch skeptisch bewerten. Auf seine Anregung geht die Entstehung der Superphosphatindustrie zurück.

---

\* Den Herren Kollegen J. Cadogan, U. Clausen, D. A. Evans, K. Hafner, R. Huisgen, O. Krätz, F. Kröhnke, C. Rüchardt und R. V. Stevens danke ich für freundliche Anregungen und hilfreiche Diskussionen.

Weiter hat die gesamte Chemische Industrie in Deutschland von seinem Wirken profitiert. Noch zu seinen Lebzeiten, 1863 und 1864, entstanden die großen Drei: Farbwerke Hoechst, Badische Anilin- und Sodafabrik und Bayer-Leverkusen. Er hat die größte Zahl bedeutender Schüler hinterlassen, die wohl je ein Forscher gehabt hat. Allein 57 Nobelpreisträger stammen in gerader Linie von ihm ab.“

Neben Liebigs vielfältigen Verdiensten hat wohl auch das zeitgenössische lebhaftere Interesse breiter Bevölkerungsschichten an der Chemie zum Ruhm Liebigs beigetragen. Das geheimnisvolle Wirken der ausklingenden Alchemie und die spektakulären Darbietungen von Chemikern beim Anlocken von Kundschaft und Publikum für die auf den Jahrmärkten praktizierenden Ärzte — die übrigens den damals ehrbaren Titel „Scharlatane“ führten — erklären ein gut Teil der damaligen Volkstümlichkeit der Chemie.

Liebigs Vater, ein Materialhändler, belieferte unter anderem auch Jahrmarchtchemiker mit einigen der von ihnen verwendeten Artikel, und dadurch lernte der junge Liebig die Chemie auf den Jahrmärkten kennen. Die dort beobachtete Bereitung von Knallsilber beeinflusste seine späteren Forschungen nachhaltig. Liebigs lebenslanger Freund Wöhler, mit dem er eng zusammenarbeitete, entdeckte 1822/23, daß Knallsilber und Silbercyanat die zugrundeliegenden chemischen Elemente in gleicher relativer Menge enthalten, (d. h. die gleiche Elementarzusammensetzung haben) und damit den ersten Fall von Isomerie. Die Entdeckung des Phänomens der Isomerie führte zu dem Schluß, daß die bereits seit 1811 als kleinste Teilchen der chemischen Verbindungen angenommenen Moleküle als Assoziate von Atomen strukturiert sein müssen. Es war der Ausgangspunkt der chemischen Strukturlehre. Dieser und andere Beiträge Liebigs zur Schaffung der Voraussetzungen für organische Synthesen werden bei der Anerkennung seines Werkes meist weniger betont, denn dieser Aspekt seiner Arbeit kann nur vom relativ kleinen Kreis der Fachkollegen voll gewürdigt werden.

## *2. Die Stadien der organischen Synthese*

Die Geschichte der organischen Synthese beginnt mit der Synthese der „organischen“ Oxalsäure aus dem „anorganischen“ Dicyan (Wöhler, 1824) und des „organischen“ Harnstoffs aus dem „anorganischen“ Ammoniumcyanat (Wöhler, 1828).

Die geschichtliche Entwicklung der organischen Synthese läßt sich in drei Stadien von je ca. 50 Jahren aufteilen. Das erste — etwa 1820 bis 1870 — fällt ungefähr mit der Zeit von Liebigs Tätigkeit als Chemiker zusammen; das zweite reicht bis in die 20er Jahre dieses Jahrhunderts,

und das dritte von da an bis fast in die Gegenwart. Wir haben Grund anzunehmen, daß das dritte Stadium vor einigen Jahren zu Ende gegangen ist, und ein viertes angefangen hat. Diese Stadien lassen sich durch die Schlagworte: Vorbereitung, Fortschritts Glaube, Gipfelstürmerei und Ernüchterung kennzeichnen.

### *2.1 Voraussetzungen für organische Synthesen*

Im ersten Stadium wurden die Voraussetzungen für organische Synthesen geschaffen, vor allem die für Synthesen notwendigen Kenntnisse der Konstitution chemischer Verbindungen, genauer ihrer Moleküle.

