



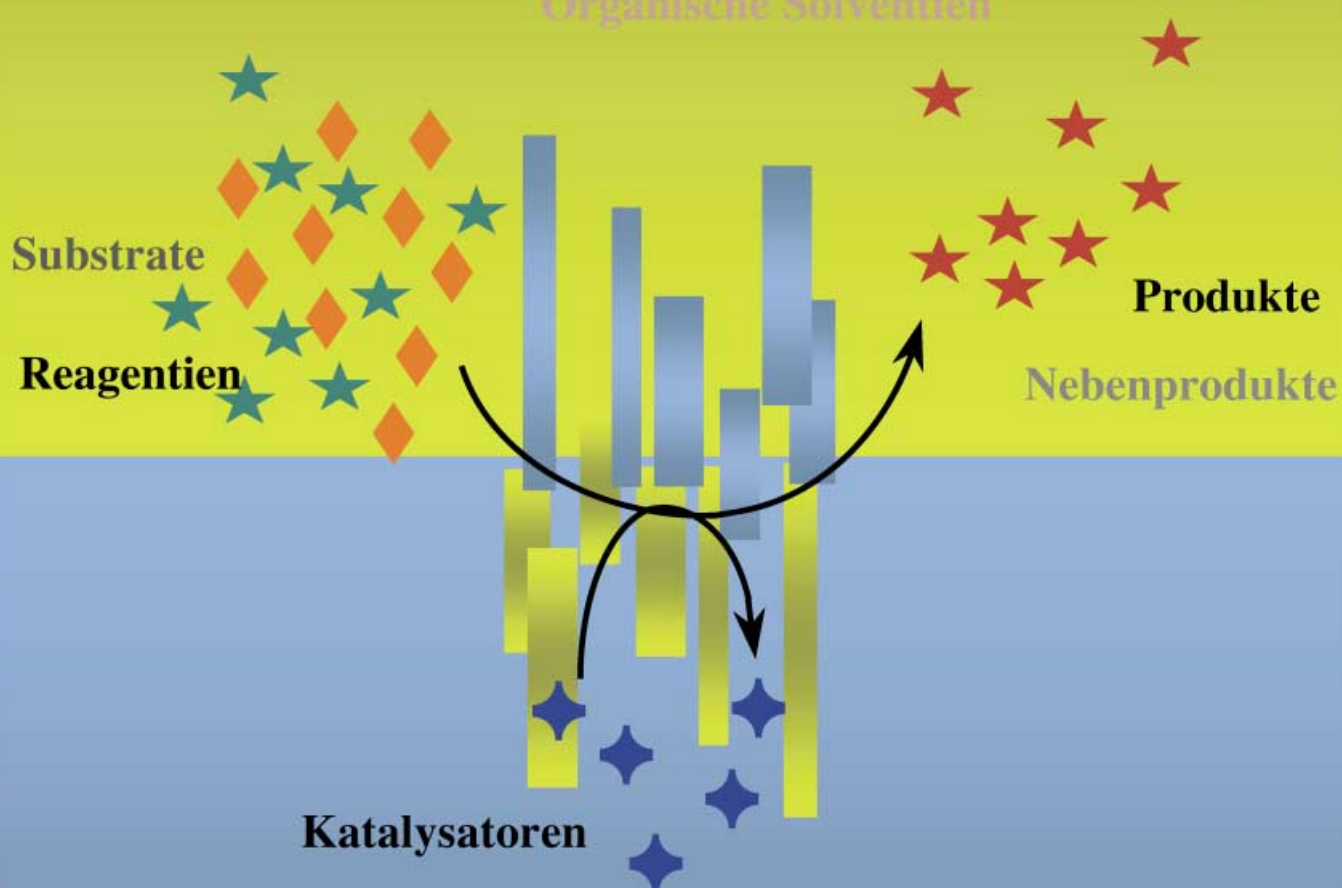
Ionische Flüssigkeiten

Fluorige Lösungsmittel

Überkritische Medien

Wässrige Lösungen

Organische Solventien



Flüssig-flüssig-Systeme

bieten eine Vielzahl von Trennstrategien

**ANGEWANDTE
CHEMIE** © WILEY-VCH

Moderne Trennverfahren zur effizienten Aufarbeitung in der organischen Synthese

**Carl Christoph Tzschucke, Christian Markert, Willi Bannwarth,* Sebastian Roller,
André Hebel und Rainer Haag***

Die Entwicklung in der Kombinatorischen Chemie, weg von großen Verbindungsbibliotheken (aus Gemischen) hin zu Bibliotheken aus definierten Einzelverbindungen, die jeweils in eigenen Reaktionseinheiten synthetisiert werden, hat eine intensive Suche nach alternativen Trennverfahren ausgelöst. Den Schlüssel zu einer schnellen und effizienten Synthese liefert zum einen die parallele Reaktionsführung, zum andern die Anwendung einfacher Aufarbeitungsverfahren, mit denen sich zeitaufwändige und mühsame Reinigungsschritte vermeiden lassen. In der anfänglichen Entwicklungsphase der Kombinatorischen Chemie war man der Auffassung, für die rationale Synthese einzelner Verbindungen kämen ausschließlich Festphasenstrategien infrage. Allerdings bringen Festphasen-Ansätze eine Reihe von Nachteilen mit sich. Beispielsweise benötigt man passende Linker-Einheiten, und die Reaktionsbedingungen sind hin-

sichtlich bestimmter Lösungsmittel und Reagentien beschränkt. Hinzu kommen die mäßige Beladungskapazität von polymeren Trägern und die geringe Stabilität von Festphasen. In den vergangenen Jahren wurden alternative Trennverfahren entwickelt, und je nach chemischer Aufgabenstellung oder Produktklasse kann man heute aus einem Sortiment unterschiedlicher Methoden auswählen. Die meisten dieser modernen Trennstrategien beruhen auf Flüssigphasen-Ansätzen, wenn auch in einigen Fällen Festphasenharze genutzt werden (z. B. als Abfangreagentien). Mehrere der Techniken basieren auf einer Flüssig-flüssig-Phasentrennung, darunter Verfahren auf Basis von ionischen Flüssigkeiten, fluorigen Phasen und überkritischen Lösungsmitteln. Sie sind umweltverträglich und bringen eine ganze Reihe von Vorteilen etwa bei der Aufarbeitung und der Produktisolierung mit sich. Andere Trennstrategien nutzen

polymere Träger (z. B. Abfangreagentien oder cyclisierende Abspaltung), die fest oder gelöst vorliegen können. Mit löslichen polymeren Trägern lassen sich – anders als mit Festphasenharzen – Reaktionen unter homogenen Bedingungen ausführen, ein Vorteil, der sich bei Katalysen als wichtig erweisen kann. Zugleich wurden viele Techniken für die Abtrennung der löslichen polymeren Träger von den Zielmolekülen entwickelt. Schließlich existieren etliche maßgeschneiderte Verfahren, die die Aufarbeitung von Verbindungen bei der Parallelsynthese beschleunigen, darunter die Anwendung von magnetischen Harzkügelchen oder „phasenschaltbaren Einheiten“ zur Fällung durch chemische Modifizierung.

Stichwörter: Kombinatorische Chemie • Parallelsynthesen • Polymere Träger • Trennverfahren • Zweiphasenkatalyse

[*] Prof. Dr. W. Bannwarth, Dipl.-Chem. C. C. Tzschucke,
Dipl.-Chem. C. Markert
Institut für Organische Chemie
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Albertstraße 21, 79104 Freiburg (Deutschland)
Fax: (+49) 761-203-8705
E-mail: willi.bannwarth@organik.chemie.uni-freiburg.de
Dr. R. Haag, Dipl.-Chem. S. Roller, Dipl.-Chem. A. Hebel
Freiburger Materialforschungszentrum
und Institut für Makromolekulare Chemie
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Stefan-Meier-Straße 21, 79104 Freiburg (Deutschland)
Fax: (+49) 761-203-4709
E-mail: rainer.haag@fmf.uni-freiburg.de

1. Einführung

Die kombinatorische Synthese^[1, 2] wird als eine der Schlüsseldisziplinen für den konstanten Nachschub an chemischen Verbindungen angesehen, die auf biologische Aktivität gegenüber der immens wachsenden Zahl biologischer Zielmoleküle getestet werden können. Zusammen mit dem Hochdurchsatz-Screening und einem effizienten Datenmanagement wird ihre Anwendung den Prozess der Wirkstoffentdeckung zweifelsohne beschleunigen. Ursprünglich konzentrierte sich die Kombinatorische Chemie auf die schnelle Synthese von hochkomplexen Gemischen mit winzigen An-

teilen der Einzelsubstanzen. Die dabei angewendete Strategie beruht auf der Split-and-Combine-Methode sowie auf Markierungsmethoden für die einfache Dekonvolution solcher Gemische, sobald ein biologisches Zielmolekül als aktiv identifiziert ist. Obwohl der Synthesaufwand pro Verbindung minimal war, wurde diese Strategie weitgehend durch

die Parallelsynthese einzelner Verbindungen in Mengen von 1 bis 50 mg abgelöst. Ein Grund hierfür war sicher die aufwändige Dekonvolution im Anschluss an den Screening-Prozess, die häufig zu falschen positiven Ergebnissen führte. Die durch Parallelsynthesen individuell hergestellten Reinverbindungen werden charakterisiert und dann in einfach

C. Christoph Tzschucke, geboren 1975 in Offenburg, studierte von 1995 bis 2001 Chemie an der Universität Freiburg. Bei Prof. H. J. Reich an der University of Wisconsin, Madison, absolvierte er 1997/98 einen einjährigen Forschungsaufenthalt. Seit Herbst 2001 arbeitet er als Doktorand in der Arbeitsgruppe von Prof. W. Bannwarth auf dem Gebiet perfluormarkierter Liganden und Katalysatoren.

Christian Markert, geboren 1975 in Freiburg, studierte von 1995 bis 2001 Chemie an der Universität Freiburg und fertigte dort seine Diplomarbeit in der Gruppe von Prof. W. Bannwarth an. Im akademischen Jahr 1997/98 studierte er am University of Manchester Institute of Science and Technology in der Gruppe von Prof. S. Holmes. Seit März 2002 ist er Doktorand in der Arbeitsgruppe von Prof. A. Pfalz an der Universität Basel.



Von links: C. Markert, S. Roller, W. Bannwarth, R. Haag, A. Hebel, C. C. Tzschucke

Willi Bannwarth, geboren 1947 in Bad Säckingen, schloss an die Lehre als Laborant eine Ausbildung zum Ingenieur an. Danach studierte er Chemie an der Universität Münster und verfasste dort seine Diplomarbeit über anionische Cycloadditionen bei Prof. T. Kauffmann. Seiner Dissertation über Nucleotidsynthesen bei Prof. W. Pfeleiderer in Konstanz folgte ein Postdoc-Aufenthalt mit Arbeiten zu Vitamin-B12-Vorstufen bei Sir A. Battersby, Cambridge (Großbritannien). Von 1979 bis 1996 war er bei Roche Basel tätig. Er habilitierte sich 1992 in Organischer Chemie an der Universität Konstanz. Von 1996 bis 1999 beschäftigte er sich bei Byk Gulden in Konstanz mit dem Aufbau und der Leitung der „Neuen Technologien“. 1999 wurde er auf eine Professur in Organischer Chemie an der Universität Freiburg berufen. Seine Hauptarbeitsgebiete sind die Bioorganik und Kombinatorische Chemie.

Sebastian Roller, geboren 1973 in Würzburg, studierte von 1996 bis 2002 Chemie an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg und schloss dort im März 2002 mit dem Diplom ab. Seit April 2002 ist er Doktorand am Institut für Makromolekulare Chemie der Universität Freiburg in der Arbeitsgruppe von Dr. Rainer Haag in der Abteilung von Prof. Rolf Mülhaupt. Seine Forschungsschwerpunkte sind die Entwicklung und Anwendung von hochbelastbaren polymeren Trägern für die organische Synthese, Reagentienträgerung und Katalyse.

André Hebel, geboren 1973 in Kamp-Lintfort, studierte von 1994 bis 1999 Chemie. Nach dem Grundstudium an der Gerhard-Mercator-Universität in Duisburg (1994–1996) absolvierte er sein Hauptstudium an der Philipps-Universität in Marburg (1996–1999) und fertigte dort 1999 in der Arbeitsgruppe von Prof. Walter Heitz seine Diplomarbeit an. Seit Januar 2000 ist er Doktorand am Institut für Makromolekulare Chemie der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg in der Arbeitsgruppe von Dr. Rainer Haag in der Abteilung von Prof. Rolf Mülhaupt. Seine Forschungsschwerpunkte sind der Einsatz von dendritischen löslichen Polymeren als hochfunktionale Träger für Reagentien und Katalysatoren mit Anwendungen im Bereich der multiparallelen organischen Synthese.

Dr. Rainer Haag, geboren 1968 in Darmstadt, studierte von 1987 bis 1992 Chemie an der TU Darmstadt und der Universität Göttingen. Dort promovierte er 1995 bei Prof. A. de Meijere über hochgespannte Acepentalenderivate. Nach einer Reihe von Auslandsaufenthalten (1991 ERASMUS-Student bei Prof. M. Vandewalle, Rijksuniversität Gent; 1994 Forschungsaufenthalt bei Prof. M. Rabinovitz, Hebrew University, Jerusalem; 1996–1997 Postdoc bei Prof. S. V. Ley, University of Cambridge (England) und 1997–1999 bei Prof. G. M. Whitesides, Harvard University, Cambridge (USA)) ist er seit 1999 Habilitand und Gruppenleiter am Institut für Makromolekulare Chemie und am Freiburger Materialforschungszentrum (FMF). Sein Arbeitsgebiet umfasst dendritische Polymere als hochfunktionale Trägermaterialien für die kombinatorische Synthese und für medizinische Wirkstoffe sowie selbstanordnende Monoschichten für biologisch aktive Oberflächen. Die Forschungsarbeiten seiner Arbeitsgruppe wurden mit dem ADUC-Habilitandenpreis 2000 der GDCh, dem Reimund-Stadler-Preis 2001 der Fachgruppe Makromolekulare Chemie und mit dem Heinz-Maier-Leibnitz-Preis 2002 der DFG und des BMBF ausgezeichnet.

zugänglichen Substanzsammlungen aufbewahrt, die Sätze von hoch diversen Verbindungen enthalten. Wegen der hohen Reinheit der Verbindungen sind die Daten aus den Screening-Experimenten zuverlässig.

Während der anfänglichen Entwicklungsphase der kombinatorischen Synthese war man der Auffassung – vielleicht angesichts der einfachen Festphasensynthese von Peptiden und Oligonucleotiden –, dass Festphasenstrategien den ausschließlichen Zugang zur rationalen Synthese einzelner Verbindungen ermöglichen. Der Hauptvorteil der Festphasensynthese besteht darin, Reagentien im großen Überschuss einsetzen zu können und auf diese Weise vollständige Umsätze zu erzielen. Überschüssiges Reagens wird durch einfache Filtration abgetrennt, wodurch zeitaufwändige Reinigungsschritte entfallen. Abgesehen von der Notwendigkeit zweier zusätzlicher Syntheseschritte (zur Anknüpfung des Edukts und zur Freisetzung des Produkts) bringt die Festphasenchemie eine ganze Reihe von Nachteilen mit sich. Vor allem benötigt man passende Linker-Einheiten, und die Reaktionsbedingungen sind hinsichtlich bestimmter Lösungsmittel und Reagentien beschränkt. Hinzu kommen die heterogenen Reaktionsbedingungen, die mäßigen Beladungskapazitäten (typischerweise $< 1.5 \text{ mmol g}^{-1}$), die erforderliche Stabilität des festen Trägermaterials, die schwierige Detektion des Reaktionsverlaufs und die Identifizierung der trägergebundenen Verbindungen. Nicht zuletzt wegen dieser Schwierigkeiten wurde eine Anzahl alternativer, lösungsbasierter Ansätze unter Verwendung von trägergebundenen Reagentien und Abfangreagentien entwickelt.

Den Schlüssel zu einer schnellen und effizienten Synthese liefert zum einen die parallele Reaktionsführung, zum anderen die (ebenfalls parallel ausführbare) Anwendung einfacher Aufarbeitungsverfahren, mit denen sich zeitaufwändige und mühsame Reinigungsschritte vermeiden lassen. In den vergangenen Jahren wurden einige Techniken entwickelt, und je nach chemischer Aufgabenstellung oder gewünschter Produktklasse kann man heute aus einem Sortiment unterschiedlicher Strategien auswählen. In diesem Aufsatz haben wir die neuesten Entwicklungen (seit ca. 1999) auf diesem Gebiet zusammen- und gegenübergestellt. Ansonsten verweisen wir auf die 1998 erschienene Übersicht von Curran.^[3] Wir konzentrieren uns auf solche Trennverfahren, die eine einfache parallele und möglicherweise automatisierte Aufarbeitung ermöglichen.

2. Flüssig-flüssig-Phasentrennung

Die Mehrzahl der chemischen Reaktionen wird in organischen Lösungsmitteln ausgeführt. Diese sind häufig brennbar, flüchtig und toxisch und wirken so umwelt- oder gesundheits-schädigend. Im vergangenen Jahrzehnt wurden daher enorme Anstrengungen unternommen, um gefährliche organische Lösungsmittel durch alternative Medien zu ersetzen. Hierzu

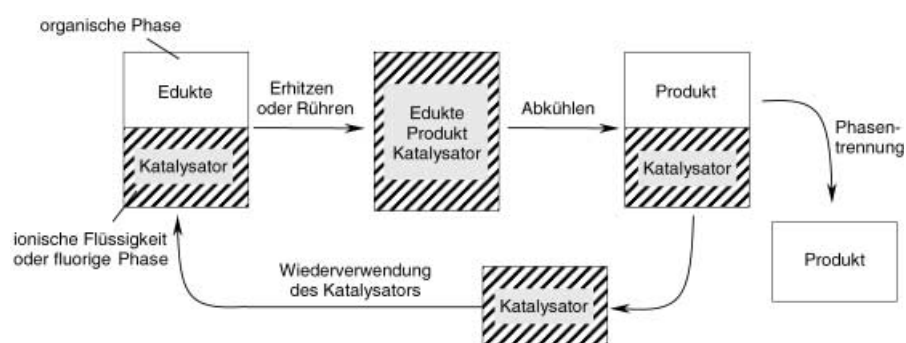


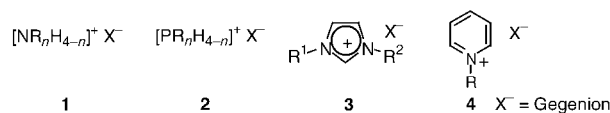
Abbildung 1. Prinzip der Aufarbeitung durch Anwendung von Fluoridphasenchemie oder ionischen Flüssigkeiten.

kommen u.a. Wasser, überkritische Medien (insbesondere überkritisches CO_2), perfluorierte Lösungsmittel und ionische Flüssigkeiten infrage. Diese sind nicht nur umweltverträglich, sie weisen auch einige vorteilhafte Eigenschaften bei der Aufarbeitung organischer Reaktionen und der Produktisolierung auf.

Ionische Flüssigkeiten und perfluorierte Lösungsmittel sind mit vielen organischen Lösungsmitteln nicht mischbar. Solche Kombinationen können daher als Zweiphasensysteme für die Katalyse genutzt werden. Im Prinzip verbleibt dabei der Metallkatalysator in der zweiten Phase (der ionischen Flüssigkeit oder der perfluorierten Phase), während die Edukte und Produkte in der organischen Phase gelöst sind. Die Reaktionen werden unter heftigem Rühren und/oder Erhitzen ausgeführt und die anschließend wieder entstandenen zwei Schichten durch Dekantieren oder Extraktion getrennt (Abbildung 1). Der Katalysator in der ionischen oder fluorigen Phase kann daher wiederverwendet werden. Die einzige Voraussetzung ist, dass die Ausgangssubstanzen sich zumindest teilweise in der zweiten Phase lösen, damit hinreichende Reaktionsgeschwindigkeiten erzielt werden. Wenn Ausgangsmaterial und Produkt flüssig sind, braucht kein organisches Lösungsmittel zur Erzeugung eines Zweiphasensystems zugesetzt werden. Alternativ kann man die Reaktion in der ionischen Phase ausführen und anschließend die Produkte mit einem organischen Lösungsmittel extrahieren. Hinreichend flüchtige Produkte lassen sich direkt aus der ionischen Flüssigkeit destillieren. Der Katalysator verbleibt in beiden Fällen in der ionischen Phase und kann wiederverwendet werden. Bislang existieren zwar nur wenige Beispiele für parallele und automatisierte Flüssig-flüssig-Phasentrennungen, die in jüngster Zeit entwickelten Anwendungen von Syntheserobotern in der Flüssig-flüssig-Phasentrennung dürften allerdings zu einer verstärkten Automatisierung dieser Technik führen.

2.1. Ionische Flüssigkeiten

Ionische Flüssigkeiten sind Salze mit niedrigem Schmelzpunkt ($< 100^\circ\text{C}$). Unterhalb der Zersetzungstemperatur ist ihr Dampfdruck vernachlässigbar gering, sodass keine Verdunstungsverluste auftreten. Einige ionische Flüssigkeiten sind innerhalb eines Temperaturbereichs von mehreren hundert Grad flüssig und können deshalb in einem breiten



Temperaturintervall eingesetzt werden.^[4–8] Normalerweise verwendete Klassen von ionischen Schmelzen umfassen Alkylammoniumsalze **1**, Alkylphosphoniumsalze **2**, *N,N'*-Dialkylimidazoliumsalze **3** und *N*-Alkylpyridiniumsalze **4**. Insbesondere die *N,N'*-Dialkylimidazoliumsalze werden sehr häufig eingesetzt, da sie einfach herzustellen sind und über einen weiten Temperaturbereich flüssig bleiben.

Ionische Flüssigkeiten wurden für zahlreiche organische und anorganische Reaktionen als Lösungsmittel eingesetzt. Ihre physikalischen und chemischen Eigenschaften variieren je nach Kombination von Kation und Anion und können daher gezielt eingestellt werden. Ionische Flüssigkeiten, die aus schwach koordinierenden Ionen zusammengesetzt sind, bilden hochpolare nichtkoordinierende Lösungsmittel. Die Lösungseigenschaften werden weitgehend von den Donor- und Acceptorfähigkeiten bei der Bildung von Wasserstoffbrücken und vom Grad der Delokalisierung der anionischen Ladung bestimmt. Die Stärke der Wasserstoffbrücken beeinflusst die Viskosität ionischer Flüssigkeiten, wobei schwache Wasserstoffbrücken zu niedrigen Viskositäten führen. Die Lipophilie lässt sich über die Kettenlänge von Alkylsubstituenten am Kation oder Anion einstellen: Längere Ketten ergeben eine höhere Lipophilie.

Viele ionische Flüssigkeiten sind stabil gegen Luft und Feuchtigkeit und daher einfach zu handhaben. Einige allerdings, z.B. die meisten Imidazolium- und Ammoniumsalze, sind hygroskopisch und erfordern den Einsatz von Schutzgastechiken. Die Natur des Gegenions beeinflusst das Schmelzverhalten (Tabelle 1) und die Handhabung sowie die Stabilität und Acidität der ionischen Schmelze.

Tabelle 1. Einfluss des Anions auf den Schmelzpunkt von [EMIM]⁺X[−].^[a]

X [−]	Schmp. [°C]
Cl [−]	87
NO ₃ [−]	55
AlCl ₄ [−]	7
BF ₄ [−]	6
CF ₃ SO ₃ [−]	−9

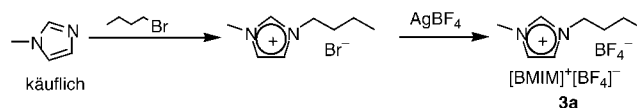
[a] EMIM = 1-Ethyl-3-methylimidazolium.

Salze mit NO₃[−], PhSO₃[−] und N(SO₂CF₃)₂[−] als Gegenionen sind unempfindlich gegen Luft und Feuchtigkeit, AlCl₄[−]-Salze dagegen sind hygroskopisch und wasserempfindlich. Die sauren Eigenschaften von Al₂Cl₇[−]-Salzen können für Aktivierungsprozesse von Katalysatoren in ionischen Flüssigkeiten genutzt werden. Vor kurzem wurde berichtet, dass Schmelzen der Dicyanamid(dca)-Salze **1**, **3** und **4** eine niedrige Viskosität aufweisen und mit Wasser mischbar sind. Außerdem zeigen sie Donorverhalten aufgrund der Ligandeneigenschaften des Anions.^[9]

2.1.1. Synthese von ionischen Flüssigkeiten

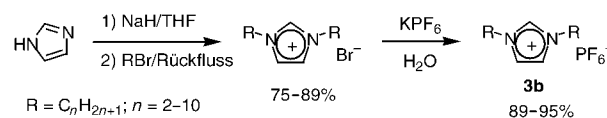
Ionische Flüssigkeiten werden aus dem entsprechenden Amin oder Phosphan in einem zweistufigen Verfahren her-

gestellt. An eine Alkylierung unter Bildung eines quartären Ammonium- oder Phosphoniumsalzes schließt sich üblicherweise eine Anionen-Metathese mit einem Alkali- oder Ammoniumsalz des gewünschten Anions an. Das Prinzip ist in Schema 1 anhand der Synthese von [BMIM]⁺[BF₄][−] **3a** (BMIM = 1-*n*-Butyl-3-methylimidazolium) dargestellt.^[10, 11] Alternativ dazu kann das Anion an einem Ionentauscher



Schema 1. Herstellung von [BMIM]⁺[BF₄][−] **3a**.

ausgetauscht werden. Falls im Alkylierungsschritt ein Halogenalkyl eingesetzt wird, kann das entstehende Halogenidion mit einer Lewis-Säure das gewünschte Anion bilden (z.B. AlCl₄[−]). Lange war man der Auffassung, die Asymmetrie des Kations sei von besonderer Bedeutung für den niedrigen Schmelzpunkt der ionischen Phasen vom Imidazolium-Typ. Kürzlich wurde jedoch gezeigt, dass auch symmetrische Imidazoliumsalze wie **3b** bei Raumtemperatur flüssig sind (Schema 2).^[12]



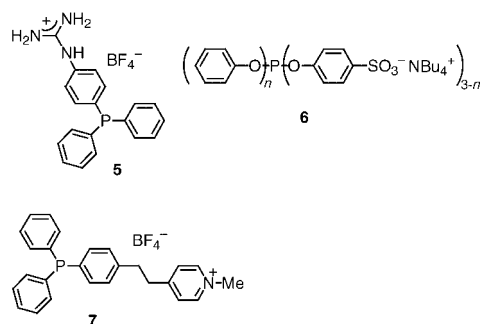
Schema 2. Synthese des C₂-symmetrischen Salzes **3b**.

Für zuverlässige Synthesen in ionischen Schmelzen ist eine hohe Reinheit besonders wichtig. Da eine nachträgliche Reinigung extrem aufwändig ist, müssen daher alle Syntheseschritte hocheffizient verlaufen. Einige ionische Flüssigkeiten, insbesondere solche mit Imidazoliumionen, sind käuflich. Allerdings hemmt ihr hoher Preis eine routinemäßige Anwendung.

2.1.2. Aufarbeitungs- und Isolierungsprinzipien

Auf die Umweltverträglichkeit ionischer Flüssigkeiten aufgrund ihrer geringen Flüchtigkeit wurde in Abschnitt 2.1 bereits hingewiesen. Darüber hinaus ermöglichen ionische Flüssigkeiten eine einfache Aufarbeitung und Isolierung der Produkte, ein Vorzug, der sich insbesondere bei Übergangsmetall-katalysierten Prozessen auswirkt.