Die Entwicklung der Strukturtheorie als Verständnisgrundlage und das Kennenlernen vieler einfacher funktioneller Gruppen, sowie ihrer Reaktionen kennzeichnen diese Ära. Ein wichtiger Schritt auf dem Wege zur Kenntnis organischer Stoffe war die Radikaltheorie von Liebig und Wöhler, die um 1822 aus Untersuchungen über den aus Bittermandeln gewonnenen Benzaldehyd hervorging. Die Annahme, daß in organischen Verbindungen gewisse Atomgruppen wie Cyan, Äthyl und Benzoyl als Radikale zusammengefaßt sind und chemische Reaktionen unverändert überstehen, spielte für die Entwicklung der Vorstellungen über die Struktur der hypothetischen Moleküle, die man z.T. auch Atome nannte, eine wichtige Rolle.

In der Folgezeit entstanden viele Theorien über einzelne Aspekte der Struktur der Moleküle organischer Stoffe. Es sei hier unter anderem die Substitutions-Theorie (Dumas), die Kern-Theorie (Laurent), die Theorie der mehrbasischen Säuren (Liebig) und die Typen-Theorie (Gerhard, Williamson) genannt.

Erst die 1852 von Frankland postulierte „Atomigkeit der Atome und Radikale“ (Postulat der charakteristischen Wertigkeiten der Atome) und die von Kekulé und Couper angenommene Vierwertigkeit des Kohlenstoffes führte zur von Kekulé formulierten Strukturtheorie der organischen Moleküle, die 1860 beim Karlsruher Chemikerkongress allgemein akzeptiert wurde. Die induktive Aufklärung der Bauprinzipien, nach denen die Moleküle aus Atomen aufgebaut sind, ist eine geistige Leistung, die mit der Schaffung des Kopernikanischen Weltbildes durchaus vergleichbar ist.

Die wesentlichen Aussagen der Struktur-Theorie entsprechen recht gut den gegenwärtigen Vorstellungen vom Aufbau der Moleküle und sind inzwischen quantenmechanisch begründet worden. Die damaligen chemischen Experimente — mit Waage und Thermometer als den einzig hierfür verfügbaren Meßinstrumenten — erbrachten bezüglich der Struktur von Molekülen bestenfalls dürftige Indizien. Dies sollte man

bei der Beurteilung und Anerkennung der von den Chemikern in der Zeit von 1830 bis 1860 vollbrachten intellektuellen Leistungen nicht übersehen.

In seiner „Geschichte der Organischen Chemie“ schrieb Hjelt 1916: „Lavoisier hatte die Chemie als die ‚Wissenschaft der Analyse‘ definiert. ‚Sie nähert sich‘, sagte er, ‚ihrem Ziel und ihrer Vollendung durch wiederholte Zerlegung der Körper in einfachere und immer einfachere Bestandteile‘.“ Es lag auch in der Natur der Sache, daß die Untersuchungen auf dem Gebiet der organischen Chemie anfangs rein analytischer Art waren und an Synthesen noch nicht gedacht wurde. Die künstlichen organischen Verbindungen waren mehr oder weniger direkte Zersetzungsprodukte der in der organischen Natur vorkommenden Stoffe.

Kolbes Darstellung der organischen Essigsäure „aus den Elementen“ 1845 spielte in der Geschichte der organischen Synthese eine wichtige Rolle. Zwar hatte Wöhler bereits 1824 und 1828 organische Stoffe aus anorganischen gewonnen, doch war die Synthese der Essigsäure die erste organische Synthese, welche von der damaligen Fachwelt als solche voll anerkannt wurde. Erst diese Synthese beseitigte endgültig das immer noch vorhandene Vorurteil, daß organische Stoffe aus anorganischen nur durch die „vis vitalis“ lebender Gewebe entstehen können und machte „Mut zur Synthese“.

## *2.2 Gezielte organische Synthesen*

Liebigs Vision: „Wir glauben, daß morgen oder übermorgen jemand ein Verfahren entdeckt, aus Steinkohlenteer den herrlichen Farbstoff des Krapps oder das wohltätige Chinin oder das Morphin zu machen“, erfüllt sich teils im zweiten Stadium der organischen Synthese, teils erst im dritten. Die zufällige Synthese des ersten Farbstoffes, des Mauveins (Perkin, 1858), gehört noch dem ersten Stadium an, während die mit Kenntnis der Konstitution gezielt durchgeführten Synthesen der natürlichen Farbstoffe Alizarin (Graebe u. Liebermann, 1869) und Indigo (Bayer, 1878) eine neue Ära der organischen Synthese eröffneten.