Ionische Flüssigkeiten mit nichtkoordinierenden Anionen sind hochpolar und lösen daher polare Übergangsmetallkomplexe, ohne deren Eigenschaften zu beeinflussen. Im Allgemeinen kann der Komplex ohne Modifizierung der Liganden in der ionischen Flüssigkeit immobilisiert werden. Vielfach verlaufen katalytische Reaktionen in ionischen Flüssigkeiten effizienter als in organischen Lösungsmitteln. In diesen Fällen kann die ionische Flüssigkeit nicht nur als Solvens, sondern auch als Cokatalysator wirken. Dieser Effekt wurde mit einer besseren Stabilisierung des Übergangszustandes oder der Aktivierung des Katalysators aufgrund der Lewis-Acidität der ionischen Flüssigkeit^[13] sowie mit der Bildung von Carben-artigen Ligandenstrukturen erklärt.^[14]



Falls Ausgangsmaterial und Produkt flüssig sind, erhält man auch ohne Zusatz eines organischen Lösungsmittels ein Zweiphasensystem. Dies wurde für die Hydrierung von Alkenen demonstriert.^[10, 15] Alternativ dazu kann das Reaktionsgemisch im Anschluss an die Reaktion in der ionischen Flüssigkeit zur Produktisolierung mit einem organischen Solvens extrahiert werden. Bei hinreichender Flüchtigkeit lassen sich die Produkte direkt aus der ionischen Flüssigkeit destillieren. Der Katalysator verbleibt in beiden Fällen in der ionischen Flüssigkeit und kann wiederverwendet werden. In einigen Fällen wird der Katalysator in geringem Ausmaß in die organische Phase ausgewaschen. Dieser Effekt lässt sich durch Modifizierung der Liganden mit ionischen Gruppen, z. B. in Form der P^{III}-Liganden **5–7**, minimieren.^[16]

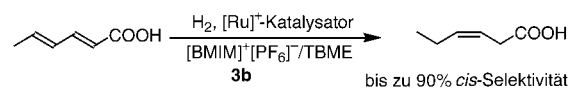
Ionische Flüssigkeiten als Reaktionsmedium ermöglichen die parallele Anordnung von Reaktionsansätzen, eine einfache Produktisolierung und somit eine schnelle Ausführung von Synthesen. Dass dieses Potenzial bislang nicht ausgeschöpft worden ist, liegt zum einen an der noch begrenzten Zahl von Reaktionstypen, die in ionischen Flüssigkeiten untersucht wurden, zum anderen an den hohen Kosten.

2.1.3. Homogen katalysierte Reaktionen in ionischen Flüssigkeiten

2.1.3.1. Hydrierungen

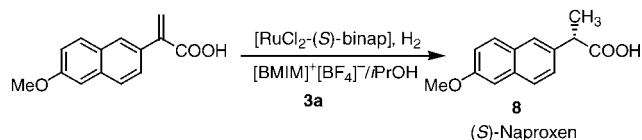
Man kennt eine Vielzahl von Katalysatoren für homogene Hydrierungen in der organischen Synthese. Die ersten homogenen Hydrierungen in einer ionischen Flüssigkeit wurden mit hoch lipophilen flüssigen Ausgangsmaterialien und Produkten ausgeführt (z. B. die Hydrierung von Hexen oder Cyclohexen), sodass der polare Katalysator unmodifiziert in der ionischen Flüssigkeit immobilisiert werden konnte und kein organisches Solvens für die Produktisolierung benötigt wurde. Wasserstoff löst sich in ionischen Flüssigkeiten offenbar hinreichend gut, um vernünftige Reaktionsgeschwindigkeiten erzielen zu können.^[10, 15] Über das interessante Beispiel einer stereoselektiven Hydrierung in einem Zweiphasensystem aus [BMIM]⁺[PF₆][−] und TBME (*tert*-Butylmethylether), die hoch selektiv zu *cis*-3-Hexensäure führt (Schema 3), wurde kürzlich berichtet.^[17]

Auch enantioselektive Hydrierungen mit dem Zweiphasensystem ionische Flüssigkeit/organisches Lösungsmittel wurden beschrieben. So verläuft die Hydrierung von Acetamidozimtsäure zu (*S*)-Phenylalanin in einem Gemisch aus [BMIM]⁺[BF₄][−] und 2-Propanol mit 64 % *ee*.^[15] Das gleiche



Schema 3. Stereoselektive Hydrierung in **3b**/TBME unter Bildung von *cis*-3-Hexensäure.

Zweiphasensystem wurde für die Hydrierung von Arylacrylsäuren mit einem Ru-binap-Katalysator verwendet (z. B. zur Synthese von (*S*)-Naproxen **8**, Schema 4).^[18] Der Katalysator wurde nach Trennung der Phasen und Isolierung des Produkts wiederverwendet.

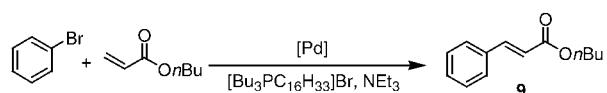


Schema 4. Synthese von (*S*)-Naproxen durch Hydrierung in **3a**/*i*PrOH.

2.1.3.2. C-C-Kupplungen

Pd-katalysierte C-C-Verknüpfungen haben wegen ihres enormen Synthesepotenzials eine beträchtliche Aufmerksamkeit erlangt. Vielfach angewendet wird insbesondere die Heck-Reaktion bei der Synthese von Alkenen durch Pd-vermittelte Vinylierung von Arylhalogeniden. Die Reaktion verläuft am besten in polaren organischen Lösungsmitteln wie DMF oder NMP. Um hohe Umsätze zu erzielen, benötigt man allerdings relativ hohe Katalysatormengen (> 1 Mol-%), und die Wiedergewinnung des Katalysators ist aufgrund von Zersetzungen beeinträchtigt. Es wurden Verfahren in ionischen Flüssigkeiten entwickelt, mit denen sich diese Nachteile vermeiden lassen. In einem ersten Beispiel wurde Brombenzol mit *n*-Butylacrylat in Schmelzen vom Typ **1** und **2** zu *trans*-Zimtsäure-*n*-butylester **9** gekuppelt (Schema 5).^[19] Wie festgestellt wurde, wirkt sich die ionische Flüssigkeit stabilisierend auf den Katalysator aus, sodass dieser mehrmals wiederverwendet werden kann.

Die gleiche Reaktion wurde in [BMIM]⁺[PF₆][−] als Solvens mit Pd(OAc)₂ oder PdCl₂ als Katalysator und NEt₃ als Base



Schema 5. Heck-Reaktion zur Bildung von *trans*-Zimtsäure-*n*-butylester.

ausgeführt. Die Produkte wurden nach Extraktion mit Hexan isoliert, und der Katalysator konnte mehrmals wiederverwendet werden.^[20] Auch über eine analoge Reaktion mit Pd/C als wiederverwendbarem Katalysator wurde berichtet.^[21] Böhm und Herrmann konnten in detaillierten Studien die Vorteile von ionischen Flüssigkeiten gegenüber konventionellen Lösungsmitteln bei der Heck-Reaktion aufzeigen. Besonders beeindruckend ist die Stabilisierung und Aktivierung der Pd-Katalysatoren: Selbst Pd(OAc)₂ und [Pd(PPh₃)₄] können ohne weitere Phosphan-Zusätze für die Kupplung von Arylchloriden eingesetzt werden. Die Produkte wurden entweder extrahiert oder aus der ionischen Flüssigkeit destilliert, und der Katalysator wurde mehrmals wiederverwendet.^[22]

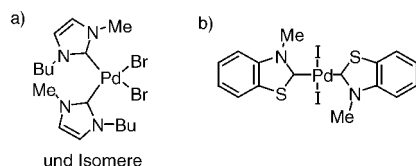
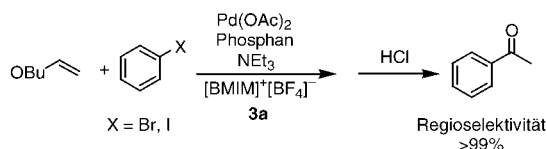


Abbildung 2. In situ in ionischen Flüssigkeiten gebildete Pd-Carben-Komplexe.

Xiao et al. stellten fest, dass Heck-Reaktionen in $[\text{BMIM}]^+[\text{Br}]^-$ effektiver und mit höherer *trans*-Selektivität verlaufen als in $[\text{BMIM}]^+[\text{BF}_4]^-$.^[14] Als Erklärung wurde die In-situ-Bildung von heterocyclischen Carbenkomplexen durch Deprotonierung der BMIM-Schmelze postuliert (Abbildung 2a). Calò et al. setzten Pd-Benzothiazolcarben-Komplexe bei Heck-Reaktionen in TBAB (Tetrabutylammoniumbromid) direkt ein (Abbildung 2b). Die Kupplungen, insbesondere zu β,β -Diarylacrylaten, verliefen sehr schnell und effektiv. Die Wiederverwendung des Katalysators war allerdings beeinträchtigt, sodass nur drei aufeinander folgende Anwendungen möglich waren.^[23, 24]

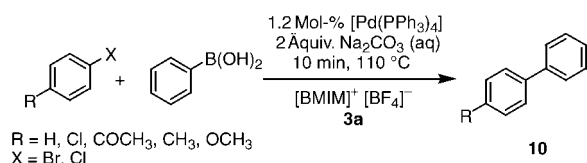
Die Heck-Arylierung von elektronenreichen Olefinen, z. B. Enolethern, ergibt ein Regioisomerengemisch. Eine regioselektive Substitution an dem zum O-Atom α -ständigen olefinischen C-Atom ist nur mit einem Aryltriflat (anstelle eines Arylhalogenids) zu erreichen, oder durch Zugabe einer stöchiometrischen Menge Silbertriflat oder Thalliumacetat. In $[\text{BMIM}]^+[\text{BF}_4]^-$ dagegen können Arylhalogenide in einer effizienten und regioselektiven Reaktion umgesetzt werden (Schema 6). Die ionische Flüssigkeit unterstützt den ionischen Reaktionsweg zum α -arylierten Produkt und beschleunigt den Gesamtprozess.^[25] Kürzlich wurde gezeigt, dass die Heck-Reaktion in ionischen Flüssigkeiten unter Ultraschall schon bei 30 °C innerhalb von 1.5 bis 3 Stunden vollständig verläuft.^[26] Die Produkte wurden vom Katalysator durch Extraktion mit 10-proz. Ethylacetat in Petrolether abgetrennt



Schema 6. Heck-Reaktion zur regioselektiven Bildung von Acetophenon.

und chromatographisch gereinigt. Der Katalysator konnte mindestens dreimal wiederverwendet werden.

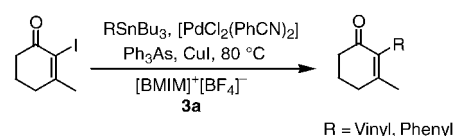
Das erste Beispiel einer Suzuki-Kupplung in $[\text{BMIM}]^+[\text{BF}_4]^-$ wurde kürzlich beschrieben (Schema 7).^[27] Die Aktivität des $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ -Katalysators in der Synthese der Biphenylderivate **10** war deutlich höher als bei konventionellen Verfahren. Da das Produkt der Homokupplung nur in geringen Mengen anfiel, war die Aufarbeitung einfach. Die Produkte wurden nach Extraktion mit Ether, Sublimation



Schema 7. Suzuki-Kupplung in **3a**.

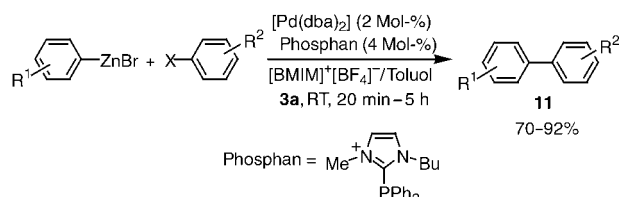
oder Fällung durch Zusatz von Wasser ohne Auswaschen des Katalysators erhalten. Der Katalysator konnte ohne Aktivitätsverlust mindestens dreimal wiederverwendet werden. Unter Ultraschall verlaufen Suzuki-Kupplungen in ionischen Flüssigkeiten sogar bei Raumtemperatur.^[28]

Stille-Kupplungen wurden ebenfalls beschrieben (Schema 8).^[29] Die Produkte wurden nach Extraktion mit Ether isoliert, und die katalysatorhaltigen $[\text{BMIM}]^+[\text{BF}_4]^-$ -Schmelzen konnten ohne (für Pd^{II}) oder mit nur geringem Aktivitätsverlust (für Pd^0) fünfmal wiederverwendet werden. Nach mehrwöchigem Aufbewahren der aufbereiteten Schmelzen ohne besondere Vorkehrungen gegen Luft- und Feuchtigkeitseinflüsse erhielt man die gleichen Ausbeuten wie mit einer frisch bereiteten Katalysatorlösung.



Schema 8. Stille-Kupplung in **3a**.

Negishi-Kupplungen von Organozinkverbindungen und Aryliodiden wurden in dem Zweiphasensystem $[\text{BMIM}]^+[\text{BF}_4]^-$ /Toluol ausgeführt (Schema 9).^[30] Bei Raumtemperatur erhielt man meist innerhalb von Minuten die gewünschten Kreuzkupplungsprodukte **11**. Mit Arylbromiden und Arylnonaflaten waren die Reaktionszeiten länger. Die katalysatorhaltige ionische Flüssigkeit wurde nach der Reaktion von Toluol dekantiert und für weitere Kupplungen



Schema 9. Negishi-Kupplung in **3a**.

wiederverwendet. Nach dem dritten Zyklus nahm die Ausbeute deutlich ab.

Über die Homokupplung von Arylhalogeniden in $[\text{BMIM}]^+[\text{PF}_6]^-$ mit $[(\text{PPh}_3)_3\text{Ni}^0]$ als Katalysator wurde kürzlich berichtet.^[31] Nach Extraktion mit Ether erhielt man Biaryle in mäßigen bis guten Ausbeuten. Der Katalysator wurde wiederverwendet, aber schon bei der zweiten Anwendung war die Aktivität verringert.

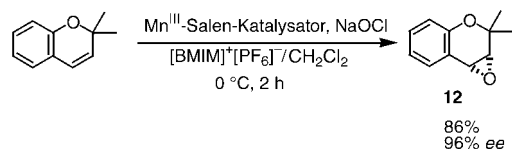
Beschrieben sind Pd^0 -katalysierte C-C-Verknüpfungen durch allylische nucleophile Substitution mit C-Nucleophilen (Tsuji-Trost-Kupplung) in ionischen Flüssigkeiten. Bei der Reaktion von Malonsäurederivaten mit 3-Acetoxy-1,3-diphenylprop-1-en in $[\text{BMIM}]^+[\text{BF}_4]^-$ wurde das Anion mit K_2CO_3 oder DBU direkt erzeugt, und die Kupplungsprodukte wurden in hohen Ausbeuten erhalten.^[32] Eine Wiederverwendung des Katalysators war nur bei Ersatz von PPh_3 durch polareres $\text{P}(m\text{-SO}_3\text{NaC}_6\text{H}_4)_3$ möglich, und die Reaktionen konnten dreimal hintereinander ausgeführt werden. Die Tsuji-Trost-Kupplung von Ethylcinnamylcarbonat und Acetessigester wurde in $[\text{BMIM}]^+[\text{Cl}^-]$ /Methylcyclohexan ausge-

führt.^[33] Die Reaktion verlief wesentlich besser als in wässrigen/organischen Zweiphasensystemen und ergab das Kupplungsprodukt in 90 % Ausbeute. Die gute Löslichkeit des Produkts in der ionischen Flüssigkeit wirkte sich nachteilig auf die Wiederverwendung aus.

Zusammengefasst sind ionische Flüssigkeiten ideale Reaktionsmedien für Pd-katalysierte C-C-Verknüpfungen. Meist wird der Katalysator auch ohne Modifizierung der Liganden in der ionischen Flüssigkeit immobilisiert. Die Aufarbeitung ist einfach, und die Produkte lassen sich mit lipophilen Lösungsmitteln wie Ether leicht vom Katalysator in der ionischen Flüssigkeit abtrennen. Dies ermöglicht die einfache Wiederverwendung der katalysatorhaltigen Schmelze. Ionische Flüssigkeiten können den Pd-Katalysator stabilisieren und aktivieren, sodass sich sogar weitgehend unreaktive Arylhalogenide umsetzen lassen. Auch preisgünstige Pd-Verbindungen wie PdCl₂ können eingesetzt werden, und oft lässt sich das teure Cs₂CO₃ durch billigere Basen ersetzen.

2.1.3.3. Oxidationen

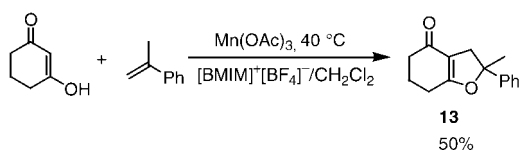
Obwohl viele ionische Flüssigkeiten recht unempfindlich gegen Oxidationen sind, wurden nur sehr wenige Oxidationsreaktionen in Zweiphasensystemen mit ionischen Flüssigkeiten beschrieben. Ein Beispiel ist die stereoselektive Epoxidierung mit dem chiralen Jacobsen-Mn^{III}-Salen-Komplex in [BMIM]⁺[PF₆]⁻/CH₂Cl₂ (1:4) (Schema 10).^[34] Der Katalysator wurde durch die ionische Flüssigkeit erheblich aktiviert und konnte fünfmal wiederverwendet werden, wobei sowohl Ausbeute als auch *ee*-Wert des Produkts **12** nur unwesentlich abnahmen. Über eine weitere Epoxidierung von Alkenen und



Schema 10. Stereoselektive Epoxidierung mit dem chiralen Jacobsen-Mn^{III}-Salen-Komplex.

Allylalkoholen in [EMIM]⁺[BF₄]⁻ mit Methyltrioxorhenium (MTO) und Harnstoff/H₂O₂ wurde kürzlich berichtet.^[35] Mit einer ganzen Reihe von Substraten wurden ausgezeichnete Umsätze und Selektivitäten erhalten. Die Reaktion konnte homogen ausgeführt werden, da MTO und Harnstoff/H₂O₂ in [EMIM]⁺[BF₄]⁻ vollständig löslich sind. Das Reaktionsgemisch war wasserfrei, sodass die Epoxide nicht unter Diolbildung hydrolysierten. Da weder MTO noch die ionische Flüssigkeit in Ether löslich sind, konnten nichtumgesetzte Reaktanten und Produkte nach Extraktion mit Ether isoliert werden.

Aromatische Aldehyde wurden in [BMIM]⁺[PF₆]⁻ mit O₂ bei Normaldruck und [Ni(acac)₂] (acac = Acetylacetonat) als



Schema 11. C-C-Verknüpfung durch Oxidation mit Mn(OAc)₃.

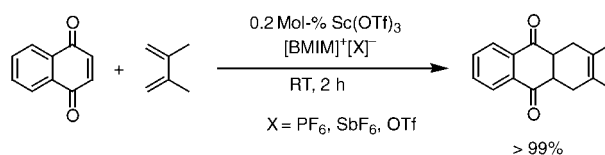
Katalysator zu den entsprechenden Carbonsäuren oxidiert.^[36] Die Ausbeuten waren niedriger als bei analogen Reaktionen in perfluorierten Lösungsmitteln, die mit Ni²⁺-Komplexen mit Perfluoralkyl-substituierten acac-Liganden ausgeführt wurden.^[37] [BMIM]⁺[BF₄]⁻ wurde auch bei der Oxidation von Codeinmethylether zu Thebain mit MnO₂ eingesetzt.^[38] Die Oxidation direkt in der ionischen Flüssigkeit unter Ultraschall ergab niedrige Ausbeuten, während die Oxidation in THF unter Ultraschall mit anschließender selektiver Extraktion von MnO₂ und anderen anorganischen Nebenprodukten zu hohen Ausbeuten führte.

Mit Mn(OAc)₃ lassen sich Carbonylverbindungen wie β-Diketone oder β-Ketoester zu Radikalen oxidieren, die anschließend C-C-Bindungen bilden können. Da die Reaktion nur unter drastischen Bedingungen verläuft, ist ihre Anwendungsbreite eng begrenzt. In [BMIM]⁺[BF₄]⁻/CH₂Cl₂ führt die in Schema 11 gezeigte Reaktion mit einigermaßen guter Ausbeute zu dem gewünschten Produkt **13**.^[39] Kurz vor Beendigung der Reaktion wurde Mn(OAc)₂ durch Fällung zurückgewonnen, nach Filtration mit KMnO₄ oxidiert und wiederverwendet. Auch die ionische Flüssigkeit konnte ohne Ausbeuteverlust wiederverwendet werden.

2.1.3.4. Diels-Alder-Reaktionen

Diels-Alder-Reaktionen in ionischen Flüssigkeiten sind mehrfach beschrieben. Das erste Beispiel war die Cycloaddition von Cyclopentadien mit Crotonaldehyd oder Methacrolein in Salzen vom Typ **3**.^[40] Die Ergebnisse belegten zweifelsfrei, dass die ionische Flüssigkeit als Lewis-Säure wirkt. Dies ermöglichte eine niedrige Reaktionstemperatur und führte zu einer hohen *endo/exo*-Selektivität. Für Diene und Dienophile des gleichen Typs wurden die Resultate später bestätigt.^[41–43] Die ionische Flüssigkeit konnte in diesen Fällen wiedergewonnen werden.

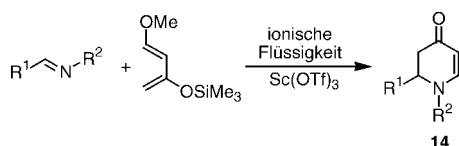
In einer kürzlich vorgestellten Studie wurde eine Reihe von Dienophilen mit Dienen in Gegenwart von 0.2 Mol-% Sc(OTf)₃ in [BMIM]⁺[X]⁻ umgesetzt (für ein Beispiel siehe Schema 12).^[13] Die Reaktion verlief mit PF₆⁻, SbF₆⁻ und OTf⁻



Schema 12. Diels-Alder-Reaktion in ionischer Schmelze unter Sc(OTf)₃-Katalyse.

als Gegenionen mit gleichermaßen sehr hohen Ausbeuten. Die *endo/exo*-Selektivität war durchweg höher als bei analogen Reaktionen in CH₂Cl₂. Nach vollständigem Umsatz und Extraktion des Produkts mit Ether wurde die Sc(OTf)₃-haltige ionische Flüssigkeit zurückgewonnen und ohne Aktivitätsverlust elfmal wiederverwendet.

Kürzlich wurde über Aza-Diels-Alder-Reaktionen zur Herstellung von 6-Aryl-5,6-dihydro-4-pyridonen **14** in ionischen Schmelzen berichtet (Schema 13).^[44] Die Imin-Dienophile wurden in der ionischen Flüssigkeit aus den entsprechenden Aldehyden und Aminen *in situ* hergestellt. Als



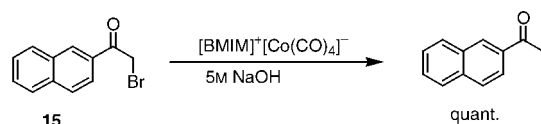
Schema 13. Aza-Diels-Alder-Reaktionen in ionischen Schmelzen.

ionische Flüssigkeit wurde 8-Ethyl-1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-enium-trifluormethansulfonat verwendet. Die Ausbeute ließ sich durch Zugabe von $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ in mikroverkapselter Form erheblich steigern. Die Produkte wurden mit Ether extrahiert und die katalysatorhaltige ionische Flüssigkeit wiederverwendet. Eine zweite Umsetzung verlief mit den gleichen guten Ausbeuten wie die erste.

2.1.3.5. Sonstige Reaktionen

In den vergangenen Jahren wurde eine ständig wachsende Zahl von synthetischen Methoden beschrieben, die auf den vorteilhaften Eigenschaften ionischer Flüssigkeiten basieren. Darunter sind Hydroformylierungen in Schmelzen vom $[\text{BMIM}]^+$ -Typ mit bemerkenswert hohem n/iso -Verhältnis der gebildeten Aldehyde,^[45] Cr-Salen-katalysierte Ringöffnungsreaktionen von Epoxiden mit TMSN_3 ,^[46] elektrophile Nitrierungen von Arenen,^[47] die Biginelli-Mehrkomponentenreaktion zur Synthese von 3,4-Dihydropyrimidin-2-(1*H*)-onen^[48] und nucleophile Substitutionen.^[49]

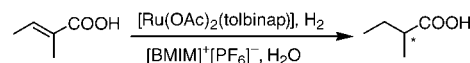
In Abschnitt 2.1 wurde erwähnt, dass das Anion einer ionischen Flüssigkeit auch katalytisch aktiv sein kann. Aus dem AlCl_4^- -Ion etwa kann die Lewis-Säure AlCl_3 freigesetzt werden. Ein in dieser Hinsicht interessantes Beispiel ist die Verwendung von $[\text{BMIM}]^+[\text{Co}(\text{CO})_4]^-$ als Lösungsmittel und Reagens für die Debromierung von 2-Bromketonen **15** (Schema 14).^[50]



Schema 14. Debromierung von 2-Bromketonen in/mit $[\text{BMIM}]^+[\text{Co}(\text{CO})_4]^-$.

2.1.3.6. Kombinierte Anwendung von ionischen Flüssigkeiten und überkritischem CO_2

Die kombinierte Anwendung von ionischen Flüssigkeiten und überkritischem Kohlendioxid (scCO_2) hat sich als neues homogenes Zweiphasensystem für lösliche Katalysatoren in jüngster Zeit bewährt. scCO_2 löst sich in ionischen Flüssigkeiten und verringert dabei deren Viskosität, was wiederum die Durchmischung begünstigt. Ionische Flüssigkeiten andererseits sind in scCO_2 nahezu unlöslich. Daher können nichtflüchtige Verbindungen mit scCO_2 aus ionischen Flüssigkeiten quantitativ und ohne Verunreinigungen extrahiert werden. Dies wurde zuerst für die Extraktion von Naphthalin aus $[\text{BMIM}]^+[\text{PF}_6]^-$ mit scCO_2 gezeigt.^[51] Das System wurde zur diskontinuierlichen asymmetrischen Hydrierung eingesetzt (Schema 15), wobei das Produkt nach Beendigung der Reaktion mit scCO_2 aus der ionischen Flüssigkeit extrahiert wurde. Der Katalysator konnte viermal wiederverwendet werden.^[52, 53]



Schema 15. Asymmetrische Hydrierung in einer ionischen Schmelze. Das Produkt kann anschließend mit scCO_2 extrahiert werden.

Weitere Beispiele sind die diskontinuierliche Hydrierung von CO_2 und Alkenen mit dem Wilkinson-Katalysator,^[54] Hydroformylierungen^[55] und die Ni-katalysierte Hydrovinylisierung von Styrol.^[56] Ein entscheidender Fortschritt ist die kürzlich beschriebene Anwendung von ionischen Flüssigkeiten/ scCO_2 in kontinuierlichen Prozessen.^[57, 58]

2.2. Perfluorierte Systeme

Seit den wegweisenden Arbeiten von Vogt^[59] sowie von Horváth und Rábai^[60] haben sich perfluorierte Lösungsmittel und fluormarkierte Verbindungen als wirkungsvolle Werkzeuge in der organischen Synthese erwiesen. Es überrascht daher nicht, dass fluorige Zweiphasensysteme (FBS, „fluorous biphasic systems“) in mehreren jüngeren Übersichten behandelt werden.^[61–66]

Perfluoralkane und – mit Einschränkungen – perfluorierte Ether und Amine sind mit gängigen organischen Lösungsmitteln sehr schlecht mischbar. Die Mischbarkeit steigt mit Erhöhung der Temperatur.^[67] Dieses Phasenverhalten kann zur Trennung von Molekülen mit komplementärer Löslichkeit in organischen und fluorigen Solventien genutzt werden.^[68] Perfluorierte Solventien sind äußerst hydrophob und chemisch inert. Sie gelten als weitgehend nichttoxisch und scheinen kein Ozonabbaupotenzial zu haben. Allerdings macht sie ihre lange Lebensdauer in der Atmosphäre (>2000 Jahre) zu wirksamen Treibhausgasen. Dies sollte bei der Verwendung und der Entsorgung perfluorierter Solventien bedacht werden.^[69]

Gemäß der alten Alchemistenregel „similia similibus solvuntur“ kann die Löslichkeit einer Verbindung in perfluorierten Lösungsmitteln durch Anbringen von langen perfluorierten Ketten („Perfluormarkierungen“) verbessert werden. Wiederholt wurde die Vermutung geäußert, ein Fluorgehalt von mindestens 60 % (des Molgewichts) sei nötig, damit eine Substanz sich vorzugsweise in fluorigen Solventien löst. Dieser Wert sollte allerdings nur als grober Anhaltspunkt aufgefasst werden, da Löslichkeiten und Verteilungskoeffizienten von einer ganzen Reihe von Struktur Faktoren abhängen.^[70–72] Im Allgemeinen erhöht sich die relative Löslichkeit einer Verbindung in fluorigen Lösungsmitteln mit zunehmender Zahl und Länge der perfluorierten Ketten und mit abnehmender Polarität. Die absolute Löslichkeit einer Verbindung nimmt dagegen mit wachsender Zahl von Perfluoralkylketten ab. Gängige organische Verbindungen, selbst sehr unpolare wie *n*-Alkane, lösen sich allerdings kaum in der fluorigen Phase.