Die bald danach beginnende technische Synthese dieser Farbstoffe gehört zu den Anfängen unserer chemischen Industrie.

In zweiter Etappe der organischen Synthese wurden bereits viele z. T. recht komplizierte Synthesen von Naturstoffen durchgeführt, deren Struktur mittels präparativer Methoden aufgeklärt wurde, wie auch Synthesen von organischen Verbindungen, die als rein „künstlich“ angesehen wurden, weil sie in der Natur nicht vorkommen und in vitro erzeugt wurden. Die meisten der damals entdeckten Heilmittel und Farbstoffe gehören hierzu. Die Arbeiten von Kolbe, Berthollet, Baeyer

und der beiden Perkin prägten das zweite Stadium, das mit den Naturstoffsynthesen von E. Fischer (u. a. Glucose, 1890) seinen Höhepunkt fand.

### *2.3 Überwindung höchster Schwierigkeitsgrade*

Das nach dem ersten Weltkrieg beginnende dritte Stadium der organischen Synthese ist gekennzeichnet durch die Entwicklung vielstufiger Synthesen von komplizierten Molekülen. Die stereochemischen Details des Molekülbaues der Syntheseeziele wurden hierbei gezielt berücksichtigt. Als Beispiele seien einige bedeutende und eindrucksvolle Synthesen genannt: Cocain (Robinson, 1917, Schöpf, 1932), Callistephin (Robinson, 1928), Vitamin C (Haworth, Reichstein, 1933), Hämin (H. Fischer, 1927), Morphin (Woodward, Gates, 1945—1950), Steroide (u. a. Woodward, Johnson, Velluz, ab 1939), Cycloartenol (Barton, 1960—1969), Carotinoide (Isler, Inhoffen, Bohlmann, Pommer, ab 1950), Penicillin (Sheehan 1955—1960), Cephalosporin (Woodward, 1966), Peptide (viele Arbeitsgruppen, seit 1945), Chlorophyll (Woodward, 1960—1968), Prostaglandine (Corey, ab 1969 u. a.).

Mit der gelungenen Synthese von Vitamin B<sub>12</sub> (Woodward, Eschenmoser, 1968/69) wurde nicht nur der glanzvolle Höhepunkt des dritten Stadiums der organischen Synthese erreicht, sondern das Gelingen dieser Synthese gehört auch zu den Ereignissen, die zum Ende des dritten Stadiums führten. Durch die B<sub>12</sub>-Synthese wurde der Mount Everest unter den Syntheseezielen bezwungen.

Die Wechselwirkung zwischen der analytischen Chemie und der organischen Synthese hat die Entwicklung beider Disziplinen entscheidend beeinflusst. Zu Beginn des ersten Stadiums war die wissenschaftliche Chemie primär analytisch ausgerichtet. Durch die Analytik wurde eine der Voraussetzungen für organische Synthesen geschaffen. Im zweiten Stadium der organischen Synthese wurden synthetische Methoden bei der Strukturaufklärung primär analytisch eingesetzt. Dies wurde zeitweilig eine der wichtigsten Anwendungen der organischen Synthese in der akademischen Forschung.

Nach dem zweiten Weltkrieg setzte eine stürmische Entwicklung von physikalisch-chemischen analytischen Methoden und entsprechenden Meßgeräten ein, welche die organische Chemie innerhalb von drei Jahrzehnten in Methodik, Auswahl der Forschungsprobleme und Denkweise tiefgreifend veränderten. Neue Meßmethoden liefern relativ rasch und bequem für die meisten organischen Verbindungen eine zuverlässige und detaillierte Beschreibung der Struktur ihrer Moleküle. Die für

Synthesen notwendige Kenntnis der Struktur der Synthesziele mußte früher durch langwierige Sequenzen von Abbaureaktionen präparativ erarbeitet werden und wurde in der Regel erst durch die auf der Grundlage einer angenommenen Struktur geplanten Totalsynthese bestätigt.