Wie bereits erwähnt, lässt sich die schlechte Mischbarkeit von fluorigen und organischen Solventien zusammen mit den unterschiedlichen Löslichkeitspräferenzen für die Trennung von fluormarkierten von nichtmarkierten Verbindungen ausnutzen. Daraus folgt eine breite Palette von unterschiedlichen Trenn- und Reinigungsstrategien. Der gemeinsame Nenner ist, dass sich eine bestimmte fluormarkierte Komponente des

Reaktionsgemischs (z. B. Katalysator, Reagens, Nebenprodukt oder Produkt) bevorzugt in der fluorigen Phase löst und die anderen Komponenten (Produkt, Edukt, Reagentien, Verunreinigungen) in die organische Phase übergehen. Je nach Anwendung und Verteilungskoeffizienten kann die Trennung als konventionelle Flüssig-flüssig-Extraktion, als kontinuierliche Extraktion oder als Festphasenextraktion mit fluoriertem Reversed-Phase-Silicagel (FRPSG) ausgeführt werden.^[73]

Im Prinzip ähneln fluorige Techniken anderen Phasenmarkierungsstrategien, z. B. solchen auf Basis von wasserlöslichen Reagentien oder Katalysatoren sowie von festphasengebundenen Reagentien, Katalysatoren oder Ausgangsmaterialien. Die Planung und praktische Umsetzung solcher Trennstrategien wurde in einer Übersicht behandelt.^[3]

2.2.1. Perfluorierte Lösungsmittel als Reaktionsmedien

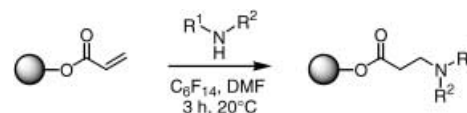
Wegen ihres niedrigen Lösungsvermögens finden perfluorierte Solventien nur eingeschränkt Verwendung als Reaktionsmedium. Andererseits bietet sich gerade wegen ihrer geringen Mischbarkeit mit organischen Verbindungen die Möglichkeit, Produkte durch einfaches Dekantieren abzutrennen. Ein perfluoriertes Solvens kann dazu verwendet werden, Reaktionsprodukte azeotrop zu entfernen und so das Gleichgewicht einer Reaktion zu verschieben. Zhu nutzte dieses Prinzip bei der Entwicklung einer modifizierten Dean-Stark-Apparatur für Veresterungen, Umesterungen sowie für die Bildung von Acetalen und Enaminen.^[74]

Eine weiterer interessanter Punkt ist die gute Löslichkeit von Gasen in perfluorierten Solventien.^[75] Stark sauerstoffangereicherte Lösungen wurden auf eine mögliche Anwendung als Blutersatzstoffe untersucht^[76–79] sowie als Reaktionsmedium für Oxidationen. Knochel und Klement beschrieben die glatt verlaufende Oxidation von Alkylzinkverbindungen zu Hydroperoxiden mit molekularem Sauerstoff in Perfluorhexanen. Bei der direkten Oxidation von metallorganischen Verbindungen in „normalen“ Solventien werden dagegen Gemische aus Hydroperoxiden und den entsprechenden Alkoholen erhalten.^[80] Auf ähnliche Weise wurden Trialkylborane zu Alkoholen oxidiert.^[81]

Ein fluoriges Zweiphasensystem wurde zur räumlichen Trennung von Katalysatoren in einer Reaktionskaskade aus einer Ringschlussmetathese (RCM) und einer Heck-Reaktion eingesetzt.^[82] Die RCM wurde bei Raumtemperatur mit dem Grubbs-Katalysator ausgeführt. Da sich dieser mit Palladiumacetat und Phosphanliganden nicht „verträgt“, wurde ein perfluormarkiertes Triphenylphosphan verwendet. Bei Raumtemperatur ist das Solvens-System zunächst zweiphasig, und die RCM verläuft in der organischen Phase, wobei der Palladiumkomplex in der fluorigen Phase verbleibt. Beim Erhitzen wird das Gemisch homogen, und der Palladiumkomplex kann die Heck-Reaktion katalysieren. Experimente mit fluoriertem Phosphan verliefen besser als mit nicht-markiertem, aber schlechter als mit festphasengebundenem Phosphan.

Die Verwendung fluoriger Lösungsmittel zur Beschleunigung von Reaktionen mit polystyrolgebundenen Substraten ist ein interessanter Ansatz in der organischen Festphasen-

synthese. Wegen der mangelnden Lösungskraft des fluorigen Solvens bleibt das Reagens in den Harzkügelchen eingeschlossen, sodass seine lokale Konzentration erhöht ist. Für einen erfolgreichen Reaktionsverlauf muss ein polares Cosolvens zugegeben werden, das vermutlich das Harz auflösen lässt (Schema 16).^[83]



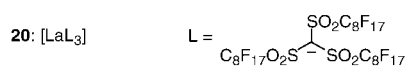
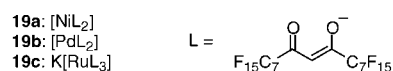
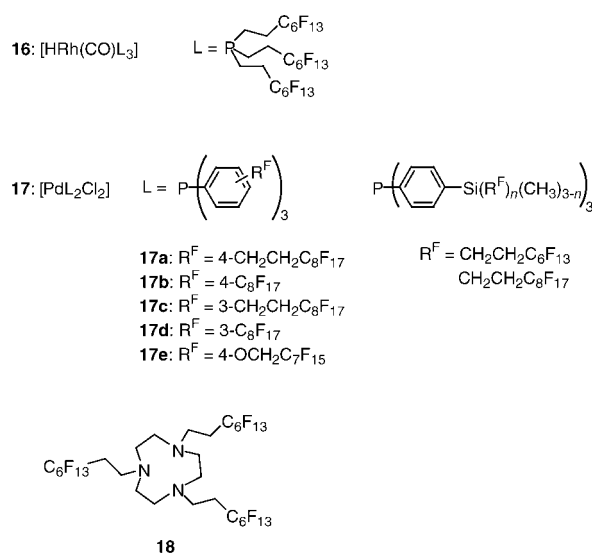
Schema 16. In einem perfluorierten Solvens kann ein Substrat in einem Harzkügelchen lokal angereichert werden.

2.2.2. Perfluormarkierte Katalysatoren

Die fluorige Zweiphasenkatalyse (FBC, „fluorous biphasic catalysis“) ist das Hauptanwendungsgebiet fluorbasierter Trennstrategien. Der Katalysator ist dabei mit einer fluorierten Markierungsgruppe („fluorous tag“) versehen und kann deshalb durch Extraktion mit einem fluorigen Lösungsmittel vom Produkt abgetrennt werden. Zu Beginn der Reaktion befindet sich der fluormarkierte Katalysator zusammen mit dem Substrat und den Reagentien in einem Zweiphasengemisch aus fluorigem und organischem Solvens. Der Katalyseprozess kann entweder heterogen verlaufen (wenn der Katalysator in der fluorigen Phase und die anderen Reaktanten in der organischen Phase gelöst sind) oder homogen (wenn die Temperatur ausreichend hoch ist, um vollständige Mischbarkeit herzustellen).^[84] Nach vollständigem Umsatz wird das Reaktionsgemisch zur Wiederherstellung des Zweiphasensystems abgekühlt. Im Idealfall verbleibt der Katalysator ausschließlich in der fluorigen Phase, während das Produkt vollständig in der organischen Phase gelöst ist. Nach Phasentrennung erhält man das Produkt frei von Katalysatorspuren, und die katalysatorhaltige fluorige Phase kann wiederverwendet werden.

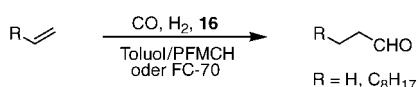
In der Hauptsache sind solche Katalysatorsysteme in der kombinatorischen Synthese und in industriellen Verfahren von Bedeutung. In der Parallelsynthese ermöglicht die FBC die Vereinfachung oder Automatisierung von Aufarbeitungs- und Reinigungsschritten durch Anwendung eines einfachen Extraktionsverfahrens. So lassen sich arbeits- und kostenintensive Reinigungsverfahren wie Chromatographie oder Destillation vermeiden, die die parallele Aufarbeitung behindern. Auch Substanzbibliotheken für das Hochdurchsatz-Screening können auf diese Weise hergestellt werden. Insbesondere für diese Anwendung ist es wichtig, dass die Produkte nicht mit Schwermetallen kontaminiert sind, die biologische Tests beeinträchtigen könnten. Bei industriellen Prozessen spielt außer der vereinfachten Produktreinigung die Möglichkeit der Katalysator-Wiedergewinnung eine wichtige Rolle, da teure Katalysatoren erheblich zu den Kosten eines Produkts beitragen. Die Entwicklung von neuen perfluormarkierten Katalysatoren (siehe z. B. die Strukturen **16–20**) ist daher ein bedeutendes Forschungsgebiet, und ihre Zahl wächst ständig.

Als eine der ersten fluorigen Zweiphasenkatalysen wurde die Hydroformylierung von terminalen Alkenen beschrie-

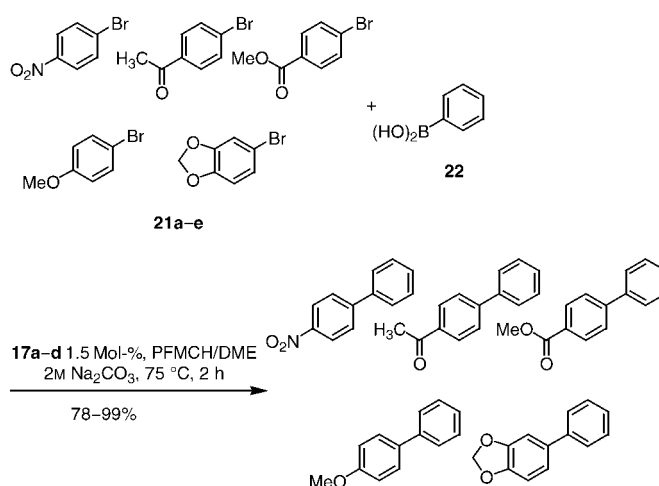


ben.^[60, 85] Ein Beispiel für eine detailliert untersuchte Reaktion ist die durch den Rhodiumkomplex **16** katalysierte Hydroformylierung von 1-Decen (Schema 17). Die katalysatorhaltige fluorige Phase konnte in neun aufeinander folgenden Ansätzen wiederverwendet werden. Bei einem Verlust von nur 1.18 ppm Rhodium pro Mol Undecanal wurde eine Gesamt-Turnover-Zahl von über 35 000 erreicht. Bei der kontinuierlichen Hydroformylierung von Ethen wurde das entstehende Propanal aus der hochsiedenden fluorigen Phase destilliert. Im Verlauf von 60 Tagen blieb die Katalysatoraktivität konstant. Ähnliche Rhodiumkatalysatoren wurden für Hydrierungen,^[86] Hydroborierungen^[87, 88] und Hydrosilylierungen von Olefinen^[89, 90] in fluorigen Zweiphasensystemen eingesetzt.

Mit Dendrimer-verkapselten Palladium-Nanopartikeln gelang die Hydrierung von Olefinen in fluoriger Phase.^[91] Ein Dimetall-Rhodiumkatalysator wurde für die Cyclopropanierung von Alkenen verwendet und durch fluorige Extraktion zurückgewonnen.^[92] Auch über Palladium-katalysierte C-C-Verknüpfungen in fluorigen Zweiphasensystemen wurde berichtet. Beschrieben sind eine Heck-Reaktion,^[93] die Benzannellierung konjugierter Enine,^[94] die allylische Substitution^[95, 96] sowie Negishi-,^[97] Stille-,^[98] Suzuki-^[99] und Sonogashira-Reaktionen.^[100] Für die jeweilige Suzuki-Kupplung der fünf Arylbromide **21** mit Phenylboronsäure **22** konnten die vier unterschiedlichen Palladiumkomplexe **17a–d** erfolgreich eingesetzt werden (Schema 18).^[99] Die katalysatorhaltige



Schema 17. Hydroformylierung mit einem in situ erzeugten fluorierten Rhodiumkatalysator.



Schema 18. Suzuki-Kupplung in PFMCH/DME.

fluorige Phase wurde nach Extraktion mit DME und Wasser fünfmal ohne Aktivitätsverlust wiederverwendet. Die Ausbeuten an Biaryl waren hoch und unabhängig vom jeweiligen Katalysator.

Dank der guten Löslichkeit von Sauerstoff in perfluorierten Lösungsmitteln eignen sich fluorige Zweiphasensysteme ausgezeichnet für Oxidationsreaktionen. Mit einem Katalysatorsystem aus CuBr, perfluormarkiertem Bipyridyl und TEMPO (2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-*N*-oxid) gelang die Oxidation von Alkoholen zu Aldehyden oder Ketonen mit molekularem Sauerstoff. Die Ausbeuten waren bei Verwendung von Benzylalkoholen hoch, und in einem Fall wurde der Katalysator achtmal ohne größeren Ausbeuteverlust wiederverwendet.^[101] Eine Reihe von Alkoholen wurde mit Palladium(II)-acetat und perfluormarkierten Pyridinliganden zu Aldehyden oder Ketonen oxidiert.^[102] Wenngleich nur ein geringes Auswaschen von Palladium festgestellt wurde, musste zur Aufrechterhaltung der katalytischen Aktivität bei wiederholten Anwendungen jeweils eine kleine Menge des Liganden zugegeben werden.^[103]

Eine Reihe von fluorierten β -Diketonatokomplexen **19** wurde beschrieben.^[104] Der Nickelkomplex **19a** wurde bei der Luftoxidation von Aldehyden zu Carbonsäuren^[37] sowie in Kombination mit *i*PrCHO und Sauerstoff zur Oxidation von Sulfiden zu Sulfoxiden oder Sulfonen genutzt.^[37] Analoge Oxidationen gelangen mit Cobaltkomplexen mit perfluormarkierten Porphyrin- oder Phthalocyaninliganden, allerdings konnten die Katalysatoren nicht wiedergewonnen werden.^[105] Der Palladiumkomplex **19b** wurde bei der Oxidation von endständigen Olefinen zu Methylketonen mit *tert*-Butylhydroperoxid (TBHP) eingesetzt.^[106] Die Oxidation von Cyclohexen zu Cyclohexenol und Cyclohexanon mit Sauerstoff und substöchiometrischen Mengen TBHP gelang mit einem Mangankomplex des Liganden **18**.^[107, 108]

Mit dem Rutheniumkomplex **19c** und *i*PrCHO/Sauerstoff im Überschuss gelang die selektive Epoxidierung von internen C=C-Gruppen in Gegenwart endständiger Doppelbindungen.^[37] Auch perfluormarkierte Cobalt-Porphyrin-Komplexe katalysieren die Epoxidierung von Olefinen.^[109] Asymmetrische Epoxidierungen gelangen mit perfluormarkierten Mangan-Salen-Komplexen.^[110–112] Ein fluoriertes Arylselenid-

Katalysator für die Epoxidierung von Olefinen mit Wasserstoffperoxid konnte ohne Aktivitätsverlust zehnmal wiederverwendet werden.^[113]

Friedel-Crafts-Acylierungen und andere Lewis-Säure-vermittelte Reaktionen gelingen mit dem fluorierten Lanthanoidmethid **20**. Es werden hohe Ausbeuten erzielt, und die Lewis-Säure kann quantitativ zurückgewonnen und mehrmals wiederverwendet werden.^[114, 115] Fluorierte Zinnoxide katalysieren Umesterungen^[116] und die Monotosylierung von 1,2-Diolen.^[117] Die enantioselektive Addition von Diethylzink an Aldehyde gelingt mit einer Reihe von fluormarkierten Katalysatoren.^[118–121]

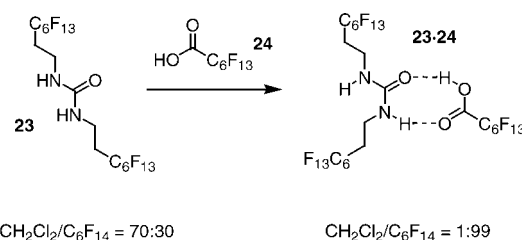
Gladysz et al. verwendeten das fluorierte Phosphan $\text{P}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_8\text{F}_{17})_3$ als Katalysator für die Addition von Alkoholen an die Dreifachbindung von Methylpropiolat.^[122] Während der Reaktion bei 65 °C bleibt das Phosphan in Octan gelöst, anschließend wird der Katalysator bei –30 °C ausgefällt und die Lösung dekantiert. Ein perfluoriertes Solvens wird bei diesem Prozess nicht benötigt.

2.2.3. Perfluormarkierte Reagentien

Bei kombinatorischen Synthesen von Produktbibliotheken für das Hochdurchsatz-Screening ist man auf einfache Isolierungsmethoden und Reinigungsverfahren angewiesen.^[123] Bei einer automatisierten Parallelsynthese muss der Prozess darüber hinaus für jede einzelne Verbindung in einer Bibliothek der gleiche sein. Perfluormarkierte Reagentien können, ähnlich wie in Abschnitt 2.2.2 für Katalysatoren beschrieben, zur Abtrennung von Nebenprodukten und nichtumgesetzten Reagentien vom Produkt genutzt werden. Im Prinzip wird dabei entweder mit einem fluorigen Solvens extrahiert oder über FRPSG filtriert. Die so erhaltenen Lösungen enthalten im Idealfall ausschließlich organische Verbindungen, während das perfluorierte Reagens in der fluorigen Phase immobilisiert ist. Dieses Vorgehen ermöglicht den Einsatz von großen Reagensüberschüssen zum Erreichen vollständiger Umsätze.^[124] Der Ansatz ist insbesondere dann attraktiv, wenn Reagentien oder Nebenprodukte toxisch, teuer oder schwer entfernbar sind. Zwar existieren gewisse Parallelen zum Einsatz von festphasengebundenen Reagentien, da fluoridierte Reagentien aber löslichen Einzelmoleküle sind, ähnelt ihr Verhalten eher dem konventioneller löslicher Verbindungen, und unter bestimmten Voraussetzungen kann die Reaktion homogen verlaufen.

Der Einsatz von Trialkylzinn- und Selenreagentien in der Synthese war wegen ihrer Toxizität bislang stark eingeschränkt. Fluorierte Zinnreagentien wurden für radikalische Enthalogenierungen,^[125] für die Allylierung von Aldehyden^[126, 127] und bei der Stille-Kupplung verwendet.^[128] Fluoriertes Zinnazid wurde für die Synthese von Tetrazolen genutzt.^[124] Auch die Anwendung von perfluormarkierten Arylselenreagentien bei der Umsetzung von Carbonylverbindungen zu den α,β -ungesättigten Derivaten und bei der Reduktion von Dimesylaten zu Alkenen ist beschrieben.^[129, 130]

Der Verteilungskoeffizient für Lösungen von Bis(perfluoralkyl)harnstoffen, z. B. **23**, in Perfluorhexan/ CH_2Cl_2 kann durch Zusatz von Perfluoralkansäuren, z. B. **24**, drastisch beeinflusst werden (Schema 19). Man nimmt an, dass durch

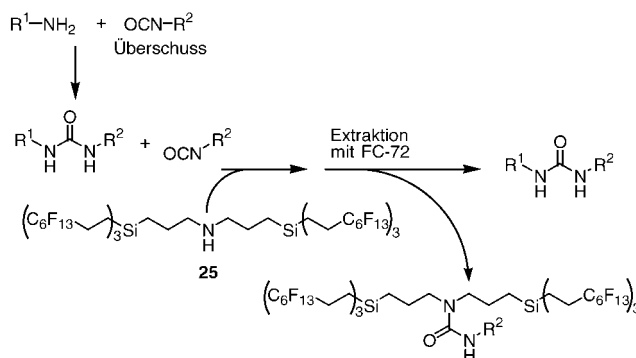


Schema 19. Die Verteilung von **23** in CH_2Cl_2 /Perfluorhexan kehrt sich bei Zugabe von **24** um.

Bildung von Wasserstoffbrücken der Komplex **23**·**24** entsteht, der schwächer polar ist als die Einzelkomponenten. In einer praktischen Anwendung dieses Ansatzes wird **23** zum entsprechenden Carbodiimid dehydratisiert, das als Kondensationsreagens für Peptid- und Esterbildungen eingesetzt werden kann. Der als Nebenprodukt anfallende Harnstoff wird durch Extraktion mit Perfluorheptansäure in Perfluorhexan abgetrennt. Dialkylharnstoffe aus analogen Reaktionen mit nichtfluorierten Carbodiimiden gelten dagegen als schwierig abzutrennen. Ein Vorteil dieser Strategie ist, dass das Reagens überwiegend in der organischen CH_2Cl_2 -Phase gelöst ist, sodass hohe Reaktionsgeschwindigkeiten erzielt werden. Erst bei Zusatz der Perfluoralkansäure als Abfangreagens wird die Verteilung invertiert.^[131]

Die Verwendung von perfluormarkierten Triphenylphosphanen in Wittig-Olefinierungen geht auf einen Vorschlag von Horváth und Rábai zurück.^[60] Die praktische Umsetzung dieser Idee wurde kürzlich anhand der Synthese von substituierten Zimtsäureethylestern und Zimtsäurenitrilen beschrieben.^[132] Die verwandte Aza-Wittig-Reaktion zur Synthese von 3*H*-Chinazolin-4-onen unter Verwendung von perfluormarkierten Triphenylphosphanen, festphasengebundenem Phosphan oder Triphenylphosphan wurde kürzlich in einer vergleichenden Studie untersucht.^[133]

Die Swern-Oxidation mit einem Sulfoxid mit kurzer Fluorkette wurde beschrieben.^[134] Das Reagens ist löslich in CH_2Cl_2 und wird vom Rohprodukt durch kontinuierliche Extraktion mit FC-72 abgetrennt. Für die enantioselektive Protonierung eines Samariumenolats wurde ein perfluormarkiertes binol-Derivat als chirale Protonenquelle verwendet,^[135] das zurückgewonnen und mehrfach eingesetzt werden kann. Das Amin **25** wurde als Abfangreagens für nichtumge-



Schema 20. Verwendung von **25** als Isocyanat-Abfangreagens bei der Harnstoffsynthese.

setztes Isocyanat in der automatisierten Synthese einer Harnstoff-Bibliothek eingesetzt (Schema 20). Das Produkt wird nach Entfernen des fluorierten Harnstoffs durch Extraktion mit FC-72 in hoher Reinheit erhalten.^[136] In fluorigen Solventien lösliche Polymere extrahieren Eisenionen effizient aus organischen Lösungsmitteln. Analoge wasserlösliche Polymere wurden zur Entfernung von Spuren von Metallionen aus wässrigen Lösungen eingesetzt.^[137]

2.2.4. Perfluormarkierte Produkte

Bringt man Fluormarkierungen am Substrat an, so erhält man Produkte, die in fluorigen Solventien gut löslich sind und damit einfach isoliert werden können. Besonders attraktiv ist der Ansatz für die Parallelsynthese von Verbindungsbibliotheken. Nach Extraktion liegt ausschließlich das markierte Produkt in der fluorigen Phase vor, während alle anderen organischen Verbindungen in der organischen Phase verbleiben. Als Alternative zur Flüssig-flüssig-Extraktion kann das Reaktionsgemisch an FRPSG adsorbiert werden (Abbildung 3). Die organischen Verbindungen werden dabei zunächst mit einem polaren organischen Solvens (Methanol/Wasser, Acetonitril/Wasser) eluiert, anschließend eluiert man mit fluorophileren Solventien (Diethylether, Perfluoralkanen) das fluormarkierte Produkt.^[73] Diese Strategie weist deutliche Vorteile gegenüber der konzeptionell ähnlichen Festphasensynthese auf: 1) Die fluormarkierten Verbindungen können NMR-spektroskopisch charakterisiert werden; 2) der Reaktionsverlauf lässt sich mit Dünnschichtchromatographie oder HPLC verfolgen; 3) die Reaktionsgeschwindigkeiten sind in homogener Lösung höher als in heterogenen Systemen.^[3, 124]

Während Katalysatoren oder Reagentien irreversibel markiert werden müssen, kann man an Substraten reversible Fluormarkierungen (meist fluorierte Schutzgruppen) anbringen. Eine perfluormarkierte Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppe wurde in der mehrstufigen Synthese von Chinazolidinonen eingesetzt (Schema 21). Die jeweiligen Zwischenprodukte werden durch Flüssig-flüssig-Extraktion mit FC-72 isoliert, abschließend spaltet man das Chinazolidinon **26** durch intramolekulare Cyclisierung von der Fluormarkierung ab. Da nur das gewünschte Produkt cyclisiert, behalten alle nichtumgesetzten Moleküle ihre Markierungsgruppe und können daher durch Extraktion vom Produkt abgetrennt werden.^[138] Theil et al. beschrieben die Verwendung von fluorierten Schutzgruppen zur kinetischen Racematspaltung von 1-Phenylethanol. Dabei wird Lipase als Katalysator für die enantioselektive Veresterung des racemischen Alkohols mit einer Polyfluoralkansäure genutzt und der enantiomerenangereicher-

te Alkohol durch Extraktion mit FC-72 vom Ester abgetrennt.^[139] Auch der Einsatz von Polyfluoralkylsilyl-Schutzgruppen in der Cycloaddition von Nitriloxiden an Allylsilylether, in Ugi- und Biginelli-Mehrkomponentenreaktionen und zur Reinigung von Grignard-Produkten wurde beschrieben.^[124, 140]

Die Flüssig-flüssig-Extraktion wird in jüngster Zeit zunehmend von der Festphasenextraktion mit FRPSG verdrängt.^[73] Curran et al. beschrieben die Kupplung von fluorierten Boc-geschützten Aminosäuren mit unterschiedlichen Aminen. Die Rohgemische werden dabei zunächst an FRPSG adsorbiert. Die organischen Reagentien und Nebenprodukte eluiert man mit Methanol/Wasser und die fluormarkierten Amide anschließend mit Methanol/Diethylether. Alternativ dazu kann auch präparative HPLC mit einer fluorigen Umkehrphasen-Säule angewendet werden.^[141] Dabei wird ein Gemisch aus Edukten eingesetzt, die mit Perfluoralkylketten unterschiedlicher Länge eindeutig markiert sind. Nach der Umsetzung trennt man die einzelnen Produkte durch HPLC an einer fluorigen Umkehrphasen-Säule, wobei die Einzelkomponenten mit ansteigender Länge der Fluormarkierung langsamer eluiert werden (allerdings beeinflussen auch andere Struktur-faktoren die Reihenfolge der Elution). Die generelle Anwendbarkeit des Prinzips wurde anhand der Synthese von Mappicin-Analoga und der Addition von Thiolaten an Acrylate demonstriert.^[142, 143]

FRPSG wurde für die Reinigung von Perfluoralkylallylverbindungen genutzt, die durch radikalische Addition von

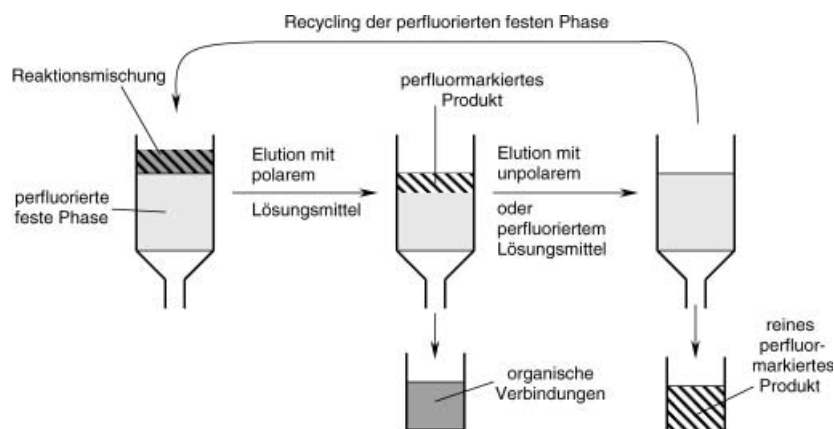
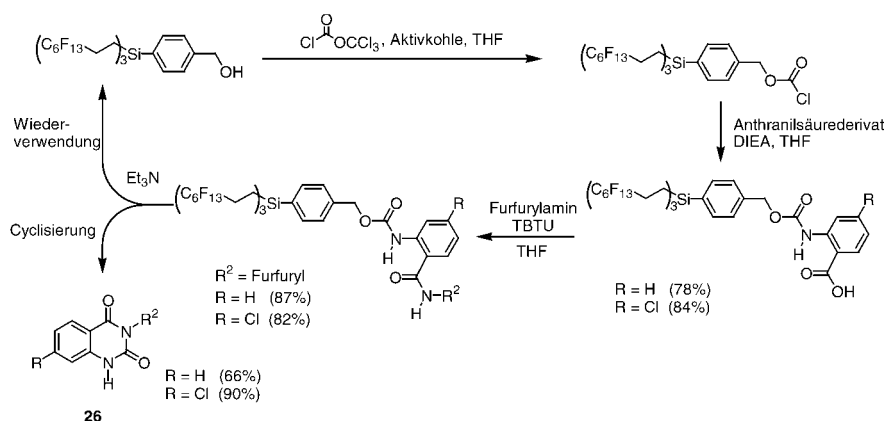


Abbildung 3. Abtrennung perfluormarkierter Verbindungen von organischen Verbindungen durch Festphasenextraktion.