Im dritten Stadium der organischen Synthese verlor sie als Mittel der Strukturaufklärung durch die Fortschritte der instrumentellen Analytik ihre Bedeutung. Gegen Ende dieses Stadiums erschien mit dem Computer ein neuartiges Instrument, das zunächst die Analytik bereicherte, zu der auch wesentlich die Quantenchemie gehört. Der Versuch, dieses neue Hilfsmittel auch bei der organischen Synthese einzusetzen, löste eine Entwicklung aus, die nicht nur zu folgenreichen Veränderungen in der Chemie führen wird, sondern auch auf dem Gebiet der Simulation menschlicher Intelligenzleistungen durch Computer.

Im dritten Stadium erreichte auch die industrielle organische Synthese dank Grundlagenforschung, Produktentwicklung und Fortschritten in der Verfahrenstechnik einen sehr hohen Stand. Man hatte allen Grund, zufrieden zu sein und optimistisch an eine rosige Zukunft mit unbegrenzten Möglichkeiten zu glauben. Die chemische Industrie war nun in der Lage, eine große Vielfalt von Syntheseprodukten zu erzeugen, die durch ihre Eigenschaften und Wirkungen vielerlei menschlichen Bedarf decken. Es sei hier vor allem an die Chemotherapeutika, die Schädlingsbekämpfungsmittel und die makromolekularen synthetischen Materialien erinnert, die, von Staudingers grundlegenden Arbeiten ausgehend, vor allem durch die von Carothers und O. Bayer initiierten Entwicklungen geschaffen wurden.

Mit dem Beginn dieses Jahrzehnts bahnten sich für die chemische Industrie tiefgreifende Veränderungen an, und ein neues Stadium der industriellen organischen Synthese zeichnete sich ab. Die jüngste Entwicklung der industriellen Chemie ist geprägt von der Verknappung vieler Rohstoffe, veränderten Absatz- und Rentabilitäts-Situationen, sowie der Notwendigkeit, toxikologische Aspekte mehr zu beachten als zuvor und in stärkerem Maße auf die Umwelt Rücksicht zu nehmen. Gleichzeitig beginnt auch im Bereich der zweckfreien Forschung ein viertes Stadium der organischen Synthese.

#### *2.4 Optimierung von Synthesen*

Im beginnenden vierten Stadium der organischen Synthese erhebt sich die Frage nach ihrer Rolle im Gesamttrahmen der naturwissenschaftlichen Forschung. Auch die Frage taucht auf, ob es noch gute Gründe

gibt, aufwendige und komplizierte vielstufige Naturstoffsynthesen durchzuführen, nachdem Totalsynthesen ihre Bedeutung als Mittel der Strukturaufklärung eingeübt haben. Zur Rechtfertigung „großer“ Naturstoffsynthesen wird oft angeführt, daß Woodward und Hoffmann die nach ihnen benannten Orbital-Symmetrieregeln im Zusammenhang mit der B<sub>12</sub>-Synthese gefunden hätten. Daraus kann man nicht schließen, daß Synthesen generell zur Entdeckung grundlegender Prinzipien führen und deswegen erprobt werden sollten.

Dennoch gibt es viele gute Gründe, im vierten Stadium vielstufige Synthesen von Naturstoffen und analogen Verbindungen durchzuführen. Der wohl wichtigste ist, daß viele organische Verbindungen mit erwünschten therapeutischen Wirkungen Naturstoffe oder deren Abkömmlinge sind. Sie sind nur durch Totalsynthesen in nennenswerter Menge zugänglich. Dies trifft beispielsweise für einige neuartige Präparate zu, welche für die Prophylaxe und Therapie des Krebses vielversprechend erscheinen.