Schema 21. Einsatz einer fluorierten Schutzgruppe bei der Synthese von Chinazolidinonen.

Perfluoralkyliodiden an Allyltrialkylzinn zugänglich sind.^[144] Über eine ähnliche Synthese von Perfluoralkylethenen wurde zuvor bereits berichtet.^[145]

2.3. Überkritische Flüssigkeiten

Obwohl der überkritische Zustand bereits 1822 beschrieben wurde,^[146] erkannte man erst in den 1970er Jahren infolge der bahnbrechenden Arbeiten von Zosel^[147] das Potenzial überkritischer Flüssigkeiten (SCFs) als Lösungsmittel. Heute verwendet man SCFs in industriellem Maßstab für die Extraktion von Hopfen, Gewürzen, Aroma- und Riechstoffen sowie für die Entkoffeinierung von Kaffee.^[148, 149] In den vergangenen Jahren erlangten SCFs zusehends Bedeutung als umweltfreundliche und nichttoxische Medien für chemische Reaktionen.^[150–157] Was SCFs darüber hinaus für einen Einsatz in der Synthese besonders interessant macht, sind einige außergewöhnliche Eigenschaften wie hohe Diffusionsgeschwindigkeiten, erhöhter Wärmeaustausch, Kompressibilität und das Fehlen von Gas-Flüssigkeit-Phasengrenzen. Die Solvenseigenschaften lassen sich durch Druck und Cosolventien leicht abstimmen, sodass das Phasenverhalten sowie die Geschwindigkeit und Selektivität katalytischer Reaktionen sehr genau beeinflusst werden kann. Die Produktabtrennung ist recht einfach, und man erhält nahezu lösungsmittelfreie Produkte. Bei Reinigungsprozessen wie Chromatographie, Kristallisation oder Fällungen führt der Einsatz von SCFs sowohl im Labor- als auch im Industriemaßstab zu einer deutlichen Reduzierung organischer Lösungsmittelabfälle. Allerdings sind einer Parallelisierung und Automatisierung wegen der notwendigen Hochdruckausrüstung und aus Sicherheitsbedenken zurzeit enge Grenzen gesetzt.

2.3.1. Das Konzept überkritischer Flüssigkeiten

Der kritische Punkt kennzeichnet den höchsten Druck p_C und die höchste Temperatur T_C , bei denen Dampf- und flüssige Phase einer Verbindung im Gleichgewicht stehen. Oberhalb von p_C und T_C verschwindet der Unterschied zwischen Gas und Flüssigkeit. Die physikalischen Eigenschaften einer solchen überkritischen Flüssigkeit liegen zwischen denen eines Gases und einer Flüssigkeit. Die kritischen Daten einiger SCFs sind in Abbildung 4 zusammengestellt.^[158]

Die Eigenschaften von SCFs wie Polarität, Größe der Dielektrizitätskonstanten, Viskosität, Lösungseigenschaften usw. kön-

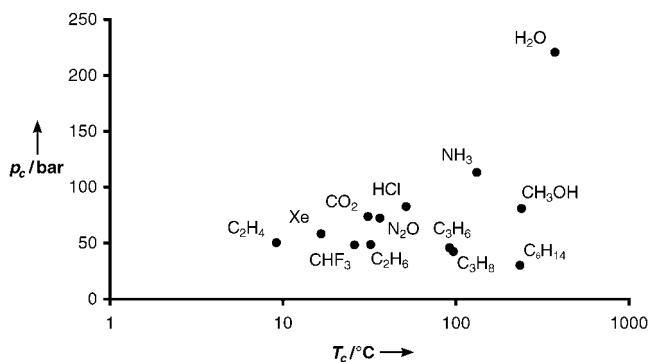


Abbildung 4. Kritische Daten ausgewählter SCFs.

nen bei Änderung von Druck und Temperatur drastisch variieren.^[159] Die Dielektrizitätskonstante eines Solvens beeinflusst chemische Reaktionen, wenn Reaktanten und Übergangszustände eine unterschiedliche Polarität aufweisen. Die Viskosität beeinflusst diffusionskontrollierte Reaktionen und Umsetzungen, bei denen Käfigeffekte eine Rolle spielen. Auf diese Weise lassen sich Reaktionsgeschwindigkeiten und Selektivitäten durch Anpassung von Druck und Temperatur kontrollieren. Des Weiteren können Gleichgewichtsreaktionen durch Ausfällen einer Produktverbindung bis zum vollständigen Umsatz verschoben werden, auch die Aufarbeitung durch selektive Fällung wird angewendet. Eine weitere wichtige Eigenschaft ist die vollständige Mischbarkeit von SCFs mit Gasen. Dies macht sie zu idealen Medien für Reaktionen wie Hydrierungen, Hydroformylierungen oder Oxidationen mit O_2 , bei denen die Löslichkeit des gasförmigen Reagens bei „normaler“ Reaktionsführung die Geschwindigkeit begrenzt.

Unter den SCFs in Abbildung 4 sind $scCO_2$ und scH_2O am weitesten verbreitet. Überkritisches Wasser bildet kaum Wasserstoffbrücken, und die Dielektrizitätskonstante ϵ_r von scH_2O ist gegenüber flüssigem Wasser von 80 auf 5 reduziert.^[160] Daher ist scH_2O oberhalb von 200 bis 350 °C ein attraktiver Ersatz für organische Lösungsmittel. In diesem Temperaturbereich lösen sich die meisten organischen Verbindungen bereitwillig in scH_2O . Allerdings ist die Anwendung von scH_2O auf thermisch inerte Reaktanten und Produkte sowie wegen seiner Korrosivität eingeschränkt.

Kohlendioxid wird schon bei $T_C = 31.1^\circ C$ und $p_C = 73.8$ bar überkritisch und lässt sich damit unter milden Bedingungen als SCF einsetzen. Es wird als Nebenprodukt bei Fermentations- und Verbrennungsprozessen erhalten, ist ungiftig, unbrennbar, aprotisch und unter vielen Reaktionsbedingungen chemisch inert.^[161] Trotz seiner Stabilität gelang die Funktionalisierung von $scCO_2$ als C_1 -Baustein.^[162, 163] In dem unpolaren Medium $scCO_2$ lösen sich unpolare Verbindungen am besten, wobei die Löslichkeit polarer Substanzen durch polare Cosolventien oder Mikroemulsionen erheblich verbessert werden kann.^[164] Eine besonders hohe Löslichkeit in $scCO_2$ weisen organische Fluorverbindungen auf. Zahlreiche Arbeiten sind bekannt, die die Verbesserung der Löslichkeit von Substraten, Reagentien oder Katalysatoren durch Anbringen von Perfluormarkierungen behandeln.^[157, 165, 166] Es überrascht nicht, dass $scCO_2$ und perfluorierte Lösungsmittel, beides sehr unpolare Medien, weitgehend in gleichen Bereichen Anwendung finden. Tatsächlich wurde eine Reihe von perfluormarkierten Reagentien, Liganden und Katalysatoren (siehe Abschnitt 2.2) auch in Anwendungen mit $scCO_2$ erfolgreich eingesetzt. Eine weitere Synthesestrategie auf SCF-Basis beruht auf der Anwendung von Zweiphasensystemen zur SCF-Transferkatalyse^[167] oder Katalysatorimmobilisierung.^[56] Besonders attraktiv ist die Kombination von $scCO_2$ und ionischen Flüssigkeiten (siehe Abschnitt 2.1.3.6).

Die Produktisolierung ist bei Reaktionen in SCF denkbar einfach, da die meisten SCFs, einschließlich $scCO_2$, durch Druckminderung entfernt werden können. Dies ist besonders nützlich bei Synthesen von thermisch instabilen Verbindungen oder von Pharmazeutika, die frei von Lösungsmittelrückständen sein müssen. Analog lassen sich durch Kristallisation aus überkritischer Lösung (CSS) solvensmolekülfreie Kristal-

le hoher Qualität für die Röntgenstrukturanalyse gewinnen.^[168] Im Unterschied zur konventionellen Kristallisation steht mit dem Parameter Druck neben der Temperatur eine weitere Stellschraube zur Regulierung von Keimbildung und Kristallwachstum zur Verfügung.

Es gibt noch raffiniertere Trennverfahren, die von dem abstimmbaren Lösungsvermögen der SCFs profitieren. Insbesondere die Kombination von Katalyse und Extraktion mit einer überkritischen Lösung (CESS) ist eine vielversprechende Methode zur Rückgewinnung homogener Katalysatoren.^[169–171] Nach Entfernen des Reaktionsmediums wird das Produkt aus dem Rückstand mit einer SCF extrahiert, deren Dichte so angepasst ist, dass sie selektiv das Produkt löst. So verbleibt der Katalysator im Reaktor und kann wiederverwendet werden. Überkritisches CO₂ und ein perfluoriertes Solvens wurden in einer ähnlichen Strategie nacheinander eingesetzt.^[172] Schließlich sollen die schnelle Expansion überkritischer Lösungen (RESS)^[173] und die überkritische Anti-Solvens-Fällung (SASP)^[174, 175] erwähnt sein. Beide sind von Bedeutung in der pharmazeutischen Formulierung, da sie eine wirkungsvolle Verkleinerung der Teilchengröße und eine enge Teilchengrößenverteilung ermöglichen.

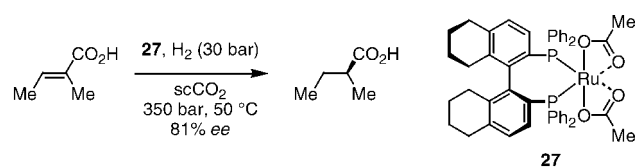
2.3.2. Synthesen in überkritischem Kohlendioxid

In der organischen Synthesechemie fanden SCFs als Reaktionsmedien bislang wenig Beachtung. Bemerkenswerterweise aber wird eine Anzahl von industriellen Großsynthesen unter überkritischen Bedingungen ausgeführt, darunter als wohl bedeutendste die Haber-Bosch-Ammoniaksynthese, die Fischer-Tropsch-Reaktion und die Synthesen von Polyethylen, Polymethacrylat und Polystyrol.^[176]

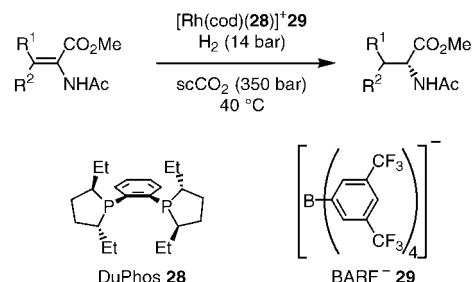
2.3.2.1. Hydrierungen

Bei Hydrierungen ist oft der Transport des Wasserstoffs an den Reaktionsort der geschwindigkeitsbestimmende Schritt. Während Wasserstoff in den meisten organischen Lösungsmitteln nur sehr begrenzt löslich ist, lässt er sich mit SCFs vollständig mischen, eine Eigenschaft, die SCFs zu idealen Medien für solche Reaktionen macht. Eine breite Palette von Substraten wurde beschrieben, die sowohl homogen als auch heterogen hydriert werden können.^[177–179] Baiker et al. berichteten über eine heterogene asymmetrische Hydrierung in sc-Ethan, die zwar zu keiner höheren Enantioselektivität als bei der analogen Reaktion in Toluol, wohl aber zu einer Beschleunigung führte.^[180, 181] Der gleiche Effekt wurde auch von Poliakov et al. beschrieben.^[178, 179]

Für homogen katalysierte asymmetrische Hydrierungen in scCO₂ verwendeten Noyori et al. den Rutheniumkomplex **27**, der einen zur Verbesserung der Löslichkeit teilhydrierten binap-Liganden enthält. Der Enantiomerenüberschuss ähnelte dem Wert, der in organischen Lösungsmitteln erhalten wird (Schema 22).^[182] Tumas et al. nutzten den zweizähligen DuPhos-Liganden **28** und das CO₂-phile Gegenion BARF[−] **29** für die asymmetrische Hydrierung in scCO₂ (Schema 23).^[183] Es wurden ähnliche asymmetrische Induktionen festgestellt wie in Methanol oder Hexan. Der perfluormarkierte kationische Iridium(III)-Komplex **30** wurde als Katalysator für die enantio-selektive Hydrierung prochiraler Imine in scCO₂ unter-

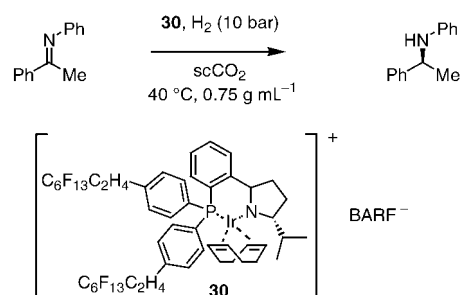


Schema 22. Asymmetrische Hydrierung mit einem modifizierten Ru-binap-Komplex.

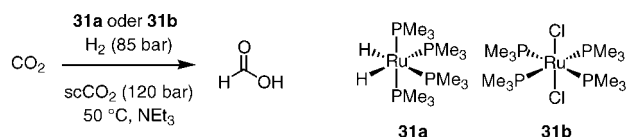


Schema 23. Asymmetrische Hydrierung mit einem modifizierten Rh-DuPhos-Komplex.

sucht.^[170] Die höchsten Selektivitäten erhielt man mit BARF[−] als Gegenion (Schema 24). Ebenfalls Noyori et al. berichteten über die Hydrierung von scCO₂ zu Ameisensäure und weiter zu Methylformiat oder Dimethylformamid mit den löslichen Rhodium(III)-Komplexen **31a** und **31b** (Schema 25).^[162, 163]



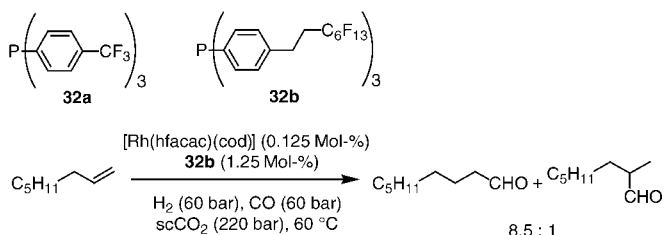
Schema 24. Asymmetrische Hydrierung prochiraler Imine.



Schema 25. Hydrierung von CO₂.

2.3.2.2. Hydroformylierungen

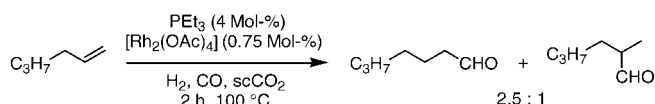
Bereits 1991 wurde über die Hydroformylierung von Propen in scCO₂ berichtet.^[184, 185] Mit den fluorierten Phosphanliganden **32a** und **32b** erhielten Erkey und Palo sowie Leitner et al. scCO₂-lösliche Rhodium(I)-Katalysatoren für Hydroformylierungen. Die Ergebnisse ähnelten denen mit konventionellen Systemen (Schema 26).^[186–188] Ähnliche Resultate wur-



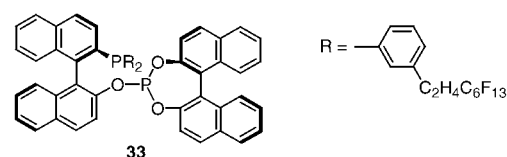
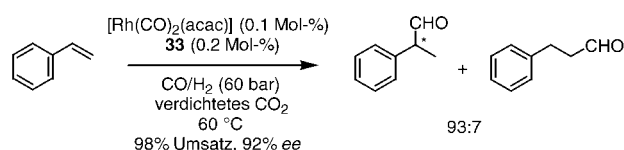
Schema 26. Hydroformylierungen mit **32a** und **32b**.

den mit käuflichen Trialkylphosphanen erhalten, die in scCO_2 ebenfalls gut löslich sind (Schema 27).^[189]

Leitner et al. sowie Lin und Akgerman befassten sich mit der asymmetrischen katalytischen Hydroformylierung mit dem perfluormarkierten (*R,S*)-binaphos-Liganden **33** und $[\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{acac})]$ in verdichtetem CO_2 .^[169, 190, 191] Die Produkte wurden mithilfe von CESS isoliert. Dabei wird durch Druckminderung ein Gas-Flüssigkeit-Zweiphasensystem erzeugt und anschließend mit verdichtetem CO_2 extrahiert, wobei der aktive Katalysator zur Weiterverwendung zurückbleibt (Schema 28).



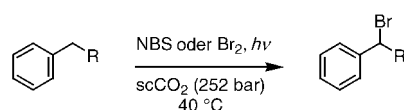
Schema 27. Verwendung von Trialkylphosphanen in Hydroformylierungen.



Schema 28. Asymmetrische Hydroformylierung mit dem fluorierten binaphos-Liganden **33**.

2.3.2.3. Halogenierungen

Tanko und Blackert untersuchten lichtinduzierte Bromierungen in scCO_2 als eine „grüne“ Alternative zur Verwendung von halogenierten Lösungsmitteln.^[161] Die erhaltenen Selektivitäten waren nahezu identisch mit denen in chlorierten Lösungsmitteln. Bei Verwendung von molekularem Brom als Bromierungsreagens entstehen durch die konkurrierende elektrophile aromatische Substitution bisweilen kleine Mengen Nebenprodukt. In Ziegler-Bromierungen mit NBS trat dieses Problem nicht auf (Schema 29).



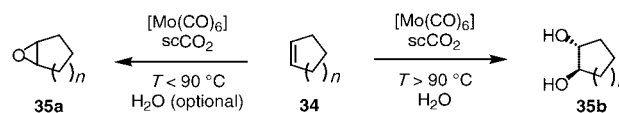
Schema 29. Bromierungen in scCO_2 .

2.3.2.4. Oxidationen^[192]

Wegen ihrer Resistenz gegen Oxidationsmittel sind scH_2O und scCO_2 als Medium für Oxidationsreaktionen hervorragend geeignet. Sie gewährleisten Prozesssicherheit und das Ausbleiben von Nebenprodukten aufgrund von Solvensoxidation. Überkritisches Wasser fand seine wichtigste Anwendung im Supercritical-Water-Oxidation-Prozess (SCWO) zur vollständigen Luftoxidation toxischer Abfälle.^[193–196] Oxidative Synthesen werden meist in scCO_2 ausgeführt. Man profitiert dabei von den erhöhten Explosionsgrenzen, die höhere

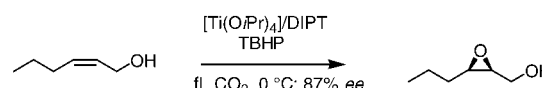
Oxidans/Substrat-Verhältnisse zulassen. Selbst hochexotherme Oxidationen können wirksam unter Kontrolle gehalten werden, da scCO_2 eine höhere Wärmeleitfähigkeit aufweist als Gasgemische.

Eine Reihe von metallkatalysierten Oxidationen mit TBHP in scCO_2 wurde beschrieben. Beispielsweise können Cycloolefine **34** selektiv mit $[\text{Mo}(\text{CO})_6]$ als Katalysator zu Epoxiden **35a** oder *trans*-1,2-Diolen **35b** oxidiert werden (Schema 30).^[197, 198] In einer ähnlichen Reaktion werden Allyl-



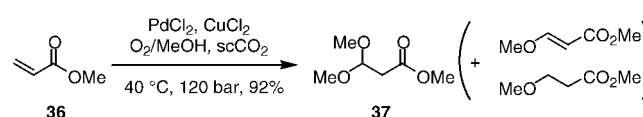
Schema 30. Oxidation von cyclischen Olefinen in scCO_2 .

und Homoallylalkohole in flüssigem CO_2 mit $[\text{VO}(\text{O}i\text{Pr})_3]$ als Katalysator epoxidiert.^[198] Die Epoxidierung kann auch asymmetrisch nach der Sharpless-Methode ausgeführt werden (Schema 31).^[198]



Schema 31. Asymmetrische Sharpless-Epoxidierung in scCO_2 .

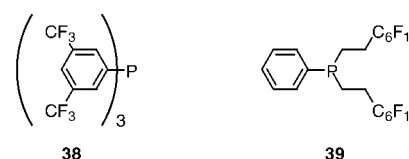
Molekularer Sauerstoff ist zweifellos das attraktivste Oxidationsmittel für selektive katalytische Oxidationen. Besonders vorteilhaft ist seine Anwendung in SCFs, die mit Sauerstoff vollständig mischbar sind und die Einstellung genauer Sauerstoffkonzentrationen ermöglichen.^[199] So führt die Oxidation von substituierten Phenolen durch Schiff-Base-Komplexe in scCO_2 hochselektiv zu den entsprechenden Chinonen. Das hierfür benötigte O_2 /Substrat-Verhältnis von mindestens 200 lässt sich nur in SCFs erzielen.^[200] Ein weiteres Beispiel ist die Pd^{II} -katalysierte Oxidation eines Acrylesters **36** zum Dimethylacetal **37** (Schema 32).^[201]



Schema 32. Pd-katalysierte Oxidation des Acrylesters **36** mit molekularem Sauerstoff.

2.3.2.5. C-C-Kupplungen

Holmes und Carrol setzten gut lösliche Pd-Komplexe mit dem perfluormarkierten Liganden **38** in Heck-, Suzuki- und Sonogashira-Reaktionen in scCO_2 ein.^[202] Der Ligand **39** wurde für Heck- und Stille-Kupplungen in scCO_2 verwendet.^[203] Auch die beiden Palladiumkomplexe **17a** und **17d** katalysieren Stille-Kupplungen.^[172] Zur Produktreinigung und Katalysatorwiedergewinnung wurde der Rückstand mit FC-

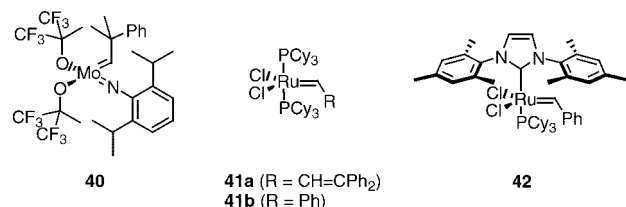


72 extrahiert und CO₂ abgeblasen. In beiden Schritten wird die Löslichkeitspräferenz zwischen scCO₂ und dem fluorierten Solvens durch die Perfluormarkierung vermittelt.

Überraschenderweise katalysiert [Pd(PPh₃)₂]Cl₂, das in scCO₂ nicht löslich sein sollte, Stille-Kupplungen. Vor kurzem wurde berichtet, dass auch Palladiumacetat in Verbindung mit dem nichtfluorierten Liganden Tris(*tert*-butyl)phosphan bei Heck- und Suzuki-Reaktionen in scCO₂ gute Ausbeuten liefert.^[204]

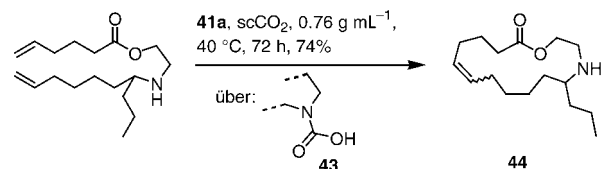
2.3.2.6. Olefin-Metathese

Fürstner und Leitner et al. untersuchten die Ringschluss-metathese in verdichtetem CO₂. Der Ringschluss eines 16-gliedrigen Ringes gelang bei hohen Drücken mit über 90% Ausbeute, während bei niedrigeren Drücken hauptsächlich Oligomere erhalten wurden.^[205, 206] Die Ergebnisse wurden mit dem Ziegler-Ruggli-Prinzip erklärt, dem zufolge höhere Drücke einer höheren CO₂-Dichte und damit einer höheren Verdünnung entsprechen. Als Katalysatoren oder Katalysatorvorstufen wurden die Komplexe **40**–**42** eingesetzt.^[205, 206] Im Unterschied zu dem in scCO₂ vollständig löslichen **40** sind die Carbene **41** und **42** augenscheinlich nicht löslich und damit



als heterogene Katalysatoren aufzufassen. Dies ermöglicht die Produktisolierung durch selektive Extraktion aus überkritischer Flüssigkeit (SFE; „selective supercritical fluid extraction“). Im Prinzip wird dabei das organische Material mit Fallen direkt aus dem Gasstrom aufgefangen; der Katalysator bleibt zurück.^[147]

Die reversible Bildung einer Carbaminsäure aus einem sekundären Amin in scCO₂ wurde als Schutzstrategie bei der Metathese-vermittelten Synthese des Naturstoffs Epilachnen **44** angewendet (Schema 33).^[205] Sekundäre und primäre Amine deaktivieren den Komplex **41a** und müssen daher geschützt werden. Die Aminfunktion wird hierzu in scCO₂ reversibel zur Carbaminsäure **43** umgesetzt, die in guten Ausbeuten zum gewünschten Aza-Makrocyclus **44** führt.^[205]



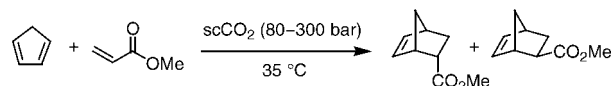
Schema 33. Schutzgruppenstrategie zur Synthese von Epilachnen **44**.

2.3.2.7. Diels-Alder-Reaktionen

Es wurde beobachtet, dass die Cycloaddition von Maleinsäureanhydrid und Isopren in der Nähe des kritischen Drucks

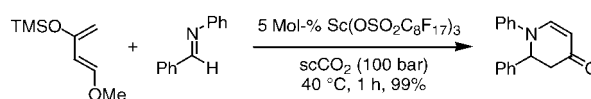
beschleunigt verläuft.^[207–209] Kim und Johnston wiesen darüber hinaus eine schwache Druckabhängigkeit des *exolendo*-Verhältnisses bei Diels-Alder-Reaktionen in SCFs nach (Schema 34).^[210] Wie festgestellt wurde, haben die Übergangszustände, die zu den beiden Produkten führen, unterschiedliche Dipolmomente. Ihre Wechselwirkungen mit dem unpolaren scCO₂ sind druck- und dichteabhängig und führen daher zu unterschiedlichen Diastereoselektivitäten.

Rayner et al. verwendeten lösliches Scandiumtriflat in einer Reihe von Lewis-Säure-katalysierten Diels-Alder-Re-



Schema 34. Beispiel einer druckabhängigen Diels-Alder-Reaktion.

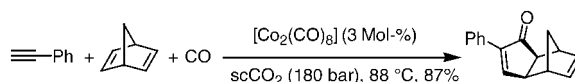
aktionen in scCO₂. Gegenüber analogen Reaktionen in konventionellen Solventien stellten sie eine verbesserte Diastereoselektivität fest.^[211] Für analoge Aza-Diels-Alder-Reaktionen wiesen Kobayashi et al. einen Zusammenhang zwischen der Katalysatoraktivität und der Länge der Perfluoralkylketten nach (Schema 35).^[212]



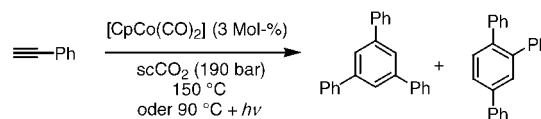
Schema 35. Aza-Diels-Alder-Reaktion in scCO₂.

2.3.2.8. Sonstige Synthesen

Jeong et al. berichteten über die Synthese eines substituierten Cyclopentenons durch die Pauson-Khand-Reaktion (Schema 36).^[213] Eine [CpCo(CO)₂]-katalysierte Cyclotrimerisierung von Alkinen in scCO₂ beschrieben Avilés et al. (Schema 37).^[214] Tumas et al. setzten einen in situ erzeugten



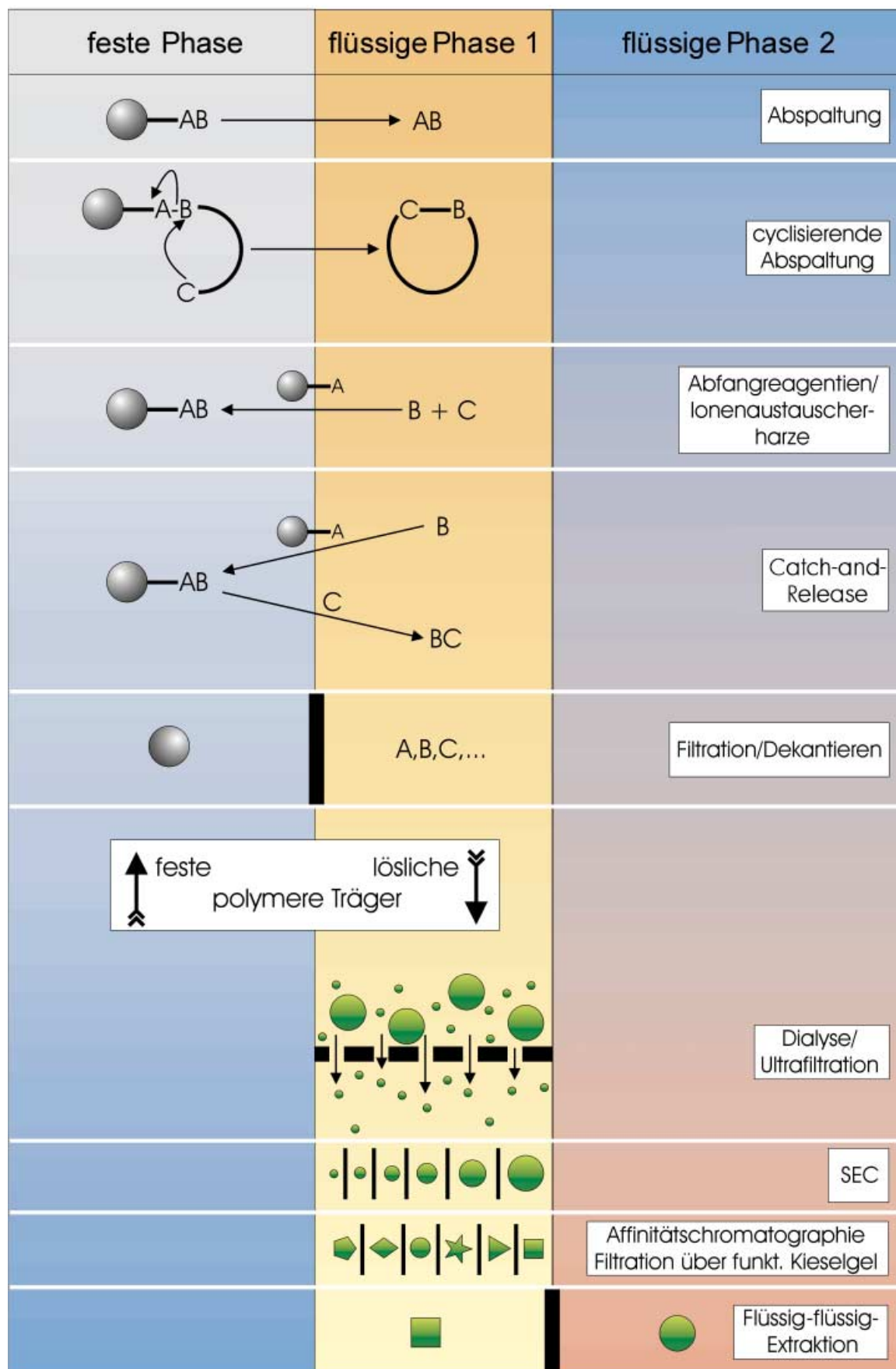
Schema 36. Pauson-Khand-Reaktion in scCO₂.



Schema 37. [CpCo(CO)₂]-katalysierte Cyclotrimerisierung von Alkinen in scCO₂.

Rhodiumkatalysator mit fluorierten Trialkylphosphanliganden zur Hydroborierung von Alkenen ein.^[215] Ganz ähnlich wurden auch Ruthenium- und Rhodiumphosphankomplexe als Katalysatoren für die Hydrosilylierung von Olefinen in verdichtetem CO₂ verwendet.^[216] Das große Interesse an der Anwendung von SCFs in Polymerisationen ist in einer Reihe aktueller Übersichten dargestellt.^[157, 217, 218]

Polymer-basierte Reinigungstechniken



3. Polymergestützte Trenn- und Reinigungsverfahren

Polymere Träger werden seit über 50 Jahren verwendet, um die Aufarbeitung organischer Reaktionen zu vereinfachen und zu beschleunigen. Waren zu Anfang Ionenaustauscherharze vorherrschend, so setzten sich in den vergangenen zehn Jahren spezifischere polymere Träger und Linkersysteme durch. Eine Reihe von vernetzten (unlöslichen) und unvernetzten (löslichen) Polymeren für eine Vielzahl von Anwendungen wurde mittlerweile eingeführt.^[219]

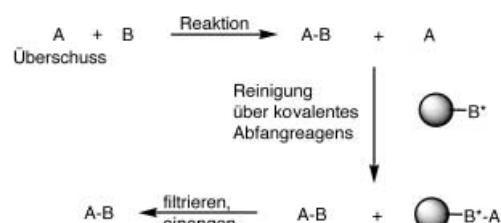
3.1. Polymere Abfangreagentien

Für die kombinatorische Synthese in Lösung hat die Anwendung multiparalleler Reinigungstechniken eine große Bedeutung. Hierzu eingesetzte polymere Abfangreagentien ermöglichen einen automatisierten Reinigungsprozess für eine große Zahl von Parallelreaktionen.^[220–224] Im Allgemeinen werden ein oder mehrere trägergebundene Reagentien, die jeweils eine bestimmte Verunreinigung selektiv binden, einem Reaktionsgemisch zugesetzt. Die Anknüpfung an den polymeren Träger kann dabei über kovalente oder ionische Bindungen erfolgen. Die Wahl des Abfangreagens richtet sich nach der Art sowohl der Verunreinigung als auch des gewünschten Produkts.

Die parallele Ausführung solcher Aufarbeitungen ist vielfältig beschrieben. Allerdings haben die meisten der verwendeten Abfangreagentien eine relativ niedrige Beladungskapazität, weshalb dieser Ansatz nur für Reaktionen im kleinen Maßstab anwendbar ist. Das Verfahren lässt sich zwar automatisieren, die automatische Zugabe von Harzkügelchen ist aber bislang nicht zufrieden stellend gelöst. Um die Schwierigkeiten bei der Handhabung von Harzkügelchen zu umgehen, entwickelten Kirschning et al. vor kurzem ein als Passflow-Synthese bezeichnetes Verfahren.^[225] Hierbei werden die Kügelchen auf einer porösen Glasfritte immobilisiert, die in einem Druckschlauch eingebettet ist. Die Synthese kann mit einer automatisierten HPLC-Vorrichtung ausgeführt werden.

3.1.1. Kovalente Abfangreagentien

Das Konzept kovalenter Abfangreagentien ist in Schema 38 gezeigt: Reagens **A** liegt im Überschuss vor, damit die Reaktion bis zum vollständigen Umsatz verläuft. Das Reaktionsgemisch enthält das Produkt **AB** und nichtumgesetztes **A**. Nach Zugabe des trägergebundenen Abfangreagens, das eine zur Verbindung **B** ähnliche funktionelle Gruppe **B*** trägt und daher mit überschüssigem **A** reagiert, wird das Produkt durch Filtration und Einengen isoliert.^[226] Es sind kovalente Abfangreagentien

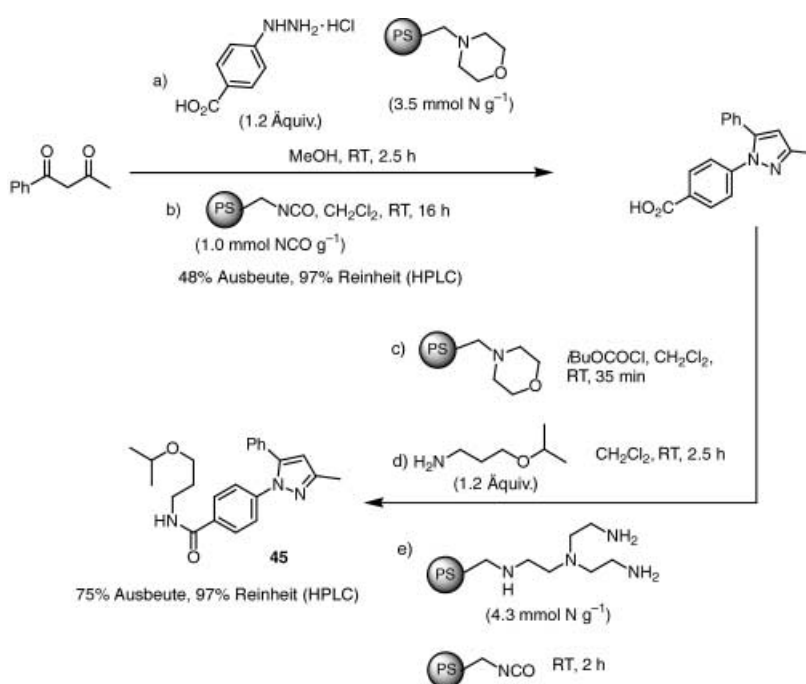


Schema 38. Schematische Darstellung der Reinigung mithilfe von kovalenten Abfangreagentien.

zum Entfernen von Elektrophilen in Gegenwart von Nucleophilen und umgekehrt beschrieben.

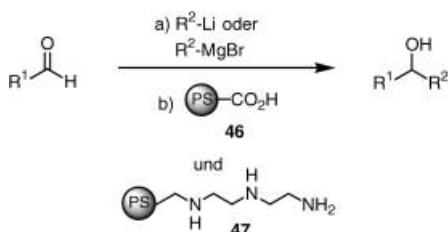
3.1.1.1. Entfernen von Elektrophilen mit nucleophilen Harzen

Booth und Hodges beschrieben die Herstellung von Polystyrol-gebundenen Tris(2-aminoethyl)amin-Derivaten zum Abfangen als Harnstoffe, Thioharnstoffe, Sulfonamide, Amide und Pyrazole.^[227] In Schema 39 ist die mehrstufige Synthese des Pyrazols **45** gezeigt. Im ersten Schritt wird ein polymergebundenes Amin zum Entfernen von HCl eingesetzt. Nichtumgesetztes Hydrazin wird durch ein polymergebundenes Isocyanat abgefangen. Im folgenden Schritt wird die Säure in Gegenwart einer polymergebundenen Base aktiviert und mit einem Amin gekuppelt. Anschließend werden das polymergebundene Amin und das polymergebundene Isocyanat zusammen eingesetzt, um nichtumgesetzte aktivierte Säure bzw. nichtumgesetztes Amin abzufangen. Elektrophile und nucleophile Abfangreagentien können deshalb gleichzeitig eingesetzt werden, weil sie auf unterschiedlichen Kügelchen immobilisiert sind und daher nicht miteinander reagieren. Solche Harze wurden auch zum Entfernen von Säurechloriden, Sulfonylchloriden und Isothiocyanaten aus Lösungen genutzt.^[228]



Schema 39. Synthese von Pyrazolen unter Verwendung von polymergebundenen Abfangreagentien.

Die Trennung von Aldehyden und Alkoholen gelingt durch Iminbildung mit dem trägergebundenen primären Amin **47** (Schema 40).^[229] Zum Abfangen von nichtumgesetztem Grignard-Reagens und zur Immobilisierung von Metallionen als Gegenionen des Harzes wird dabei ein Carbonsäure-funktionalisiertes Harz **46** verwendet. In einem weiteren Beispiel werden zum Abfangen von Reagentien als Amide und Harnstoffe derivatisierte Cellulosekugeln mit hoher Beladung an primären Aminen verwendet.^[230] Anders als die

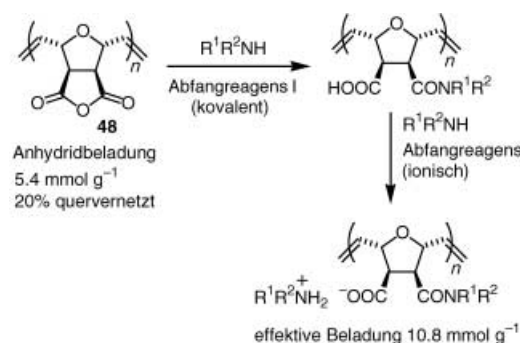


Schema 40. Trennung von Aldehyden und Alkoholen durch Iminbildung mit einem harzgebundenen primären Amin.

üblicherweise eingesetzten Polystyrolharze kann dieser Träger durch Enzyme abgebaut werden; damit könnten sich Entsorgungsprobleme lösen lassen.

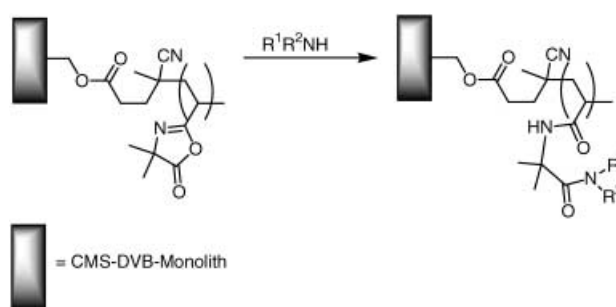
3.1.1.2. Entfernen von Nucleophilen durch elektrophile Harze

Es wurde eine Reihe von Harzen für die Entfernung von Aminen oder Hydrazinen aus einer Lösung entwickelt (Schema 39). Eine gute Wahl sind polymergebundene Isocyanate,^[231] da sich bei der Abfangreaktion keine Nebenprodukte bilden. Sie eignen sich gut zum Entfernen von nichtumgesetzten primären und sekundären Aminen bei der Synthese von Amiden und Sulfonamiden^[227, 232–234] sowie zur Trennung von sekundären Aminen von tertiären Aminen und tertiären Aminoalkoholen. Auch polymergebundene Aldehyde und Säurechloride werden als elektrophile Harze eingesetzt.^[232] Eine weitere Alternative sind ROMPGEL-Abfangreagentien **48**, trägergebundene Anhydride mit hoher Beladung, zum Entfernen von nichtumgesetzten Aminen und Hydrazinen (Schema 41).^[235]



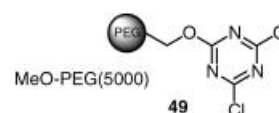
Schema 41. Entfernung von nichtumgesetztem Amin mit einem ROMPGEL-Abfangreagens.

Ein weiterer Ansatz basiert auf der Verwendung von gepfropften makroporösen Polymer-Monolith-Scheiben zum Abfangen von Aminen (Schema 42).^[236, 237] Diese aus einem

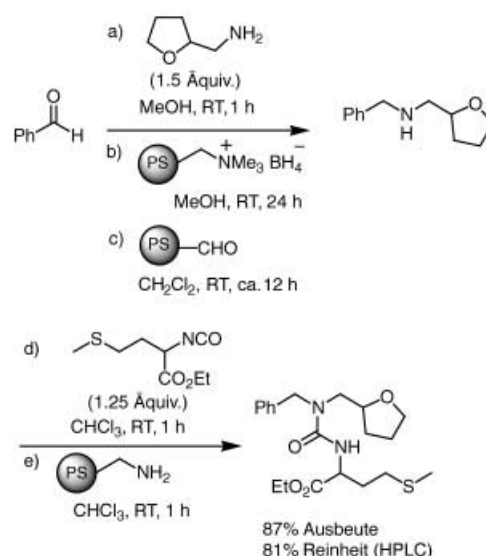


Schema 42. Makroporöse polymere CMS-DVB-Monolith-Abfangreagentien zur Abtrennung von Aminen.

Chlormethylstyrol-Divinylbenzol(CMS-DVB)-Copolymer aufgebauten Materialien werden durch Pfropfpolymerisation von 4-Vinyl-2,2-dimethylazlacton auf ihre poröse Oberfläche aktiviert. Falchi und Taddei beschrieben die Verwendung von Polyethylenglycol-Dichlortriazin (PEG-DCT) **49** als lösliches elektrophiles Abfangreagens.^[238] **49** ist durch Reaktion von MeO-PEG-OH ($M_w = 5000 \text{ g mol}^{-1}$) mit Trichlortriazin zugänglich und kann als Abfangreagens für primäre, sekundäre und tertiäre Alkohole sowie für Diole, Polyalkohole (z.B. D-Mannit) und Thiole eingesetzt werden. Es wird z.B. bei der Synthese von Estern, Silylethern, Acetalen, Thioacetalen und Thioglycosiden angewendet. (Für weitere Details zu Trenntechniken mit löslichen Polymeren und deren Eigenschaften siehe Abschnitt 3.4.)



Den simultanen Einsatz von nucleophilen und elektrophilen Abfangreagentien in Alkylierungen und Acylierungen von Aminen beschrieben Kaldor und Siegel et al.^[232] Die Produkte wurden mithilfe von immobilisierten Aminen, Isocyanaten, Aldehyden und Säurechloriden gereinigt. Damit wurden trotz der komplexen Produktverteilung Reinheiten von bis zu 95 % erzielt. Ein weiteres Beispiel für einen simultanen Einsatz ist in Schema 43 dargestellt: Zunächst



Schema 43. Simultane Verwendung von elektrophilen und nucleophilen Abfangharzen.

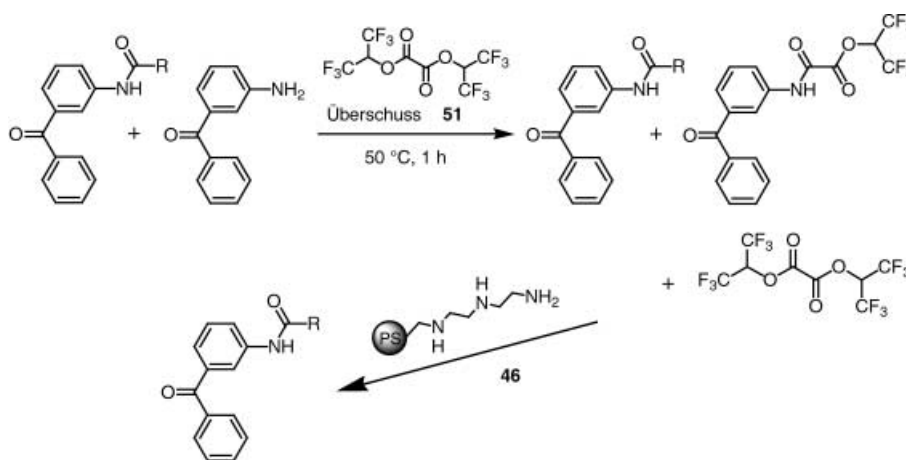
wird zur reduktiven Aminierung Amin im Überschuss eingesetzt, um einen vollständigen Umsatz zum Imin zu erhalten. Nach Reduktion des Imins mit polymergebundenem Borhydrid wird nichtumgesetztes primäres Amin an einem Polystyrol-gebundenen Aldehyd abgefangen. Die anschließende Reaktion des gebildeten sekundärenamins mit einem funktionalisierten Isocyanat im Überschuss führt zum gewünschten Harnstoff-Derivat. Nichtumgesetztes Isocyanat wird mit einem aminomethylierten Polystyrolharz entfernt.^[223]

3.1.2. Reinigung mit Abtrennungsreagentien

Eine weitere Methode zur Abtrennung von Substanzen mithilfe kovalenter Abfangreagentien basiert auf der Anwendung von Abtrennungsreagentien (SERs, „sequestration-enabling reagents“). In einem Beispiel wird nichtumgesetztes Amin eines Rohproduktgemisches durch Umsetzen mit Tetrafluorphthalsäureanhydrid **50** im Überschuss in die entsprechende Carbonsäure überführt (Schema 44).^[229] Das anschließend als Abfangreagens zugegebene polymere Amin **46** wirkt auf dreierlei Weise: Es bindet HCl (aus dem ersten Reaktionsschritt) und ermöglicht damit die Entfernung von Pyridin durch Verdampfen und es entfernt die Tetrafluorhemiphtalsäure sowie nichtumgesetztes SER **50** durch ionische Wechselwirkung bzw. kovalente Bindung. Die Verwendung dieses elektrophilen Abtrennungsreagens ermöglicht die Synthese von Produkten mit hoher Reinheit.

In einer Variante der SER-Technik bildet Bis(hexafluor-isopropyl)oxalat **51** zunächst mit Amin im Überschuss ein Monoamid.^[239] Die reaktive Esterfunktion und nicht-

umgesetztes **51** werden anschließend durch Behandlung mit dem polymergebundenen Amin **46** abgefangen (Schema 45). Zum Entfernen von Anilinen sind SER-Techniken Verfahren auf Basis von polymergebundenen Isocyanaten überlegen.

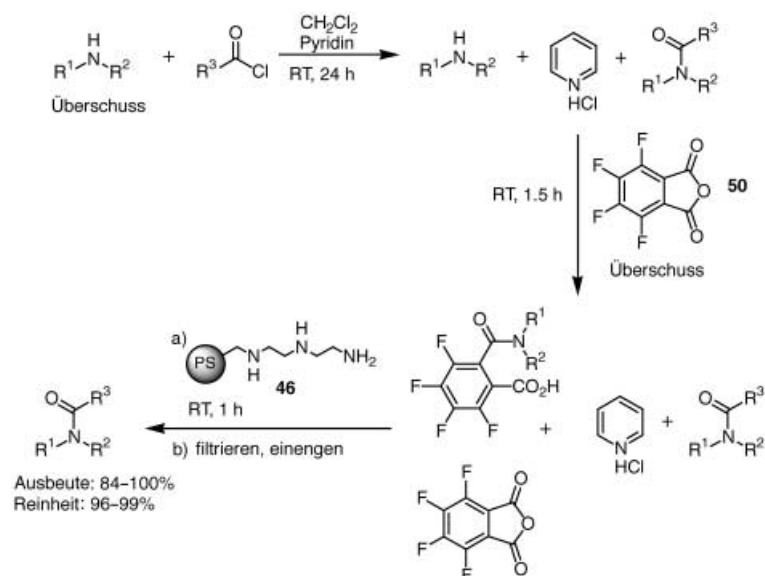


Schema 45. Entfernen einesamins mit **51** durch Bildung des Halbamids.

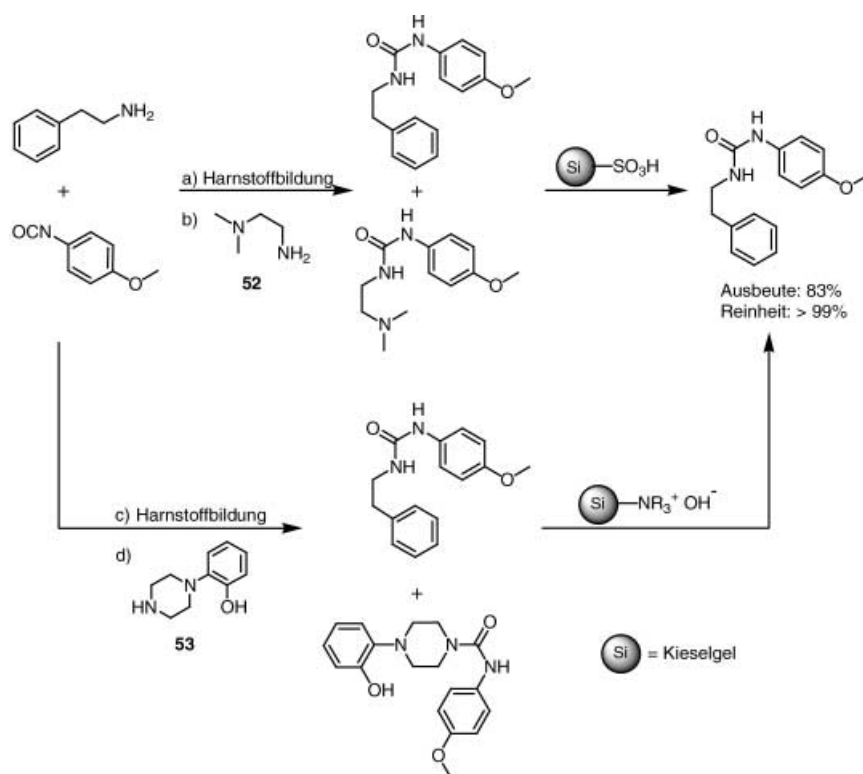
Auch nucleophile Abtrennungsreagentien wurden beschrieben.^[229, 240, 241] In Schema 46 ist die Anwendung der Amin-SERs **52** und **53** zum Entfernen von nichtumgesetztem Isocyanat dargestellt. Bei Verwendung von **52** können die gebildeten Basen an einem sauren Ionenaustauscher abgetrennt werden. Die mit **53** entstehende phenolische Komponente lässt sich an einem Anionenaustauscher entfernen. Der Einsatz einer SER-Methode unter Verwendung eines einfach zugänglichen Reinigungsharzes ist meist kostengünstiger als die Anwendung eines spezifischen Abfangharzes, das zeitaufwändig entwickelt werden muss.^[226] Bezüglich der Parallelisierung und Automatisierung der SER-Technik gelten die gleichen Einschränkungen wie für polymere Abfangreagentien.

3.1.3. Reinigung mit Ionenaustauscherharzen

Makroporöse Harze auf Polystyrolbasis, die mit quartären Ammonium- oder Sulfonatgruppen funktionalisiert sind („Ionenaustauscherharze“), sind seit den fünfziger Jahren bekannt und werden schon lange für eine breite Palette von Trennverfahren eingesetzt. Typische Anwendungen gibt es in den Bereichen Wasseraufbereitung,^[242] Serumanalyse^[243] und Proteinreinigung.^[244] Des Weiteren werden sie als Abfangreagentien in der organischen Festphasensynthese genutzt sowie bei der oft schwierigen Reinigung von extrem hydrophilen Molekülen wie Peptiden und Aminosäuren.^[245, 246] Es erweist sich als ein großer Vorteil der Ionenaustauschchromatographie gegenüber traditionellen Methoden wie HPLC oder Flash-Chromatographie, dass das Elutionsverhalten vieler Moleküle allein aufgrund der An- oder Abwesenheit einer ionisierbaren Gruppe zuverlässig vorhersagbar ist.



Schema 44. Derivatisierung von nichtumgesetztem Amin mit Tetrafluorphthalsäureanhydrid als SER.



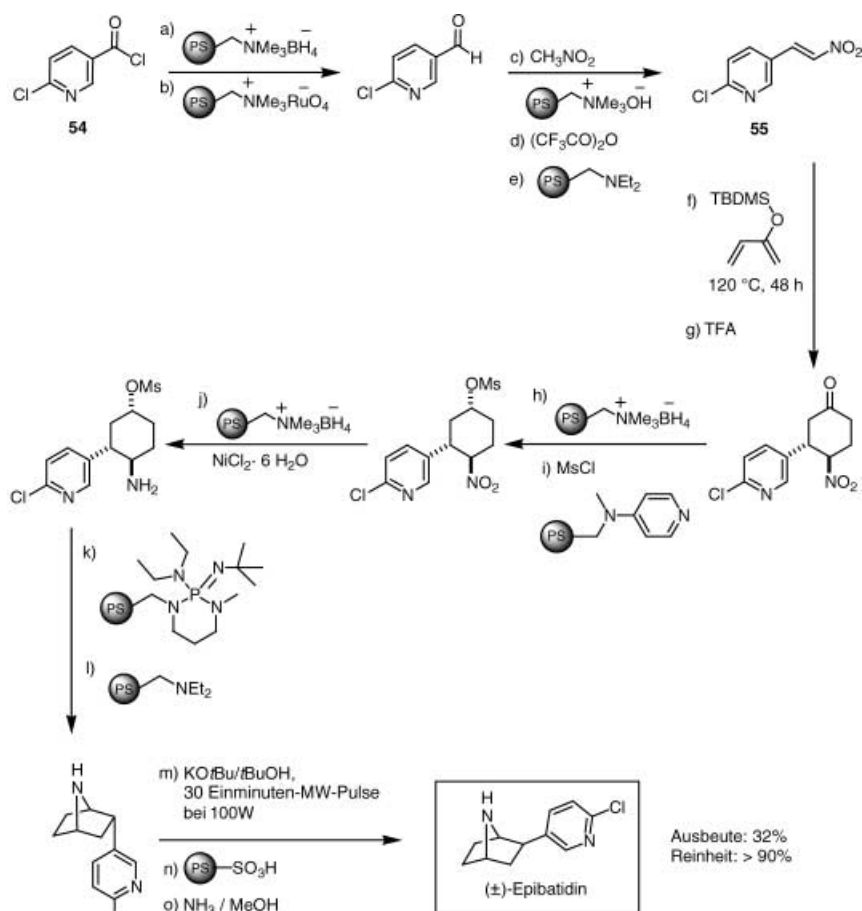
Schema 46. Entfernung von nichtumgesetztem Isocyanat mit nucleophilen Amin-SERs.