Vielstufige Naturstoffsynthesen, die meist Umsetzungen polyfunktionaler Reaktionsteilnehmer verlangen und die unter Berücksichtigung stereochemischer Gesichtspunkte durchgeführt werden, sind die beste Informationsquelle für die Anwendungsbreite von Synthesereaktionen. Auch die Scheu davor, einen langen Anstieg auf einem vielstufigen Syntheseweg auf „halber Höhe“ abubrechen, veranlaßt den Synthetiker oft, für ein zunächst aussichtsloses Reaktionsschema um jeden Preis Bedingungen zu finden, welche die Fortsetzung des Weges ermöglichen. Auch dies führt zu Fortschritten, die anders kaum zu erringen sind. Die organische Synthese wird als isolierte, selbständige Disziplin der naturwissenschaftlichen Forschung künftig zwar an Bedeutung verlieren, aber im Rahmen interdisziplinärer Projekte zunehmend wichtige Beiträge liefern zu den Naturwissenschaften, deren Erfolge immer mehr durch Einzelfächer überbrückende Kooperation errungen werden. Dies hat u. a. zur Folge, daß relativ komplizierte organische Verbindungen rasch und effektiv synthetisiert werden müssen von Chemikern, die nicht als Synthetiker spezialisiert sind. Daraus ergibt sich ein Bedarf an neuen Hilfsmitteln bei der Synthese-Planung.

Durch die seit einigen Jahren sich rasch verändernden Bedingungen sind für die industrielle organisch-präparative Forschung viele neue Aufgaben entstanden. Neben der üblichen Entwicklung von neuen Produkten mit erwünschten Wirkungen und Eigenschaften ist es nun notwendig geworden, bis vor kurzem noch akzeptierte Erzeugnisse, die neuen Anforderungen bezüglich ihrer Unschädlichkeit nicht mehr genügen, durch andere zu ersetzen. Ferner müssen bewährte Verfahren, die für die in den Betrieben Beschäftigten oder die Umwelt nicht mehr

als gefahrlos gelten, durch unbedenkliche ersetzt werden. Bei der Bearbeitung solcher industrieller Probleme versucht man zu einem Ergebnis zu gelangen, das unter gleichzeitiger Berücksichtigung vieler relevanter Aspekte optimal ist.

Im vierten Stadium der organischen Synthese wird die Optimierung von Synthesen in allen Bereichen der chemischen Forschung an Bedeutung zunehmen. Dies gilt sowohl für die Wahl der Syntheseziele, die in erster Linie als Träger einer erwünschten Eigenschaft oder Wirkung angesehen werden, wie auch für die Wahl der Synthesewege und der Reaktionsbedingungen und Aufarbeitungsverfahren für den einzelnen Syntheseschritt.

Die beginnende Entwicklung von Computer-Programmen zur Unterstützung der Chemiker bei der Planung optimaler Synthesen entspricht durchaus dem gegenwärtigen Zeitgeist der Chemie und wird vielleicht später einmal als eines der charakteristischen Symptome des vierten Stadiums angesehen werden.

Der Einsatz von Computern in der Chemie führte nicht nur zu weiterem Fortschritt im Rahmen der laufenden Entwicklung, sondern er veränderte auch deren Richtung und Qualität.

Da die sinnvolle Nutzung des Computers in der Chemie eine genaue Kenntnis ihrer logischen Struktur erfordert, kam mit der Lösung chemischer Probleme mittels Computern eine Renaissance der zu Liebig's Zeiten im Vordergrund stehenden Auseinandersetzung mit den logischen Grundlagen der Chemie.

Die computerunterstützte Syntheseplanung fing um 1968 mit den Programmen SYNCHEM (Gelernter, State Univ. of New York) und LHASA (Corey und Wipke, Harvard) an, sowie dem Leverkusener Peptidsynthese-Programm (Kaufhold, Ugi, Bayer AG). Aus LHASA ging später das von europäischen Pharmaunternehmen ausgebaute SECS hervor. Bei der Anwendung dieser retrieval-orientierten Programme geht man jeweils von einer „Bibliothek“ eingespeicherter bekannter chemischer Reaktionen aus. Anhand der Strukturmerkmale des Syntheseziels entnimmt man der „Bibliothek“ Reaktionen, deren Anwendung bei passend gewählten Vorstufen zum Syntheseziel führt. Ihrem Wesen nach sind diese Programme Dokumentationssysteme, welche Anfragen mit einer geeigneten Auswahl der eingegebenen Information in zweckentsprechend manipulierter Form beantworten.

Der Topologe Dugundji und der Verfasser entwickelten 1971/72 eine algebraische Theorie der konstitutionellen Chemie, deren wesentliche Aussagen in ihrer Grundgleichung  $B + R = E$  und in 18 Theoremen ent-

halten sind<sup>1</sup>. Diese Theorie ermöglicht die deduktive Lösung chemischer Probleme und verleiht Computern die gewünschten „erfinderischen“ Fähigkeiten. Die von Liebig und Wöhler entdeckte Isomerie spielt bei dieser mathematischen Theorie der Chemie eine entscheidende Rolle.