In Schema 47 ist das Anwendungsprinzip eines starken Kationenaustauschers dargestellt.^[240] Demnach passieren die neutralen Moleküle A und B eine mit

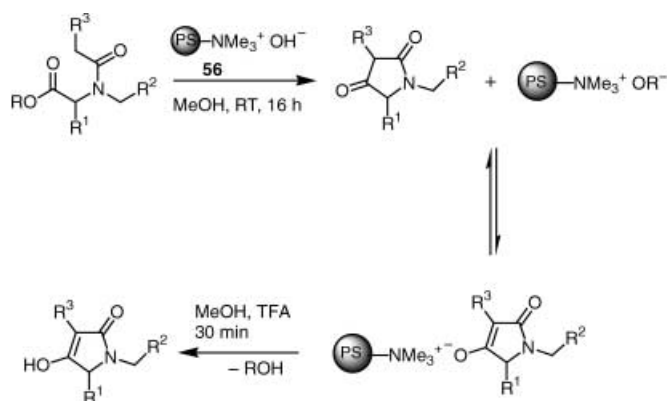


Schema 47. Wirkungsweise eines starken Kationenaustauscherharzes.

einem Sulfonat-Kationenaustauscher gefüllte Säule, während das protonierte Molekül C zurückgehalten wird. In ähnlicher Weise kann ein Kationenaustauscherharz als Abfangreagens für die Reinigung von z. B. Amin- oder Ammoniumsalz-haltigen Reaktionsgemischen dienen. Ionenaustauscher können wesentlich höher beladen werden (mit bis zu 5 mmol g⁻¹) als kovalente Abfangreagentien, die meist aus gelartigen mikroporösen PS-Kügelchen bestehen (1–2 mmol g⁻¹). In einem eindrucksvollen Beispiel demonstrierten Ley et al.^[247] das Anwendungspotenzial von Abfangreagentien in der Naturstoffsynthese. Schema 48 zeigt die Verwendung von Kationenaustauschern als Abfangreagentien bei der linearen zehnstufigen Synthese des potenten Schmerzmittels (±)-Epibatidin.



Schema 48. Synthese von (±)-Epibatidin unter Anwendung trägergebundener Abfangreagentien.

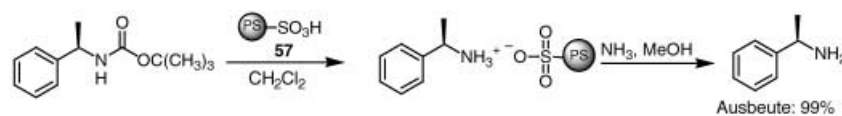


Ausbeute: 70–87%
Reinheit: $\leq 92\%$

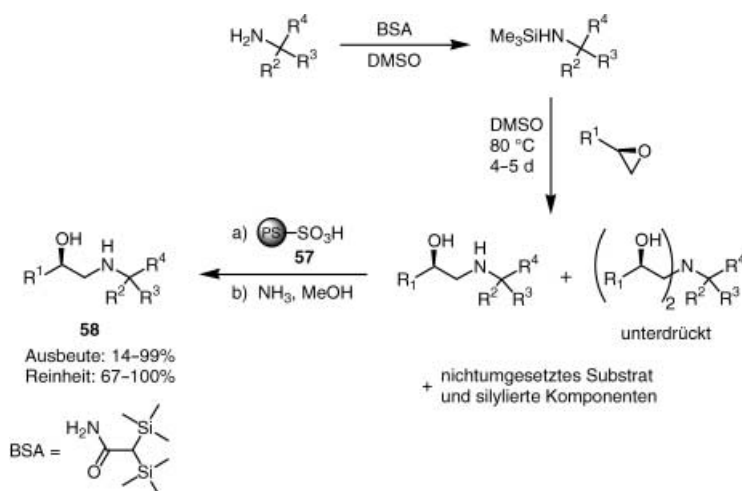
Schema 49. Synthese von 2,4-Pyrrolidindionen unter Verwendung eines basischen Ionenaustauscherharzes.

Austauscherharz Amberlyst-15 in der SO_3H -Form **57** einsetzen (Schema 50). Die Gemische werden zunächst bei Raumtemperatur in CH_2Cl_2 mit **57** im Überschuss behandelt. Dabei werden die Amide entschützt, und die freien Aminogruppen binden ionisch an das Polymer. Nach anschließendem Auswaschen von Verunreinigungen und Nebenprodukten setzt man schließlich die primären Amine mit Ammoniak in Methanol frei. Mit dieser Methode gelang die Synthese von zehn Aminen in Ausbeuten von bis zu 99%.

Siegel et al. berichteten über die parallele Synthese einer Bibliothek aus 48 β -Aminoalkoholen **58**.^[250] Zunächst wurde ein primäres Amin in situ mit Bis(trimethylsilyl)acetamid (BSA) in DMSO silyliert und dann mit einem Epoxid umgesetzt (Schema 51). Das gewünschte Ethanolamin wurde mithilfe des stark sauren Ionenaustauscherharzes **57** isoliert.



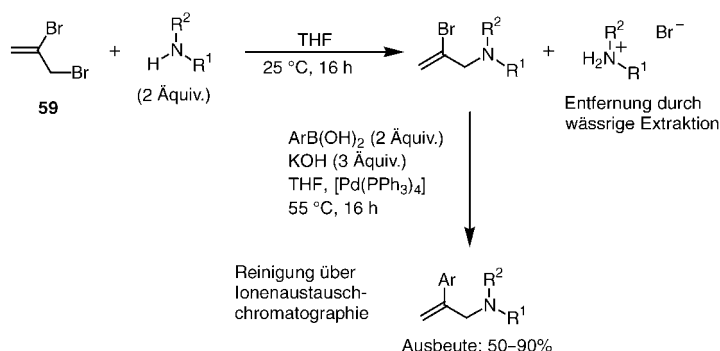
Schema 50. Kombination von Entschützen und Reinigen mit dem sulfonatbasierten Austauscherharz Amberlyst-15.



Schema 51. Synthese einer Bibliothek aus 48 β -Aminoalkoholen und Reinigung durch Ionenaustauschchromatographie.

Das Amin blieb auf der Säule haften, während nichtumgesetztes Epoxid, Si-haltige Nebenprodukte und DMSO durch Waschen mit Methanol entfernt wurden. Die Methode wurde auf 8×6 Reaktionen parallel angewendet und lieferte Ausbeuten von bis zu 95% und Reinheiten von bis zu 97%. Kürzlich beschrieben Siegel und Organ et al. die Synthese einer Bibliothek aus 1344 Allylaminen.^[251] Dazu wurde zunächst ein sekundäres Amin im Überschuss mit 2,3-Dibrompropen **59** alkyliert (Schema 52). Das Hydrobromid des nichtumgesetzten Amins wurde dann entweder durch Filtration oder Extraktion mit Wasser entfernt. Anschließende Suzuki-Kupplung führte zum Allylamin, das durch Ionenaustauschchromatographie gereinigt wurde.

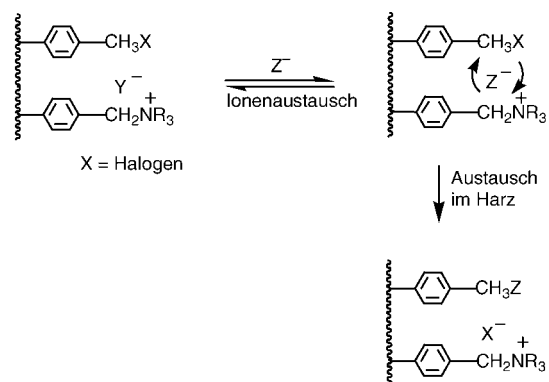
Eine weitere Anwendung von Kationenaustauscherharzen ist die Entfernung von Boronsäuren aus einer Lösung.^[252] Die



Schema 52. Reinigung einer Bibliothek aus Allylaminen durch Ionenaustauschchromatographie.

komplexierte Boronsäure lässt sich anschließend durch cyclisierende Abspaltung freisetzen (siehe Abschnitt 3.2.1.2).

Regen et al. beschrieben ein chlormethyliertes Polystyrol zum Abfangen von organischen Anionen durch kovalente und ionische Wechselwirkungen.^[253] Schema 53 zeigt die Wirkungsweise solcher teilquaternisierter Anionenaustauscherharze. Die quartären Ammoniumgruppen an der Oberfläche konzentrieren in ihrer unmittelbaren Umgebung organische Anionen und fördern so



Schema 53. Funktionsprinzip teilquaternisierter Anionenaustauscherharze als kovalente Abfangreagentien; $\text{X} = \text{Cl}$, $\text{Y}^- = \text{Cl}^-$, $\text{Z}^- = \text{Cholsäureanion}$.

die nucleophile Substitution an den Chlormethylgruppen.^[254–256] In wässrigem Medium bewirken die Ammoniumgruppen das Quellen des Polymers und machen so die Chlormethylgruppen zugänglich. Eine weitere Reinigungstechnik basiert auf polymergebundenen Reagentien. Üblicherweise verwendet man ein Polystyrolharz als Träger zur Immobilisierung von Liganden wie Aminen, Pyridinen, Imidazolen, Oximen, Hydroxylaminen, Schiff-Basen, Thiole, Kronenethern und P-Liganden.^[257] Mit diesem Verfahren lässt sich eine Vielzahl von Metallionen aus der Lösung zurückgewinnen.

3.2. Selektive Abspaltung vom polymeren Träger

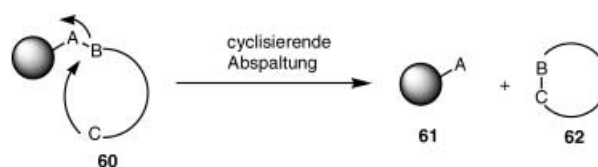
Ein besonders attraktiver Ansatz für die polymergestützte organische Mehrstufensynthese ist die selektive Abspaltung vom polymeren Träger. Bei dieser Strategie bleiben trägergebundene Komponenten, die nicht in jeder einzelnen Stufe der Reaktionssequenz reagieren, am Träger haften. Die selektive Abspaltung im abschließenden Schritt einer polymergestützten Mehrstufensynthese liefert auch dann Produkte hoher Reinheit, wenn die übrigen Schritte nicht quantitativ verlaufen.^[3] Auf diese Weise lässt sich umgehen, dass trägergebundene Zwischenprodukte nicht getrennt werden können (einer der gravierendsten Nachteile von Trägersystemen). Dass selektiv abgespaltene Produkte im Idealfall nicht weiter gereinigt werden müssen, beschleunigt eine Synthese erheblich^[258] und macht diese Trennstrategie zur idealen Methode für die parallele und automatisierte Synthese.

3.2.1. Cyclisierende Abspaltung

Wie aus Schema 54 hervorgeht, beruht die cyclisierende Abspaltung auf einer intramolekularen Reaktion unter Bildung eines cyclischen Produkts. Die polymergebundenen Nebenprodukte cyclisieren nicht und bleiben beim Auswaschen des gewünschten Produkts am Harz gebunden.^[259] Auch Gruppen, die im Abspaltungsschritt intermolekular reagieren, bleiben gebunden.^[260] Häufig wird im cyclisierenden Schritt eine C-Heteroatom-Bindung gebildet, aber auch Beispiele für C-C-Verknüpfungen sind bekannt.^[261]

3.2.1.1. Cyclisierende Abspaltung unter C-Heteroatom-Verknüpfung

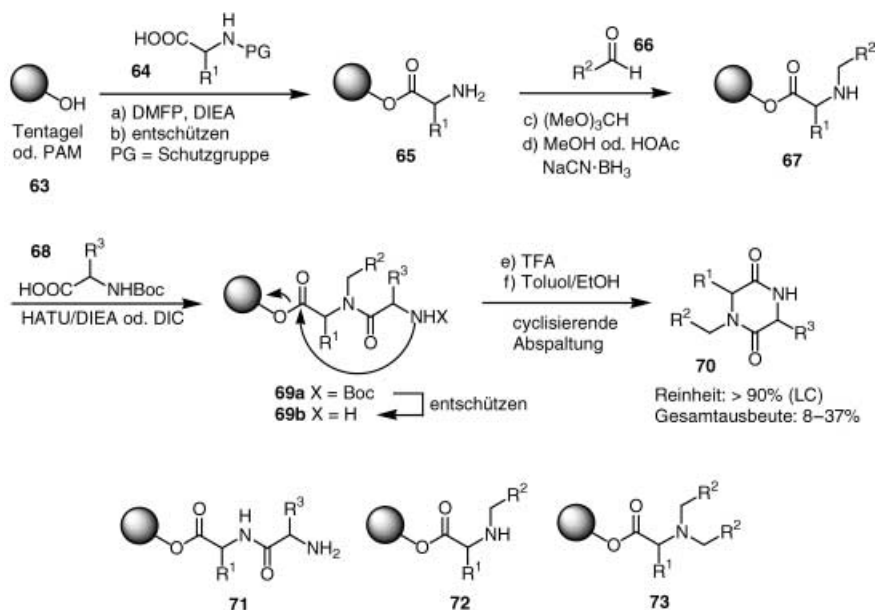
Eine Vielzahl von Heterocyclen wurde durch polymergestützte Ansätze mit cyclisierender Abspaltung synthetisiert. Beispiele umfassen Benzazepinone,^[262] Benzodiazepinone,^[258, 263] Diazepindione,^[264–266] Hydantoine,^[258, 263, 267–274] Thiohydantoine,^[268] Thiazolyhydantoine,^[275] Benzopyrone,^[276] Benzisothiazolone,^[258]



Schema 54. Prinzip der cyclisierenden Abspaltung.

Benzisoxazole,^[277, 278] Diketopiperazine,^[265, 279–281] Diketomorpholine,^[280] Chinazolidione,^[282, 283] Hydroxychinolinone,^[284] Pyrazolone,^[285–287] Dihydropyridine,^[288] Dihydropyrimidindione,^[289] pyridinanellierte Heterocyclen,^[290] Oxazine,^[291, 292] Oxazoline,^[291, 292] Oxazolidinone,^[293–296] Phthalide,^[297] Lactone,^[298–300] Lactame,^[301] cyclische Sulfonamide,^[302] cyclische Ether,^[303–306] cyclische Imide,^[307] Tetrahydro- β -carboline,^[308, 309] 2-Chinolon,^[310] Cumarin,^[310] Indolyldiketopiperazin-Alkaloide^[311, 312] und cyclische Peptide.^[313–315] Auch licht-induzierte cyclisierende Abspaltungen sind beschrieben.^[310, 316]

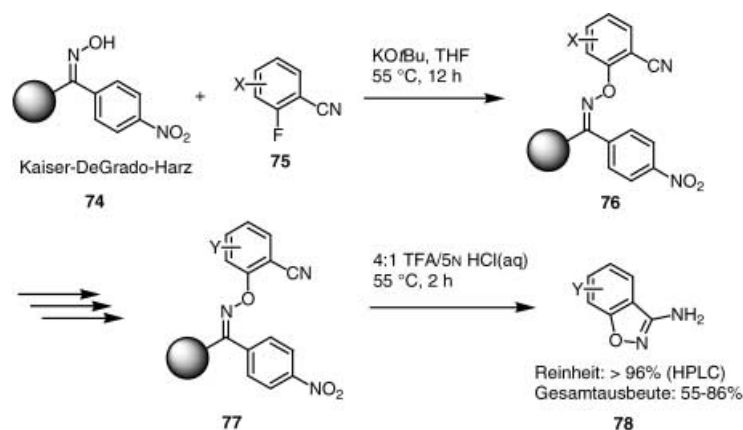
Szardenings et al. entwickelten zwei festphasenbasierte Synthesen mit cyclisierender Abspaltung zur Herstellung von Diketopiperazinen – weit verbreiteten Naturstoffen mit einem breiten Spektrum an biologischer Aktivität – mit drei oder vier Diversitätszentren.^[280] Die eine (Schema 55) beginnt mit der Veresterung einer geschützten Aminosäure **64**. Entschützung und reduktive Aminierung liefern ein sekundäres Amin **67**, das mit einer Boc-geschützten Aminosäure **68** acyliert wird. Anschließendes Entschützen ergibt die Cyclisierungsvorstufe **69b**. Nach cyclisierender Abspaltung erhält man das Produkt **70** in reiner Form (> 90% laut LC). Die eventuell gebildeten Nebenprodukte, nichtacyliertes **71**, nichtacyliertes **72** und überalkyliertes **73**, verbleiben am Harz. Bei der zweiten Methode werden die Strukturen durch eine einstufige Ugi-Mehrkomponentenreaktion und anschließende cyclisierende Abspaltung aufgebaut. Dass abgesehen von den Bausteinen keine weiteren Reagentien benötigt werden,



Schema 55. Synthese von Diketopiperazinen.

macht das Verfahren insbesondere für Hochdurchsatzsynthesen interessant.

Wiley und Lepore berichteten über die Synthese von 3-Aminobenzisoxazolen **78** (Schema 56).^[277, 278] Je nach Art des Substituenten X ist eine Reihe von Modifizierungen am harzgebundenen Substrat möglich, darunter Hydrolyse und Amidbildung, Mitsunobu-Reaktionen, nucleophile aromati-



Schema 56. Synthese von 3-Aminobenzisoxazolen.

sche Substitutionen, Suzuki-Reaktionen, Sonogashira-Kupplungen und Horner-Wadsworth-Emmons-Olefinierungen. Die cyclisierende Abspaltung wird unter wässrig-sauren Bedingungen ausgeführt.

3.2.1.2. Cyclisierende Abspaltung unter C-C-Verknüpfung

Für die cyclisierende Abspaltung unter C-C-Verknüpfung gibt es mehrere Ansätze. Meist nutzt man eine Ringschlussmetathese, z.B. bei der Synthese von Dihydropyranen,^[317] Pipecolinsäure-Derivaten,^[317] Freidinger-Lactamen^[317–320] und anderen Stickstoffheterocyclen,^[321] Furanen,^[322] Phenolen^[323] und Makrocyclen.^[324–326] Als Vorzüge dieser Methode sind zu nennen: die chemische Stabilität olefinischer Linker, die milden Spaltungsbedingungen und die Kompatibilität des Katalysators mit funktionellen Gruppen (z.B. mit -COOH, -CONH-, -CHO, -CO-, -OH, -SONH-).^[261]

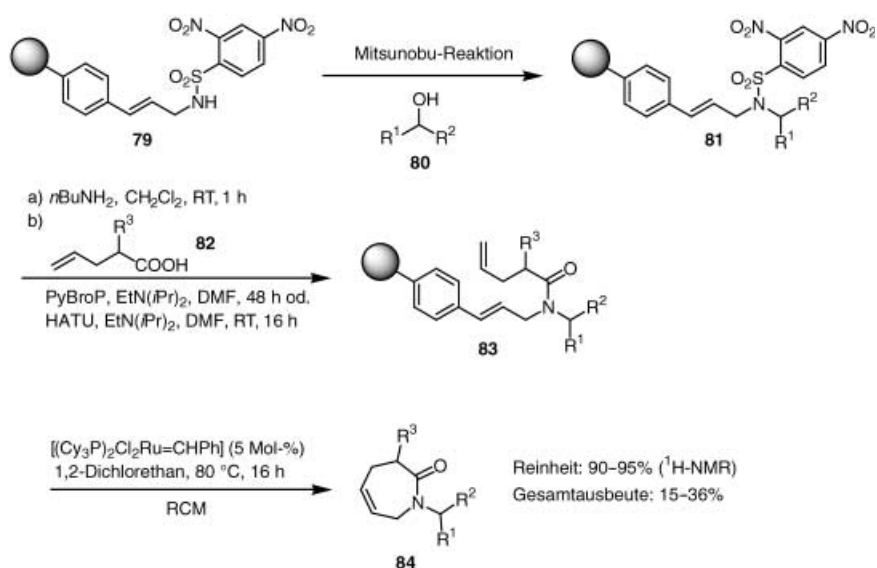
Piscopio et al. beschrieben die Synthese von Freidinger-Lactamen **84**. Eine Mitsunobu-Reaktion führt dabei zunächst zum intermediären harzgebundenen Sulfonamid **81** (Schema 57).^[318] Nach Spaltung des Sulfonamids und Acylierung mit einem ω -ungesättigten Pentensäure-Derivat **82** ergibt eine Ringschlussmetathese unter Abspaltung das gewünschte Lactam **84** in hoher Reinheit (90–95% laut ¹H-NMR-Spektrum). Zum Ringschluss können ein nucleophiles und ein elektrophiles C-Atom verknüpft werden. Auf diese Weise

entstehen z.B. cyclische Ketone,^[327] Tetraam säure-Derivate,^[328–331] Indole (durch Wittig-Reaktion)^[332] und Makrocyclen (durch Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion).^[333] Ebenfalls beschrieben sind Ringschlüsse durch übergangsmetallvermittelte C-C-Kupplungen.^[334, 335]

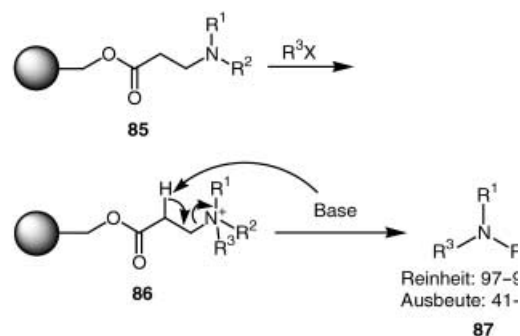
Über die cyclisierende Abspaltung mit einer Catch-and-Release-Strategie berichteten kürzlich Vaultier et al.^[252] Dabei wurde eine Boronsäure auf einem Kationenaustauscher immobilisiert und anschließend durch eine intramolekulare Suzuki-Reaktion freigesetzt.

3.2.2. Nichtcyclisierende selektive Abspaltung

Nichtcyclisierende selektive Abspaltungen sind in erster Linie auf selektive Eliminierungen und Fragmentierungen beschränkt.^[303–305, 336–339] Morphy et al. beschrieben die Synthese von tertiären Aminen **87** unter Anwendung einer selektiven β -Eliminierung im Abspaltungsschritt (Schema 58).^[336] Durch Kuppeln des Amin-Substrats an ein acrylatfunktionalisiertes Polystyrolharz (Michael-Addition) und Quaternisierung erhält man die Abspaltungsvorstufe **86**. Damit **86** im abschließenden Schritt in einer Hofmann-Elimi-



Schema 57. Synthese von Freidinger-Lactamen **84**.

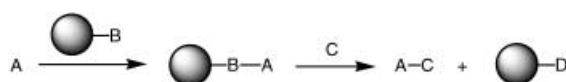


Schema 58. Selektive Abspaltung eines tertiärenamins.

nierung reagiert, muss jeder Schritt der Reaktionssequenz erfolgreich verlaufen. Die Reinheit des Produkts **87** ist unabhängig davon, ob die einzelnen Schritte bis zum vollständigen Umsatz ausgeführt werden oder nicht.

3.3. Catch-and-Release

Die Catch-and-Release-Strategie kombiniert die Vorteile von Lösungssynthese und Festphasensynthese. Nach dem in Schema 59 gezeigten Prinzip^[340] wird eine niedermolekulare Substanz **A**, die zuvor in Lösung synthetisiert wurde, auf einem funktionalisierten polymeren Träger immobilisiert,

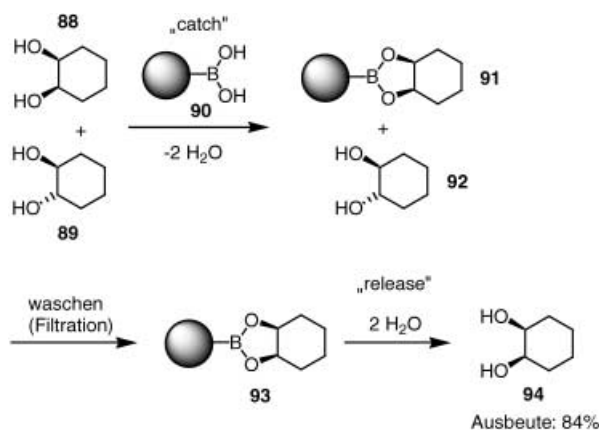


Schema 59. Prinzip der Catch-and-Release-Strategie.

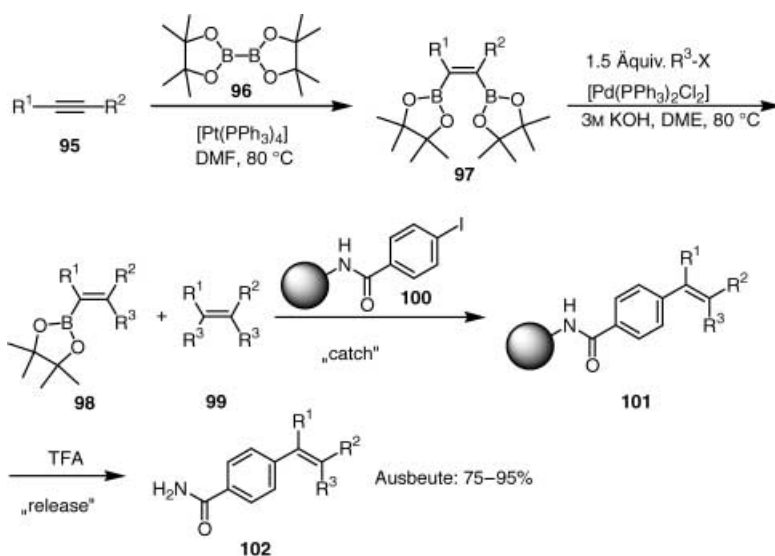
sodass man ein aktiviertes polymeres Intermediat erhält. Lösliche Verunreinigungen wie Nebenprodukte, nichtumgesetzte Reagentien und Solvens werden durch Filtration ausgewaschen. Wendet man die Strategie lediglich zur Reinigung an, so wird im nächsten Schritt das Produkt in eine neue Lösungsumgebung freigesetzt. Es ist aber auch möglich, eine oder mehrere Modifizierungen an der trägergebundenen Verbindung vorzunehmen, um diese dann freizusetzen. In diesem Fall umfasst der Catch-and-Release-Ansatz eine Umsetzung zum erwünschten Produkt **A-C** und entspricht damit einer kombinierten Lösungs- und Festphasensynthese.

Als bloße Reinigungstechnik eingesetzt, kann die Methode die Aufarbeitung vereinfachen. Sie ist deshalb für die multiparallele Synthese besonders gut geeignet, und mehrere Anwendungsbeispiele in der automatisierten Synthese sind beschrieben.^[341–343] Da die Technik bereits in einer umfassenden Übersicht beschrieben ist,^[340] beschränken wir uns im Folgenden auf einige aufschlussreiche Anwendungsbeispiele.

Ein frühes Beispiel zur Anwendung der Catch-and-Release-Strategie zur Reinigung stammt von Fréchet und Seymor,^[344] die aus *cis/trans*-Gemischen *cis*-Diole **88** mit einem Boronsäure-funktionalisierten Polystyrolharz **90** abtrennten (Schema 60). Armstrong und Brown wendeten Catch-and-Release zur Trennung der Produkte einer Suzuki-Kupplung an (Schema 61).^[345] Das Bis(boryl)alken **97** wird dabei mit 1.5 Äquivalenten Organohalogenid unter Bildung des Mono- (**98**) und des Diadditionsprodukts (**99**) umgesetzt. Setzt man das Gemisch dem harzgebundenen Aryliodid **100** aus, findet eine zweite Suzuki-Kupplung statt, bei der ausschließlich das Monoadditionsprodukt **98** an das Harz gebunden wird. Mehrere Kupplungsprodukte **102** wurden auf diese Weise nach Abspaltung mit TFA



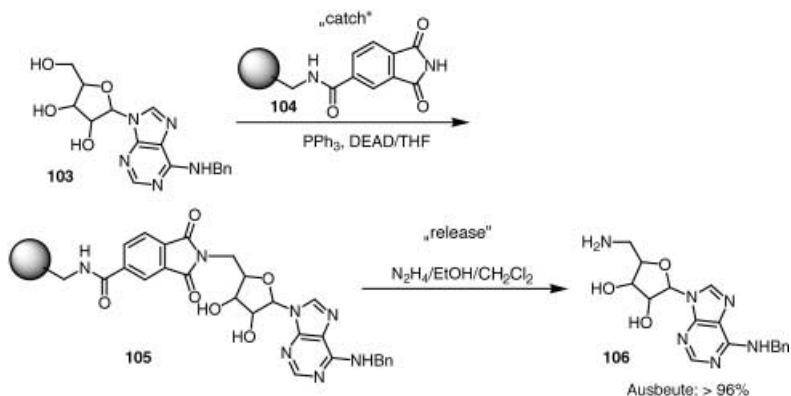
Schema 60. Abtrennung von *cis*-Diolen aus einem *cis/trans*-Gemisch.



Schema 61. Trennung von Produkten einer Suzuki-Kupplung.

in hoher Ausbeute (75–95%) erhalten. Ein analoger Ansatz wurde zur Synthese von Tamoxifen-Derivaten genutzt.^[346]

Gelb und Aronov beschrieben eine Methode zum „Einfangen“ von Alkoholen und „Freisetzen“ von Aminen (Schema 62).^[347] Im „Einfang“-Schritt wird der Alkohol **103** mit einem Phthalimid-beladenen Harz **104** in einer Mitsunobu-Reaktion umgesetzt. Nach Hydrazinolyse, Auswaschen



Schema 62. Synthese von primären Aminen durch Catch-and-Release.

aller löslichen Verbindungen und Entfernen von nichtumgesetztem Hydrazin wird das primäre Amin **106** in hoher Ausbeute (>96%) und Reinheit erhalten. Das polymergebundene Phthalimid konnte für die selektive Reaktion von sterisch anspruchlosen Alkoholen zu den entsprechenden primären Aminen sowie für die Festphasensynthese einer kombinatorischen Bibliothek, ausgehend von einem Alkohol, verwendet werden. Eine kombinierte Anwendung von Catch-and-Release und cyclisierender Abspaltung wurde zur Synthese von Oxazolinen, Oxazinen^[291, 292] und Benzopyronen genutzt.^[276] In Tabelle 2 ist eine Reihe weiterer Anwendungsbeispiele der Catch-and-Release-Technik aufgeführt.

3.4. Reinigung und Trennung mit löslichen polymeren Trägern

Im Allgemeinen wird angenommen, dass sich lösliche polymere Träger nur schwierig von Reaktionsgemischen

abtrennen lassen. Dabei lässt man häufig ihre Vorzüge außer Acht (u. a. homogene Reaktionsführung, Anwendung analytischer Standardtechniken, in einigen Fällen hohe Beladungen). Mittlerweile wurde eine Reihe von Techniken entwickelt, die für die Abtrennung löslicher Polymere vom Reaktionsgemisch (niedermolekulare Substanzen) eingesetzt werden (siehe Tabelle 3).^[348–351] Viele Verfahren beruhen auf der größenselektiven Trennung von Makromolekülen (präparative SEC, Dialyse, Membranfiltration und Zentrifugation).^[352–354] Wenngleich diese Techniken prinzipiell für eine Automatisierung geeignet sind, ist die multiparallele Automatisierung bislang kaum fortgeschritten (anders als in der Festphasensynthese). Trenntechniken auf der Basis von Fällung, Phasentrennung und Filtration durch eine Kieselgel-Kartusche wurden ebenfalls beschrieben. Die Anwendung dieser Techniken in Synthesen in Lösung hängt von den physikochemischen Eigenschaften des jeweiligen Polymers ab. Darüber hinaus reagieren diese Techniken empfindlicher auf Funktionalitätswechsel am Trägermaterial während der Synthese.

Tabelle 2. Beispiele für die Anwendung von Catch-and-Release.

„eingefangene“ Verbindungen	„freigesetzte“ Verbindungen
Säurechloride	Amide ^[342] heterocyclische Amide ^[387]
Alkohole	Alkohole (Reinigung) ^[388] Heteroatom-substituierte Amine, Thiolate, Imidazole ^{[a], [389]} Amine ^[347] Oxazine, Oxazoline ^[291]
Aldehyde	sekundäre und tertiäre Amine ^[391]
Alkene	Alkene (Reinigung), Alkohole ^[392]
Alkinyllketone	Benzopyrone ^[276]
9-Anthrylmethylierte Ester	Methylester ^[393]
Amine	Amine (Reinigung) ^[240, 250] Harnstoffe ^[394] sekundäre und tertiäre Amine ^[391] Guanidine ^[395]
β -Aminoalkohole	β -Aminoalkohole (Reinigung) ^[396]
Arylboronsäuren	Makroheterocyclen ^[252]
Arencarbonsäuren	Arylamine ^[397]
Borylalkene	tetrasubstituierte Ethene ^[345, 346]
Carbonsäuren	N-Hydroxysuccinimidester ^[398]
Carbonylverbindungen	Enone
Iodalkane	Alkane, Alkene ^[392]
Lithioarene	Arene
Ketone	1,2,3-Thiadiazole (nach Stille-Kupplung) ^[341]
Phenole	Aryltriflate und Arylnonaflate ^[399]
Pyridine	alkylierte Dihydropyridone ^[400]
Sulfonylchloride	Sulfonamide ^[342]
α,β -unges. Carbonylverbindungen	α,β -unges. Carbonylverbindungen (Reinigung) ^{[b], [401]}

[a] Nach Grignard-Addition, Wittig-Reaktion, Reduktion mit NaBH₄, reduktiver Aminierung, Suzuki-Kupplung.^[390] [b] Das entsprechende Diels-Alder-Addukt kann gebildet werden.

Tabelle 3. Trenntechniken für lösliche polymere Träger.

	Dialyse ^[a]	Ultrafiltration ^[a]	SEC ^[a]	Fällung/Filtration ^[b]	Flüssigphasen-Trennung ^[b]
M_w (Polymer) [g mol ⁻¹]	> 1000	> 1000	–	> 3000	–
Probevolumen [mL]	10 – 1000	1 – 100	< 1	1 – 100	10 – 1000
käuflich	ja	ja	ja	nein	nein
geeignet für Automatisierung	ja	ja	ja	nein	ja
geeignet für Hochdurchsatz	nein	ja	ja	nein	ja
Einschränkungen	ungeeignet für Abspaltschritt	–	–	ungeeignet für Mehrstufensynthesen	unterschiedliche Löslichkeiten erforderlich

[a] Trennung beruht auf unterschiedlichen hydrodynamischen Volumina; SEC = Größenausschlusschromatographie. [b] Trennung beruht auf Löslichkeitsunterschieden.

3.4.1. Größenselektive Abtrennung von löslichen polymeren Trägern

Für eine effiziente größenselektive Trennung sollten homogene polymere Träger ein mittelgroßes Molekulargewicht (5000 – 50000 g mol⁻¹) und eine enge Molmassenverteilung (<1.5) aufweisen. Darüber hinaus sind kugelförmige (hochverzweigte) Makromoleküle linearen vorzuziehen. Die größenselektive Trennung ist allgemein anwendbar, da andere physikalische Unterschiede zwischen trägergebundenen Verbindungen, Reagentien und Katalysatoren keine Rolle spielen. Allerdings muss das Eluens für jedes einzelne Trennproblem sorgfältig ausgewählt werden.

3.4.1.1. Größenausschlusschromatographie

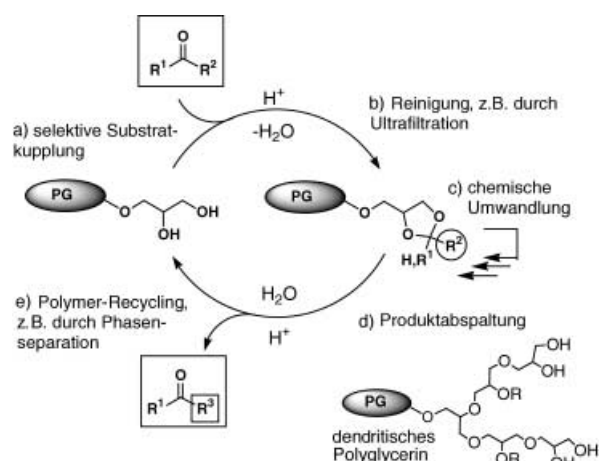
Die Größenausschlusschromatographie (SEC, „size exclusion chromatography“; bisweilen auch als Gelpermeationschromatographie, GPC, bezeichnet) wird für die Trennung und Fraktionierung von Makromolekülen im analytischen und präparativen Maßstab verwendet.^[350] Die Trennung beruht auf unterschiedlichen hydrodyna-

mischen Volumina der Makromoleküle in Lösung, wobei die Retentionszeiten in manchen Fällen auch durch die Polarität beeinflusst werden. Ähnlich wie die HPLC liefert die SEC gut reproduzierbare Elutionszeiten (typischerweise < 1 h) und kommt daher für die automatisierte Synthese infrage. Wegen der hohen Kosten eines automatisierten SEC-System wird die Technik allerdings seriell eingesetzt.

In der kombinatorischen Synthese wurde SEC zur Trennung hochbelastbarer dendritischer Träger von niedermolekularen Reaktionsprodukten angewendet.^[355, 356] Monodisperse Polyamidoamin(PAMAM)-Dendrimere der 1. Generation mit einem HMB-Linker wurden zur Synthese einer kleinen Indol-Bibliothek (27 Verbindungen) durch Pool/Split eingesetzt.^[356] Getrennt wurde über die stationäre Phase Sephadex-LH-20 im 25-mg-Maßstab (10 µmol). Damit konnten die Einzelverbindungen in Ausbeuten von über 90 % erhalten werden.

Carbosilan-Dendrimere der 0. und 1. Generation^[357] und sternförmige PEGs^[358] wurden als multifunktionelle Träger für die Synthese von β -Lactamen bzw. Guanidinen verwendet. Zur Reinigung wurde präparative SEC eingesetzt, allerdings wurde darauf verwiesen,^[357] dass mit Membrantechniken (siehe Abschnitt 3.4.1.2) eine Verbesserung erzielt werden könnte. Des Weiteren wurde die Anwendung von SEC zur Reinigung von Dendrimer-gebundenen Salenliganden beschrieben, die anschließend in einer enantioselektiven Epoxidöffnung eingesetzt wurden.^[359]

Die meisten Anwendungen erfordern keine monodispersen polymeren Träger (d.h. perfekte Dendrimere), solange das Polymer eine enge Molgewichtsverteilung aufweist (< 1.5).^[348] So wurden etwa dendritische aliphatische Polyester und Polyether für die parallele Synthese von Disacchariden (Schema 63)^[355] bzw. funktionalisierten Carbonylverbindungen eingesetzt (Schema 64).^[360] Mit dendritischen Polyestern konnte mit SEC im 50-mg-Maßstab getrennt werden; man erhielt hohe Reinheiten (> 90 %), aber mäßige Ausbeuten (40–60 %). Die MALDI-TOF-Analyse der Produkte gelang mithilfe eines photolabilen Linkers direkt auf dem Polyesterträger. Wenngleich dendritische Polyether durch SEC grundsätzlich gut getrennt werden können, scheinen Membrantrenntechniken (Dialyse und Ultrafiltration) in Hinblick auf



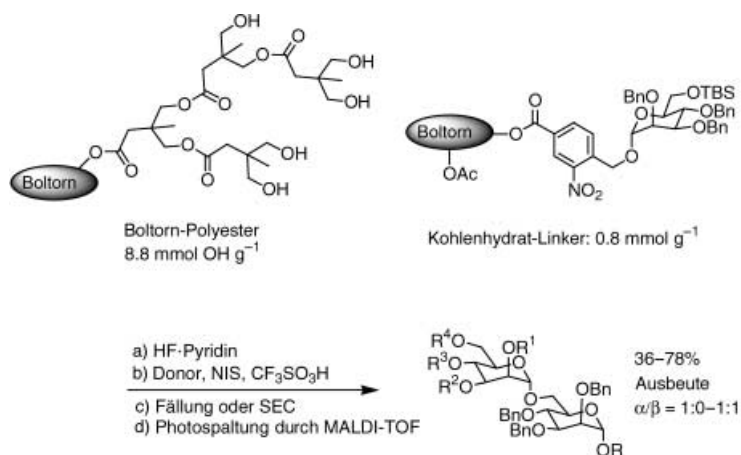
Schema 64. Verwendung und Abtrennung dendritischer aliphatischer Polyether, die als hochbelastbare Träger für z.B. Carbonylverbindungen eingesetzt werden.

die Parallelisierung und Automatisierung solcher Prozesse überlegen zu sein.^[360]

3.4.1.2. Dialyse

Die Dialyse ist eine gut etablierte Technik zur Reinigung von löslichen Polymeren.^[354] Ursprünglich wurde sie hauptsächlich für die Trennung von Biopolymeren in wässriger Lösung angewendet, da die Membranmaterialien nicht mit organischen Solventien kompatibel sind. Heute ist dank verbesserter Membranmaterialien Dialyse in fast jedem organischen Solvens möglich. Typische Trenngrenzen (MWCOs, „molecular weight cut-offs“) liegen bei 1000, 5000 und 20000 g mol⁻¹ (basierend auf linearen Polymerstandards in Wasser). In organischen Solventien können die MWCOs wegen der je nach Lösungsmittel unterschiedlichen Quellung der Membranmaterialien etwas variieren.

Wir führten kürzlich die Dialyse als multiparallele Trenntechnik für lösliche Polymere im Gramm-Maßstab ein (Abbildung 5a, b).^[360] Auf diese Weise kann etwa dendritisches Polyglycerin,^[361] ein chemisch stabiler hochbelastbarer polymerer Träger, in Mehrstufenreaktionen von niedermolekularen Verunreinigungen abgetrennt werden. Ein grundlegender Vorzug dieser Technik ist die Möglichkeit zur Trennung großer Mengen von bis zu 10 mmol Substrat in multiparallelen Ansätzen. Damit ist dieser polymere Träger für die Herstellung kleinerer Bibliotheken (10–100 Verbindungen) in relativ großem Maßstab interessant. Einschränkend bemerkbar machen sich die langen Trennzeiten von 12 bis 36 h und in manchen Fällen die Inkompatibilität mit Membranmaterialien, z.B. bei der Trennung hochreaktiver oder ionischer Verbindungen. Die Dialyse ist ferner ungeeignet für den abschließenden Trennschritt einer polymergestützten Mehrstufensynthese, da die abzuspaltende niedermolekulare Verbindung bei einer Diffusion durch die Membran in ein großes Lösungsmittelvolumen verdünnt würde. Eine Ultrafiltration (siehe Abschnitt 3.4.1.3) ist in diesem Fall besser geeignet.



Schema 63. Disaccharidsynthese mit einem dendritischen Polyesterträger und Reinigung durch SEC. In allen Fällen wurden Thioglycoside als Donoren verwendet.

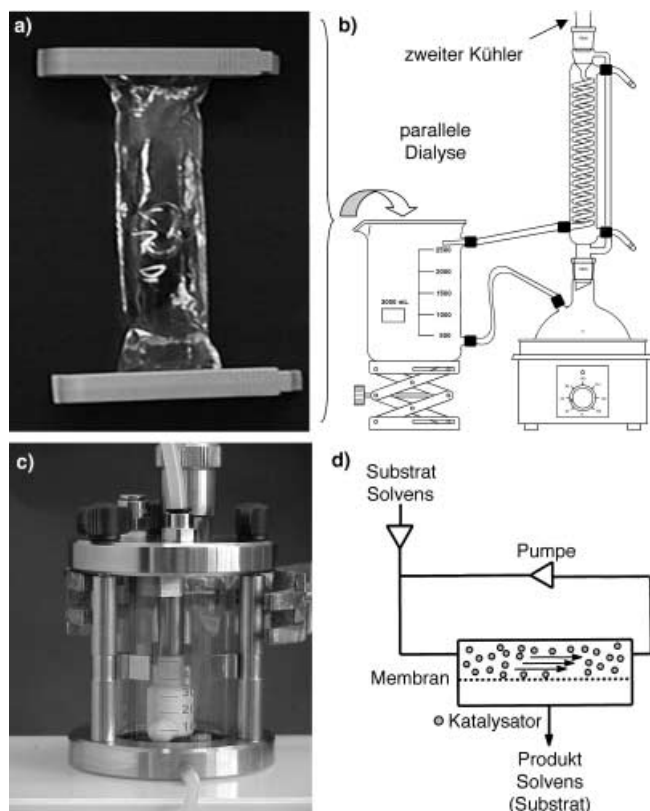


Abbildung 5. a) Dialyseschlauch für die Abtrennung von löslichen polymeren Trägern im mmol-Maßstab; b) Apparatur für die parallele Dialyse von bis zu zwölf Reaktionsgemischen; c) chemisch resistente UF-Einheit für Drücke bis 6 bar; d) Aufbau eines kontinuierlichen Membranreaktors (mit freundlicher Genehmigung von Dr. S. Mecking).

3.4.1.3. Ultrafiltration

Die Ultrafiltration (UF), ursprünglich von Bayer et al. für die automatisierte Peptidsynthese in Lösung eingeführt, ist eine sehr wirksame Membran-Trenntechnik für lösliche Makromoleküle.^[362] Wie die Dialyse kann sie für die Abtrennung niedermolekularer Verbindungen von löslichen polymeren Trägern verwendet werden. Eine Vielzahl von organischen und anorganischen Membranmaterialien mit hoher chemischer Stabilität und Kompatibilität mit den meisten organischen Lösungsmitteln ist mittlerweile käuflich.^[363] Mit UF lassen sich bei Drücken zwischen 3 und 30 bar viel kürzere Trennzeiten (ca. 1–3 h) als mit einer Dialyse erreichen. Um ein Verstopfen der Membran zu vermeiden, müssen mit Rührern ausgestattete UF-Zellen oder Durchflusssysteme verwendet werden. Eine chemisch resistente käufliche Ausführung für Drücke von bis zu 6 bar ist in Abbildung 5c gezeigt.^[364] Für noch höhere Drücke und eine kontinuierliche Reaktionsführung greift man auf HPLC-Systeme zurück, die blasenfrei betrieben werden können (Abbildung 5d). Wegen der hohen Kosten automatisierter Systeme dürfte UF in erster Linie als serielle Trenntechnik infrage kommen.

UF-Techniken werden für die Abtrennung polymerer Träger in mehrstufigen Synthesen und für die Produkttrennung nach dem abschließenden Abspaltungsschritt eingesetzt (Schema 64).^[348, 360] Am häufigsten nutzt man UF jedoch zur Abtrennung polymergebundener Katalysatoren.^[352] UF-Systeme mit kontinuierlichem Fluss („Membranreaktoren“) werden für die homogene Katalyse verwendet. Die Katalysatoren werden hierbei mit amphiphilen dendritischen Makromolekülen komplexiert^[365, 366] oder über Liganden kovalent an solche Dendrimere gebunden.^[367–371] Ursprünglich für lineare polymere Träger eingeführt, kommen bei vielen neueren UF-Anwendungen mittlerweile dendritische polymere Träger zum Einsatz. Sogar Oxazaborolidin-funktionalisierte Mikrogele, eingesetzt als homogene Katalysatoren für die enantioselektive Reduktion von prochiralen Ketonen, wurden mit UF abgetrennt.^[372]

3.4.1.4. Zentrifugation

Der für eine Ultrafiltration erforderliche Druck kann auch durch Zentrifugieren aufgebaut werden. Der Ansatz wird häufig in der Biochemie für die multiparallele Reinigung von Biopolymeren (Proteinen, DNA usw.) genutzt,^[373] allerdings schränkt der Mangel an lösungsmittelresistenten Membranampullen eine breite Anwendung derzeit ein. Die Trennung durch Ultrazentrifugation beruht ähnlich wie mit SEC auf unterschiedlichen Molekülgrößen, d.h. hydrodynamischen Volumina. In beiden Fällen hängt die Trennzeit von der Rotationsgeschwindigkeit der Zentrifuge ab.^[373]

3.4.2. Abtrennung von löslichen polymeren Trägern aufgrund physikochemischer Eigenschaften

3.4.2.1. Fällung/Filtration

Eine Reihe von Trenntechniken für lösliche Polymere wie Fällung/Filtration und Flüssig-flüssig-Phasentrennung beruht auf unterschiedlichen physikochemischen Eigenschaften (z. B. der Löslichkeit). Eine Fällung wird in der Polymerchemie oft eingesetzt, um ein Polymer von niedermolekularen Verunreinigungen zu trennen. Die Methode funktioniert besonders gut bei kristallinen Polymeren mit Glasübergangstemperaturen oberhalb der Raumtemperatur. Eine häufige Anwendung ist die Abtrennung von funktionalisierten PEG- und nicht-vernetzten PS-Trägern.^[349] Für mehrstufige Synthesen ist die Fällung dagegen weniger geeignet, da Verunreinigungen oft im ausgefällten Polymer eingeschlossen bleiben. Eine Prozessautomatisierung ist wegen der für quantitative Fällungen erforderlichen großen Lösungsmittelmengen nur begrenzt möglich.

3.4.2.2. Flüssig-flüssig-Phasentrennung von Polymeren

Eine einfache Methode zur Trennung organischer Moleküle von wasserlöslichen Polymeren beruht auf der Flüssig-flüssig-Phasentrennung zwischen einer organischen Phase (die das organische Produkt enthält) und einer wässrigen Phase (die das wasserlösliche Polymer enthält).^[348, 360] Bergbreiter beschrieb darüber hinaus die Anwendung solcher Zweiphasensysteme für die Rückgewinnung von polymergebundenen Katalysatoren.^[374] Weitere Beispiele für die Anwendung von Zweiphasensystemen (ionische und überkritische Flüssigkeiten, fluorige Phasen) sind in Abschnitt 2 behandelt.

3.4.2.3. Säulenfiltration zur Abtrennung von löslichen polymeren Trägern

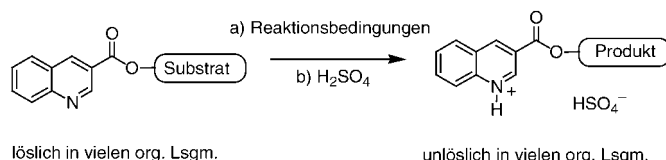
Wenngleich die Säulenfiltration gegenüber konventionellen Aufarbeitungsverfahren keinerlei Vorteil bietet, wird nach Abspaltung des Produkts vom polymeren Träger häufig in einem zusätzlichen Reinigungsschritt über Kieselgel filtriert. Auch die Anwendung zur Trennung polymergebundener Reagentien von niedermolekularen unpolaren Produkten wurde beschrieben.^[375]

4. Sonstige Trenntechniken

Im Folgenden behandeln wir einige spezielle und bislang selten angewendete Techniken. Meist ist ihre Anwendung auf bestimmte Funktionalitäten und Reaktionsbedingungen beschränkt. Keine der Methoden wurde bislang hinsichtlich einer Automatisierung untersucht.

4.1. Phasenwechsel

Die Verwendung von phasenschaltbaren Markierungsgruppen zur Abtrennung von Produkten aus organischen Lösungen beruht entweder auf einer Salzbildung^[376, 377] oder einer Konfigurationsänderung (z. B. *cis-trans*-Isomerisierung).^[378, 379] Perrier und Labelle beschrieben ein einfaches Flüssig-fest-Aufarbeitungsverfahren unter Verwendung einer phasenschaltbaren Markierungsgruppe.^[377] Ein Substrat wird dabei kovalent an ein Chinolinderivat gekuppelt, das in vielen organischen Solventien löslich ist (Schema 65). Nach jedem

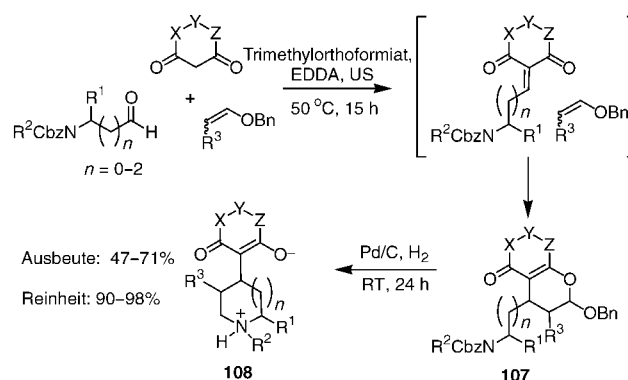


Schema 65. Verwendung einer Chinolin-Markierungsgruppe als Phasenschalter.

Reaktionsschritt kann das Konjugat in guten Ausbeuten (68–91 %) durch Protonierung zum entsprechenden Chinoliniumsalz ausgefällt werden. Nach dem letzten Reaktionsschritt wird das Chinolin abgespalten und ausgefällt, sodass das gewünschte Produkt in hoher Reinheit (> 95 %) zurückbleibt. In vielen Fällen ist das Chinolinderivat hinreichend rein für den nächsten Syntheseschritt. Auf diese Weise wurde eine Reihe von Benzylalkoholen und aromatischen Carboxylaten als Einzelverbindungen und im Gemisch hergestellt. Unvollständig verlaufende Reaktionen, die zu Gemischen aus Chinolinderivaten führen, könnten die Anwendung des Verfahrens einschränken.

Tietze et al. beschrieben kürzlich einen ausgeklügelten Phasenwechsel für die Herstellung von Pyrrolidin-, Piperidin- und Azepanderivaten.^[376] Dabei führt die Bildung eines Betains im Anschluss an eine

Mehrkomponenten-Dominoreaktion zur Ausfällung (Schema 66). Ausgehend von Aminoaldehyden, 1,3-Dicarbonylverbindungen und Enolethern lässt sich zunächst durch Knoevenagel-Kondensation und Hetero-Diels-Alder-Reaktion eine Reihe von funktionalisierten bicyclischen Verbindungen

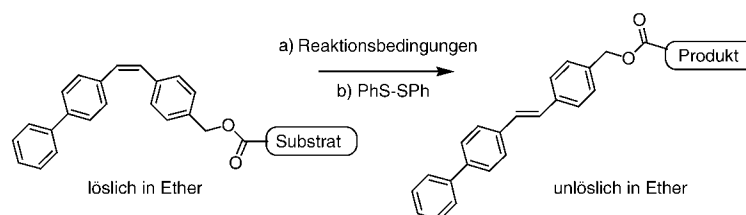


Schema 66. Synthese von Pyrrolidin-, Piperidin- und Azepan-Derivaten. Gereinigt wird durch Fällung der Betaine.

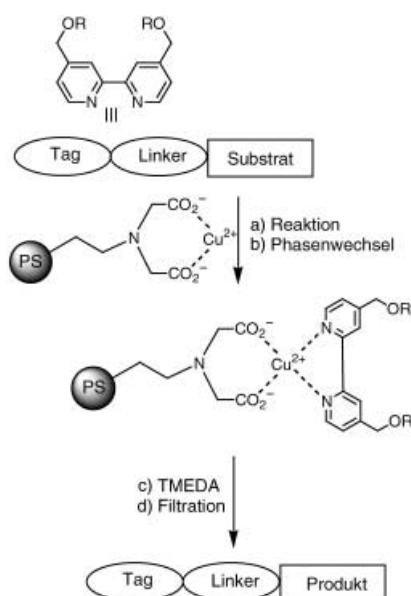
107 erhalten. Nach Abspaltung der Schutzgruppen durch Hydrogenolyse und anschließender reduktiver Aminierung erhält man Diastereomergemische der Betaine 108 in guten Ausbeuten (47–71 %) und hoher Reinheit (> 90 %). Die Produkte sind in Wasser und Methanol gut löslich und können durch Zugabe von Ether leicht ausgefällt werden. Das Verfahren erfordert keinerlei Ankuppeln oder Abspalten einer phasenschaltbaren Markierungsgruppe und spart damit Zeit und Synthesaufwand, ist allerdings auf die Betainbildung beschränkt.

Eine unkonventionelle phasenschaltbare Markierungsgruppe entwickelten Wilcox et al.^[378, 379] Dabei induziert die *cis-trans*-Isomerisierung eines 4-Phenylstilben-Derivats die Fällung aus einem Reaktionsgemisch (Schema 67). Das *cis*-Isomer ist in vielen organischen Lösungsmitteln gut löslich, das *trans*-Isomer fällt dagegen in z. B. Ether oder Methanol aus. Die Isomerisierung lässt sich entweder durch Belichten oder durch Zugabe von Diphenyldisulfid auslösen. Mit diesem Ansatz wurde eine kleine Bibliothek aus Isoxazolininen in hohen Ausbeuten (73–90 %) und Reinheiten (88–95 %) hergestellt.