Es gibt drei Wege, die Grundgleichung unserer Theorie zu lösen. Sie entsprechen drei allgemeinen Typen chemischer Fragestellungen. Damit begann 1972 die Entwicklung von Computerprogrammen zur deduktiven Lösung chemischer Probleme. Die algebraische Theorie wurde erstmals bei der Entwicklung von CICLOPS, einem Synthese-Planungsprogramm angewendet. Aus der Vorstudie CICLOPS entstand das jetzige Programm EROS (*Erzeugung von Reaktionen für Organische Synthesen*). Es erzeugt aus einem gegebenen Ensemble von Molekülen (EM) andere EM, welche durch chemische Reaktionen in die ursprünglichen EM umgewandelt werden können oder aus diesen entstehen können.

Im erst vor kurzem entwickelten Programm ASSOR (*Allgemeines System zur Simulation Organischer Reaktionen*) werden die chemischen Reaktionen jedoch nicht als „ganze Reaktionen“ simuliert, sondern als Folgen mechanistischer Schritte, die man sukzessiv anwendet; letztere Vorgehensweise gestattet es nicht nur, chemische Reaktionen als Gesamtprozesse zu simulieren, sondern auch deren detaillierten mechanistischen Ablauf.

Es ist wesentlich festzustellen, daß diese Programme ohne Kenntnis individueller chemischer Reaktionen (vgl. LHASA, SYNCHEM und SECS) auf mathematischem Weg unter Beachtung allgemeiner chemischer Gesetzmäßigkeiten jeweils diejenigen Reaktionen „erfinden“, deren Anwendung bei der Lösung eines Problems denkbar ist.

---

<sup>1</sup> Aus der Sicht der Chemie bestehen Moleküle und Ensembles von Molekülen (EM) aus Atomrümpfen (Atomkerne mit Elektronen der inneren Schalen) und Valenzelektronen. Die Valenzelektronen gehören als freie Valenzelektronen einzelnen Atomrümpfen an, oder sie bilden paarweise chemische Bindungen zwischen je zwei Atomrümpfen. Eine chemische Reaktion ist die Umwandlung eines Ensembles von Ausgangsstoffmolekülen EM (B) in ein Ensemble von Produkt-Molekülen EM (E) durch Verschiebung von Valenzelektronen. Die Atomrümpfe und die Gesamtanzahl der Valenzelektronen bleiben bei chemischen Reaktionen erhalten. Eine chemische Reaktion läßt sich durch die Gleichung  $B + R = E$  beschreiben. Hierbei sind B und E Matrizen, welche die chemische Konstitution von EM (B) und EM (E) anhand der jeweiligen Verteilung der Valenzelektronen wiedergeben; R ist eine Matrix, welche die Verschiebung der Valenzelektronen im Zuge der Reaktion  $EM(B) \rightarrow EM(E)$  repräsentiert. Die Gleichung  $B + R = E$  stellt nur dann eine chemische Reaktion dar, wenn B, R und E mathematisch zusammen passen, und bestimmte valenzchemische Randbedingungen erfüllt sind. Aufgrund dieser Bedingungen ist es möglich, bereits von einer der Matrizen B, E bzw. R aus diejenigen Kombinationen der beiden anderen zu finden, welche die Gleichung  $B + R = E$  in chemisch interpretierbarer Weise erfüllen. Deshalb kann die Gleichung  $B + R = E$  als Grundlage für die deduktive Lösung chemischer Probleme dienen.

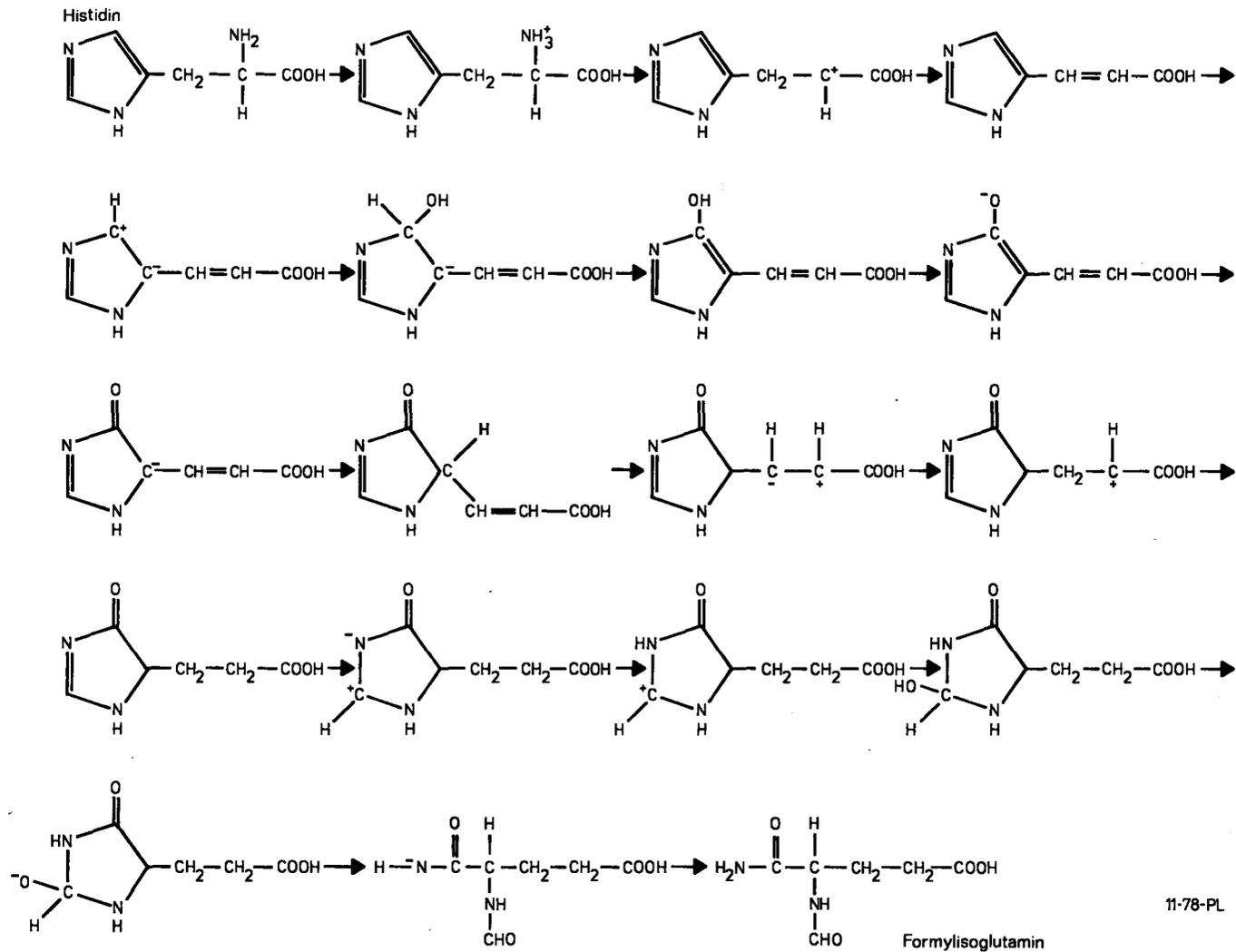


Abb. 1. Eine durch ASSOR erzeugte Reaktionsfolge, welche dem biologischen Abbau des Histidins entspricht.

Mittels der Programme EROS und ASSOR kann man nicht nur Synthesewege für gegebene Syntheseeziele finden, man kann sie auch bei entsprechender Eingabe heranziehen, um zu ermitteln, welche Produkte aus gegebenen Ausgangsstoffen grundsätzlich entstehen können. Auch das Schicksal einer Chemikalie, die man in eine bekannte chemische Umwelt einbringt, ist in Form ihrer denkbaren Folgeprodukte so vorhersagbar.

Die Anwendung von ASSOR wird durch die umseitig angegebene Folge von Reaktionen erläutert, welche von der Aminosäure Histidin und zwei Moläquivalenten Wasser als Start-EM ausgeht. Diese Reaktionsfolge entspricht dem natürlichen biochemischen Abbau des Histidins in lebenden Organismen zum Formylisoglutamin, einem Derivat der Glutaminsäure. Die Aminosäure Histidin ist ein Eiweißbaustein, der am aktiven Zentrum vieler wichtiger Enzyme beteiligt ist. Glutaminsäure ist eine Aminosäure, über die der Stoffwechsel der Aminosäuren mit dem der Kohlehydrate und Fette verbunden ist.

Es ist bereits voraussehbar, daß die deduktive computerunterstützte Lösung chemischer Probleme, bei der die Spezialfälle von allgemeinen Prinzipien ausgehend behandelt werden, nicht nur auf vielen Gebieten Bedeutung erlangen, sondern ebenso wie die physikalisch-chemischen Analysenmethoden in die Routine der Chemiker mit einbezogen wird. Das vorliegende Erfahrungswissen wird hierbei keineswegs vernachlässigt, sondern teils in verallgemeinerter Form als Auswahlregeln in den Programmen integriert, teils in detaillierter dokumentierter Form zum Vergleich mit Computer-Resultaten herangezogen.

Die in Entwicklung befindlichen Programme für die Planung organischer Synthesen und zur Lösung anderer chemischer Probleme werden dem Chemiker als Rüstzeug zur optimalen Lösung gegebener Aufgaben dienen, und sie werden ihm wahrscheinlich auch helfen, neue sinnvolle Aufgaben zu finden.

Es läßt sich noch nicht absehen, wohin der Weg von Liebigs induktiver Exploration der Grundprinzipien bei deren deduktiver Anwendung führen wird, doch gilt nach wie vor, daß die entscheidenden Fortschritte in der organischen Synthese auch in ihrem vierten Stadium durch experimentell realisierte menschliche Ideen zustande kommen werden.

Die Leistungsfähigkeit der Chemiker wird durch Computer erhöht werden. Chemiker werden aber nie durch Computer ersetzbar sein.

### *Literatur*

- Corey, E. J.: *Q. Rev. Chem. Soc.*, 25, 455 (1971).  
Corey, E. J., and W. T. Wipke: *Science* 166, 178 (1969).  
Dugundji, J. and I. Ugi: *Top. Curr. Chem.* 39, 19 (1973).  
Eschenmoser, A.: *Angew. Chem.* 81, 301 (1969).

*Fleming, I.*: „Selected Organic Syntheses“, Wiley, London 1973.  
*Gasteiger, J. und C. Jochum*: Topics Curr. Chem. 74, 93 (1978).  
*Gelernter, H.*, et al.: Topics Curr. Chem. 41, 113 (1973); idem Science 197, 1041 (1977).  
*Hafner, K.*: „J. Liebig zum Gedächtnis“, Landw. Forsch., 1973, Sonderdruck 29.  
*Heuss, Th.*: „Justus v. Liebig“, Hoffmann + Campe, Hamburg 1949.  
*Hjelt, E.*: „Geschichte der Organischen Chemie“, Vieweg + Sohn, Braunschweig 1916.  
*Huisgen, R.*: „Liebig's unvergängliches chemisches Werk“, Angew. Chem. 65, 361 (1953).  
*Krätz, O. und A. Diem*: „Das Porträt: Justus Liebig“, Chemie unserer Zeit, 7, 106 (1973).  
*Kröhnke, F.*: „Liebig und die Gegenwart“, Chemie f. Lab. und Techn. 1973, 439.  
*Schubert, W. und I. Ugi*: Chimia (ingesandt).  
*Todd, A.*: „Perspectives in Organic Chemistry“, Wiley-Interscience, New York 1956.  
*Turner, S.*: „The Design of Syntheses“, Elsevier, New York 1976.  
*Ugi, I.*: Rec. Chem. Progr. 30, 289 (1969) nach einer „Frontiers of Chemistry Lecture“ in Detroit, Mich. am 25. 11. 1968; Intra Science Chem. Rep. 5, 229 (1971), IBM-Nachr. 24, 180 (1974).  
*Ugi, I., J. Brandt, J. Friedrich, J. Gasteiger, C. Jochum und W. Schubert*: Angew. Chem. (im Druck).  
*Wipke, W. T., R. S. Heller, R. J. Feldmann*: „Computer Representation and Manipulation of Chemical Information“, Wiley, New York, 1974.  
*Woodward, R. B.*: Pure and Appl. Chem., 17, 519 (1968).