Ley et al. führten kürzlich einen Festphasen-Cu-Komplex als Abfangreagens für eine Dipyridyl-Markierungsgruppe ein (Schema 68).^[380] Der Ansatz erinnert an die in der Biochemie angewendete Metallchelatchromatographie zur Isolierung von (His)₆-Markierungsgruppen mit stationären Dicarboxylatharz-gebundenen Ni-Komplexen.^[373] Zunächst werden



Schema 67. Stilben-Markierungsgruppen ermöglichen einen Phasenwechsel durch *cis-trans*-Isomerisierung.



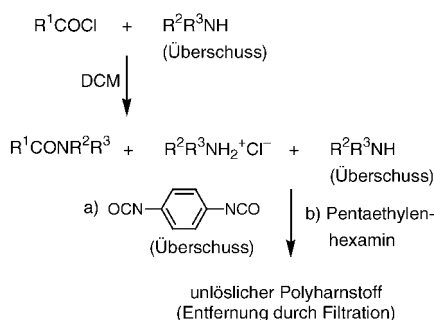
Schema 68. Festphasengebundene Cu-Komplexe wirken als Phasenschalter für Bipyridyl-Markierungsgruppen.

Kupfersalze mit käuflichem Iminoessigsäure-Harz immobilisiert und der entstandene Festphasen-Cu-Komplex anschließend als Phasenschalter für Bipyridyl-derivate eingesetzt. Nach Abspaltung vom Harz mit TMEDA erhält man ausgezeichnete Ausbeuten (92–95 %) und hohe Reinheiten (> 90 %). Wie am Beispiel der Synthese von Hydantoinen und Benzodiazepinen gezeigt wurde, ist der Ansatz breit anwendbar.

Phasenwechselmethoden erscheinen zwar relativ aufwändig, ermöglichen dafür aber eine homogene Reaktionsführung, die Detektion des Reaktionsverlaufs mit Standardmethoden sowie Synthesen in konzentrierter Lösung in großem oder kleinem Maßstab.

4.2. Reinigung durch In-situ-Polymerisation

Eine weitere Reinigungsstrategie ist die Entfernung von nichtumgesetztem Reagens durch Polymerisation. Barrett et al. beschrieben z.B. die Entfernung von sekundären Aminen aus einem Reaktionsgemisch.^[381] Dabei wurden sechs einfache Amine in hohen Ausbeuten (85–96 %) und Reinheiten (92–99 %) in die entsprechenden 3,5-Dichlorbenzamide überführt (Schema 69). Nichtumgesetzte



Schema 69. Entfernen von Verunreinigungen durch In-situ-Polymerisation.

Amine wurden anschließend durch Zugabe von 1,4-Phenylendiisocyanat und dem Vernetzungsreagens Pentaethylenhexamin im Überschuss polymerisiert und die Produkte nach Abfiltrieren der unlöslichen Polyharnstoffe isoliert.

4.3. Nanofiltration

Während die Ultrafiltration (siehe Abschnitt 3.4.1.3.) Partikelgrößen von über 1 nm erfordert, kann die Nanofiltration noch kleinere Teilchen trennen. Vankelecom et al. beschrieben eine einfache Methode, mit der sich Ru- und Rh-Katalysatoren mit voluminösen binap-Liganden ($M_w > 300 \text{ g mol}^{-1}$) direkt über eine Nanofiltrationsmembran in einem kontinuierlichen System abtrennen lassen.^[382] Die Hydratation von ungesättigten Carbonylverbindungen verlief mit sehr hohen TOF- und *ee*-Werten. Obwohl das Verfahren bestimmte Bedingungen (Solvens, Temperatur, Druck) erfordert, kann es offenbar mit einer Reihe von Katalysatoren und Substraten, insbesondere für die Feinchemikaliensynthese, angewendet werden.

4.4. Trennung magnetischer Kügelchen

Magnetische Partikel, die in hochvernetzten Polystyrolkugeln eingeschlossen und mit z.B. Antikörpern versehen sind, finden auf dem Gebiet der Immundiagnostik breite Anwendung.^[383] In der organischen Festphasensynthese war eine magnetische Abtrennung lange durch die Instabilität und/oder die niedrige Beladbarkeit der verfügbaren paramagnetischen Träger eingeschränkt.^[384] Vor kurzem beschrieben Sucholeiki und Perez^[385] sowie Bradley et al.^[386] unabhängig voneinander ein Verfahren zur Herstellung von höher beladbaren (bis ca. 1 mmol g^{-1}) magnetischen Festphasenkügelchen. Unter typischen chemischen Bedingungen in organischen Lösungsmitteln schnitten diese Komposit-Kügelchen besser ab als Standard-Merrifield-Harz. Sie wurden als Abfangreagentien bei der Synthese von Sulfonamiden und Tetrapeptiden eingesetzt.^[385, 386]

5. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Die in diesem Aufsatz vorgestellten Techniken sollen dazu anregen, über Alternativen zu den traditionellen Trennmethoden wie Kristallisation, Destillation und Säulenchromatographie nachzudenken. Festphasenchemische Ansätze haben sich in der Hochdurchsatzsynthese und zur Reinigung großer Verbindungsbibliotheken im kleinen Maßstab zwar gut bewährt, unterliegen aber einigen Einschränkungen. Aus diesem Grund kann es nicht schaden, Techniken in Lösung wieder in Betracht zu ziehen. Die pharmazeutische Industrie beginnt bereits in Teilen damit, zur Parallelsynthese von Einzelverbindungen in Lösung zurückzukehren. Zudem ist das in der Festphasensynthese in Vergessenheit geratene Bemühen um Nachhaltigkeit (Regenerierung von Trägern, Katalysatoren usw.) heute wieder ein Qualitätsmerkmal in der kombinatorischen Synthese.

Die Industrie bemüht sich gegenwärtig verstärkt um die Einwicklung einer „Grünen Chemie“. Dementsprechend wichtig bei allen zukünftigen chemischen Prozessen ist der effiziente Gebrauch von Ressourcen bei minimaler Umweltbelastung. Ionische Flüssigkeiten als Ersatz für flüchtige organische Lösungsmittel können zum Erreichen der Ziele beitragen: Sie minimieren den Katalysatorverbrauch und erhöhen oft die Gesamtaktivität und Selektivität chemischer Prozesse. Die Aufarbeitungsverfahren sind darüber hinaus einfach genug, um die Anforderungen bislang kaum entwickelter paralleler und automatisierter Techniken zu erfüllen.

Zur vernünftigen Einschätzung müssen Strategien mit fluorigen Phasen anderen Phasenmarkierungsstrategien gegenübergestellt werden. Wie diese sind auch fluorige Zweiphasensysteme kein Allheilmittel für sämtliche Probleme der organischen Synthese: Vielmehr bieten sie eine bestimmte Lösung zu einem bestimmten Problem an.

Vor allem in der Kombinatorischen Chemie, die schnelle und allgemein anwendbare Aufarbeitungsverfahren erfordert, sollten perfluormarkierte Katalysatoren, Reagentien und Produkte gute Entwicklungsmöglichkeiten haben. Die bislang häufig angewendete Flüssig-flüssig-Extraktion wird hier voraussichtlich von der Festphasenextraktion verdrängt werden. Diese erfordert einen geringeren Fluoranteil im Molekül und lässt sich sowohl manuell als auch von einem Roboter parallel ausführen. Eine breite Anwendung perfluorierter Solventien ist allerdings wegen ihrer negativen Langzeitauswirkungen auf die Umwelt nicht wünschenswert. Fluoriertes Kieselgel, das leicht regeneriert und wiederverwendet werden kann, ist für den kleinen Maßstab sicher eine gute Alternative. Außerhalb der Kombinatorischen Chemie könnten fluormarkierte Katalysatoren im industriellen Maßstab in der fluorigen Zweiphasenkatalyse oder bei der Synthese in scCO_2 Verwendung finden. Anders als in der Laborsynthese, in der eine geschlossene Reaktionsführung und die Regenerierung von fluorierten Solventien kaum möglich sind, können hochsiedende Fluoralkane in industriellen Prozessen in geschlossenen Kreisläufen zur Katalysator-Immobilisierung eingesetzt werden. Auf die effiziente Rückgewinnung von Fluoralkanen kann man aus Umweltgründen und wegen der hohen Kosten solcher Lösungsmittel nicht verzichten.

In der „normalen“ organischen Synthese dürften fluorige Systeme vorerst keine Rolle spielen, müssten sie sich doch gegen eine Vielzahl von bewährten konventionellen und festphasengebundenen Reagentien durchsetzen. Sie könnten aber zumindest für einige Spezialanwendungen in der kommerziellen Feinchemikaliensynthese infrage kommen, die eine einfache Abtrennung und Regenerierung erfordern.

Ein großer Vorteil von SCF-Techniken gegenüber allen anderen Verfahren in Lösung ist die einfache Produktisolierung. Aus SCFs, die bei Normaldruck gasförmig sind, können durch einfache Druckerniedrigung völlig trockene Produkte isoliert werden. Insbesondere für die Produktion von Pharmazeutika, in denen Lösungsmittelsuren nicht toleriert werden können, ist dies ein überaus wichtiger Punkt. Das einstellbare Lösungsvermögen von SCFs ermöglicht eine Anzahl ausgeklügelter Trennverfahren, die im Wesentlichen für die Abtrennung von Katalysatoren interessant sind. scCO_2

hat zudem das Zeug, als ideales „grünes Lösungsmittel“ eine Vielzahl von potenziell gefährlichen organischen Lösungsmitteln zu ersetzen, insbesondere bei der Herstellung von Pharmazeutika, Kosmetika und Lebensmittelzusätzen.

Anders als die alternativen Ansätze zur Lösungsschemie haben Festphasenträger bislang das Feld der Kombinatorischen Chemie und der Automatisierung von Trenntechniken beherrscht. Nach zehn Jahren intensiver Forschung gibt es jedoch noch immer keinen polymeren Träger, der in der Kombinatorischen Chemie universell anwendbar wäre: Jedes Polymer hat seine spezifischen Vor- und Nachteile (z.B. chemische Resistenz, Polarität, Beladbarkeit). Auch lösliche polymere Träger wurden – wenn auch weniger intensiv – im vergangenen Jahrzehnt intensiv untersucht und angewendet. Was die Stabilität anbelangt, sind aliphatische Polyether und nichtvernetztes Polystyrol die vielversprechendsten Kandidaten. Dendritische und lineare polyfunktionelle lösliche Polymere weisen bei Weitem die höchste Beladbarkeit auf und kommen als Träger für Reagentien und Katalysatoren in der kombinatorischen Synthese sicher infrage. Viele Trennverfahren für lösliche polymere Träger sind mittlerweile zwar bekannt (sogar einige für parallele Arbeitsweisen), weiter erforderlich sind aber Fortschritte zur Automatisierung von Trenntechniken für die Lösungsschemie. So lassen etwa die Größenselektivität und Lösungsmittelresistenz von Membranen in der Dialyse und Ultrafiltration gegenwärtig zu wünschen übrig.

Im Bereich polymerbasierter Trenntechniken gibt es viele neue Entwicklungen, darunter ausgeklügelte Trennverfahren und Phasenwechselstrategien einschließlich Catch-and-Release. Wenn auch Vorhersagen zur Bedeutung dieses Gebiets sehr spekulativ sind, so wird doch die Zahl der polymerbasierten Trennungen mit Sicherheit enorm steigen.

Ein Patentrezept liefert keiner der hier vorgestellten alternativen Trennansätze! Entscheidend für eine erfolgreiche Trennung ist vielmehr die Suche nach der angemessenen Trenntechnik. Jedes chemische Problem kann nur mit einem richtig ausgewählten und optimierten Verfahren gelöst werden. Noch viel wichtiger wird dies bei der Übertragung auf parallele Verfahren, denn kleinere Trennprobleme potenzieren sich bei der Anwendung auf eine ganze Bibliothek. Bei der Suche nach neuen Trennstrategien sollte man sich jedoch immer bewusst sein, dass diese nur Mittel zum Zweck sind (dem Erreichen eines Synthesziels) – und nicht umgekehrt.

Abkürzungen

acac	Acetylacetonat
BARF	Tetrakis(3,5-bis(trifluormethyl)phenyl)borat
binap	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
binaphos	2-(Diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl-2-yl-1,1'-binaphthyl-2,2'-diyl-phosphit
binol	2,2'-Dihydroxy-1,1'-binaphthyl
BMIM	1- <i>n</i> -Butyl-3-methylimidazolium
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
BSA	Bis(trimethylsilyl)acetamid
CESS	Katalyse und Extraktion mit überkritischer Lösung

CMS-DVB	Poly(chlormethylstyrol- <i>co</i> -divinylbenzol)
cod	Cyclooctadien
CSS	Kristallisation aus überkritischer Lösung
Cy	Cyclohexyl
DBU	Diazabicycloundecen
dca	Dicyanamid-Anion
DC	Dünnschichtchromatographie
DCT	Dichlortriazen
DIC	5-(3,3-Dimethyl-1-triazenyl)-1 <i>H</i> -imidazol-4-carboxamid
DIEA	Diisopropylethylamin
DIPT	Diisopropyltartrat
DME	Dimethoxyethan
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMFP	1,3-Dimethyl-2-fluorpyridinium-4-toluolsulfonat
DMSO	Dimethylsulfoxid
DuPhos	1,2-Bis(2,5-dimethylphospholano)benzol
EDDA	Ethylendiammoniumdiacetat
<i>ee</i>	Enantiomerenüberschuss
EMIM	1-Ethyl-3-methylimidazolium
FBC	fluorige Zweiphasenkatalyse
FBS	fluoriges Zweiphasensystem
FC-72	Perfluoralkan-Solvens, hauptsächlich C ₆ F ₁₄
FRPSG	perfluoriertes Reversed-Phase-Silicagel
GPC	Gelpermeationschromatographie
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-hexafluorophosphat
hfacac	Hexafluoracetylacetonat
HMB	4-Hydroxymethylbenzoesäure
HPLC	Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie
LC	Flüssigkeitschromatographie
MTO	Methyltrioxorhenium
MWCO	Molekulargewichts-Trenngrenze
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NMP	<i>N</i> -Methylpyrrolidon
PAM	Phenylacetamidomethyl
PAMAM	Polyamidoamin
PEG	Polyethylenglycol
PFMCH	Perfluormethylcyclohexan
PG	Schutzgruppe
PS	Polystyrol
PyBroP	Bromtris(pyrrolidin)phosphonium-hexafluorophosphat
RCM	Ringschlussmetathese
RESS	schnelle Expansion von überkritischen Lösungen
ROMP	ringöffnende Metathese-Polymerisation
salen	<i>N,N'</i> -Bis(2-hydroxybenzyliden)-1,2-diaminoethan
SASP	überkritische Anti-Solvens-Fällung
scCO ₂	überkritisches Kohlendioxid
SCF	überkritische Flüssigkeit
SCWO	Oxidation in überkritischem Wasser
SEC	Größenausschlusschromatographie
SER	Abtrennungsreagens
SFE	selektive Extraktion aus überkritischer Flüssigkeit
TBAB	Tetrabutylammoniumbromid
TBHP	<i>tert</i> -Butylhydroperoxid
TBME	<i>tert</i> -Butylmethylether

TBTU	Benzotriazolyltetramethyluronium-tetrafluoroborat
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidin- <i>N</i> -oxid
TFA	Trifluoressigsäure
<i>T_g</i>	Glasübergangstemperatur
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethyldiamin
tolbinap	2,2'-Bis(ditoluylphosphino)-1,1'-binaphthyl
UF	Ultrafiltration
US	Ultraschall

Eingegangen am 20. Dezember 2001 [A 508]

Übersetzt von Priv.-Doz. Dr. Christoph Rücker, Universität Bayreuth

- [1] Entgegen seiner ursprünglichen Bedeutung wird der Begriff „kombinatorische Synthese“ heute meist als Synonym für die (automatische) Parallelsynthese von Verbindungsbibliotheken verwendet.
- [2] IUPAC-Empfehlungen zur Kombinatorischen Chemie siehe: S. Bräse, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 893–906.
- [3] D. P. Curran, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1230–1255; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1174–1196.
- [4] K. R. Seddon, *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **1997**, *68*, 351–356.
- [5] T. Welton, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2071–2083.
- [6] P. Wasserscheid, W. Keim, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3926–3945; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3772–3789.
- [7] J. L. Scott, D. R. MacFarlane, C. L. Raston, C. M. Teoh, *Green Chem.* **2000**, *4*, 123–126.
- [8] R. Sheldon, *Chem. Commun.* **2001**, 2399–2407.
- [9] D. R. MacFarlane, J. Golding, S. Forsyth, M. Forsyth, G. B. Deacon, *Chem. Commun.* **2001**, 1430–1431.
- [10] P. A. Z. Suarez, J. E. L. Dullius, S. Einloft, R. F. de Souza, J. Dupont, *Polyhedron* **1996**, *15*, 1217–1219.
- [11] P. Bonhôte, A.-P. Dias, N. Papageorgiou, K. Kalyanasundaram, M. Grätzel, *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 1168–1178.
- [12] S. V. Dzyuba, R. A. Bartsch, *Chem. Commun.* **2001**, 1466–1467.
- [13] C. E. Song, W. H. Shim, E. J. Roh, S. Lee, J. H. Choi, *Chem. Commun.* **2001**, 1122–1123.
- [14] L. Xu, W. Chen, J. Xiao, *Organometallics* **2000**, *19*, 1123–1127.
- [15] Y. Chauvin, L. Mussmann, H. Olivier, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2941–2943; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2698–2700.
- [16] F. Favre, H. Olivier-Bourbigou, D. Commereuc, L. Saussine, *Chem. Commun.* **2001**, 1360–1361.
- [17] S. Steines, B. Drießen-Hölscher, P. Wasserscheid, *J. Prakt. Chem.* **2000**, *342*, 348–354.
- [18] A. L. Monteiro, F. K. Zinn, R. F. de Souza, J. Dupont, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *2*, 177–179.
- [19] D. E. Kaufmann, M. Nouroozian, H. Henze, *Synlett* **1996**, 1091–1092.
- [20] A. J. Carmichael, M. J. Earle, J. D. Holbrey, P. B. McCormac, K. R. Seddon, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 997–1000.
- [21] H. Hagiwara, Y. Shimizu, T. Hoshi, T. Suzuki, M. Ando, K. Ohkubo, C. Yokoyama, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4349–4351.
- [22] V. P. W. Böhm, W. A. Herrmann, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1017–1025.
- [23] V. Calò, A. Nacci, L. Lopez, N. Mannarini, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8973–8976.
- [24] V. Calò, A. Nacci, A. Monopoli, L. Lopez, A. di Cosmo, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6071–6077.
- [25] L. Xu, W. Chen, J. Ross, J. Xiao, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 295–297.
- [26] R. R. Deshmukh, R. Rajagopal, K. V. Srinivasan, *Chem. Commun.* **2001**, 1544–1545.
- [27] C. J. Mathews, P. J. Smith, T. Welton, *Chem. Commun.* **2000**, 1249–1250.
- [28] R. Rajagopal, D. V. Jarikote, K. V. Srinivasan, *Chem. Commun.* **2002**, 616–617.
- [29] S. T. Handy, X. Zhang, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 233–236.
- [30] J. Sirieix, M. Oßberger, B. Betzemeier, P. Knochel, *Synlett* **2000**, *11*, 1613–1615.

- [31] J. Howarth, P. James, J. Dai, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 10319–10321.
- [32] W. Chen, L. Xu, C. Chatterton, J. Xiao, *Chem. Commun.* **1999**, 1247–1248.
- [33] C. de Bellefon, E. Pollet, P. Grenouillet, *J. Mol. Catal.* **1999**, 145, 121–126.
- [34] C. E. Song, E. J. Roh, *Chem. Commun.* **2000**, 837–838.
- [35] G. S. Owens, M. M. Abu-Omar, *Chem. Commun.* **2000**, 1165–1166.
- [36] J. Howarth, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6627–6629.
- [37] I. Klement, H. Lütjens, P. Knochel, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 1605–1607; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1454–1456.
- [38] R. D. Singer, P. J. Scammells, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6831–6833.
- [39] G. Bar, A. F. Parsons, C. B. Thomas, *Chem. Commun.* **2001**, 1350–1351.
- [40] J. Howarth, K. Hanlon, D. Fayne, P. McCormac, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3097–3100.
- [41] T. Fischer, A. Sethi, T. Welton, J. Woolf, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 793–796.
- [42] C. W. Lee, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2461–2464.
- [43] M. J. Earle, P. B. McCormac, K. R. Seddon, *Green Chem.* **1999**, 1, 23–25.
- [44] F. Zulfiqar, T. Kitazume, *Green Chem.* **2000**, 2, 137–139.
- [45] W. Keim, D. Vogt, H. Waffenschmidt, P. Wasserscheid, *J. Catal.* **1999**, 186, 481–484.
- [46] C. E. Song, C. R. Oh, E. J. Roh, D. J. Choo, *Chem. Commun.* **2000**, 1743–1744.
- [47] K. K. Laali, V. J. Gettewert, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 35–40.
- [48] J. Peng, Y. Deng, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5917–5919.
- [49] C. Wheeler, K. N. West, C. L. Liotta, C. A. Eckert, *Chem. Commun.* **2001**, 887–888.
- [50] R. J. C. Brown, P. J. Dyson, D. J. Ellis, T. Welton, *Chem. Commun.* **2001**, 1862–1863.
- [51] L. A. Blanchard, D. Hancu, E. J. Beckman, J. F. Brennecke, *Nature* **1999**, 399, 28–29.
- [52] R. A. Brown, P. Pollet, E. McKoon, C. A. Eckert, C. L. Liotta, P. G. Jessop, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 1254–1255.
- [53] Siehe Lit. [52].
- [54] F. Liu, M. B. Abrams, R. T. Baker, W. Tumas, *Chem. Commun.* **2001**, 433–434.
- [55] M. F. Sellin, P. B. Webb, D. J. Cole-Hamilton, *Chem. Commun.* **2001**, 781–782.
- [56] A. Bösmann, G. Franciò, E. Janssen, M. Solinas, W. Leitner, P. Wasserscheid, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 2769–2771; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2697–2699.
- [57] Siehe Lit. [55].
- [58] Siehe Lit. [56].
- [59] M. Vogt, Dissertation, Technische Hochschule Aachen, **1991**.
- [60] I. T. Horváth, J. Rábai, *Science* **1994**, 266, 72–75.
- [61] B. Cornils, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2147–2149; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2057–2059.
- [62] I. T. Horváth, *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 641–650.
- [63] R. H. Fish, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 1677–1680.
- [64] B. Betzemeier, P. Knochel, *Top. Curr. Chem.* **1999**, 206, 61–78.
- [65] E. de Wolf, G. van Koten, B.-J. Deelman, *Chem. Soc. Rev.* **1999**, 28, 37–41.
- [66] A. Endres, G. Maas, *Chem. Unserer Zeit* **2000**, 34, 382–393.
- [67] P. Lo Nostro, *Adv. Colloid Interface Sci.* **1995**, 56, 245–287.
- [68] In diesem Aufsatz – wie in großen Teilen der einschlägigen Literatur – wird für Perfluoralkane, Perfluoralkylamine und Perfluorether der Begriff „fluorige Solventien“ zur Unterscheidung von „organischen Solventien“ verwendet.
- [69] A. R. Ravishankara, S. Solomon, A. A. Turnipseed, R. F. Warren, *Science* **1993**, 259, 194–199.
- [70] L. P. Barthel-Rosa, J. A. Gladysz, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, 587–605.
- [71] C. Rocaboy, D. Rutherford, B. L. Bennet, J. A. Gladysz, *J. Phys. Org. Chem.* **2000**, 13, 596–603.
- [72] B. Richter, E. de Wolf, G. van Koten, B.-J. Deelman, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3885–3893.
- [73] D. P. Curran, *Synlett* **2001**, 1488–1496.
- [74] D. W. Zhu, *Synthesis* **1993**, 953–954.
- [75] Die Löslichkeit von Sauerstoff in Perfluoralkanen liegt bei 40 bis 50 Vol-% und ist damit etwa doppelt so hoch wie in den entsprechenden Kohlenwasserstoffen. Die Löslichkeit von Sauerstoff in Wasser beträgt zum Vergleich 3 Vol-% bei 20 °C.
- [76] J. G. Riess, M. LeBlanc, *Angew. Chem.* **1978**, 90, 654–668; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, 17, 621–635.
- [77] T. H. Maugh II, *Science* **1979**, 206, 205.
- [78] J. G. Riess, M. LeBlanc, *Pure Appl. Chem.* **1982**, 54, 2383–2406.
- [79] J. G. Weers, *J. Fluorine Chem.* **1993**, 64, 73–93.
- [80] I. Klement, P. Knochel, *Synlett* **1995**, 1113–1114.
- [81] I. Klement, P. Knochel, *Synlett* **1996**, 1004–1006.
- [82] R. Grigg, M. York, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7255–7258.
- [83] J. R. Morphy, Z. Rankovic, M. York, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7509–7511.
- [84] Mit steigender Temperatur steigt auch die wechselseitige Löslichkeit, weshalb die Unterscheidung zwischen homogenen und heterogenen Reaktionen schwierig wird. In einem heterogenen Gemisch kann eine Reaktion entweder homogen verlaufen (mit dem geringen Anteil des Katalysators in der organischen Phase oder dem geringen Anteil des Substrats in der fluorigen Phase) oder heterogen (über die flüssig-flüssig-Phasengrenze hinweg) oder durch eine Kombination dieser Reaktionswege. In diesem Zusammenhang spricht man in der Literatur bisweilen verallgemeinernd und ohne genaue Kenntnis des Reaktionsverlaufs von einer „homogenen Zweiphasenkatalyse“ (ein Oxymoron!). Wir schlagen vor, den Begriff „homogene Zweiphasenkatalyse“ nur in jenen seltenen Fällen zu gebrauchen, in denen die Reaktionswege untersucht sind und die homogene Katalyse überwiegt.
- [85] I. T. Horváth, G. Kiss, R. A. Cook, J. E. Bond, P. A. Stevens, J. Rábai, E. J. Mozeleski, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 3133–3143.
- [86] B. Richter, A. L. Spek, G. van Koten, B.-J. Deelman, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 3945–3951.
- [87] J. J. J. Juliette, D. Rutherford, I. T. Horváth, J. A. Gladysz, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 2696–2704.
- [88] J. J. J. Juliette, I. T. Horváth, J. A. Gladysz, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 1682–1684; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1610–1612.
- [89] J. A. Gladysz, L. V. Dinh, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8995–8998.
- [90] E. de Wolf, E. A. Speets, B.-J. Deelman, G. van Koten, *Organometallics* **2001**, 20, 3686–3690.
- [91] V. Chechik, R. M. Crooks, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 1243–1244.
- [92] A. Endres, G. Maas, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6365–6368.
- [93] J. Moineau, G. Pozzi, S. Quici, D. Sinou, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7583–7586.
- [94] S. Saito, Y. Chounan, T. Nogami, O. Ohmori, Y. Yamamoto, *Chem. Lett.* **2001**, 444–445.
- [95] R. King, D. Sinou, G. Pozzi, A. Choplin, F. Quignard, S. Busch, S. Kainz, D. Koch, W. Leitner, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 9439–9442.
- [96] M. Cavazzini, G. Pozzi, S. Quici, D. Maillard, D. Sinou, *Chem. Commun.* **2001**, 1220–1221.
- [97] B. Betzemeier, P. Knochel, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2736–2738; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2623–2624.
- [98] S. Schneider, W. Bannwarth, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 4293–4296; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4142–4145.
- [99] S. Schneider, W. Bannwarth, *Helv. Chim. Acta* **2001**, 84, 735–742.
- [100] C. Markert, W. Bannwarth, *Helv. Chim. Acta* **2002**, 85, 1877–1882.
- [101] B. Betzemeier, M. Cavazzini, S. Quici, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4343–4346.
- [102] T. Nishimura, Y. Maeda, N. Kakiuchi, S. Uemura, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 4301–4305.
- [103] Nach Lit. [102] ist der Aktivitätsverlust auf ein Ausfallen von Palladium zurückzuführen.
- [104] B. Betzemeier, P. Knochel in *Peroxide Chemistry* (Hrsg.: W. Adam), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 454–468.
- [105] S. Colonna, N. Gaggero, F. Montanari, G. Pozzi, S. Quici, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 181–186.
- [106] B. Betzemeier, F. Lhermitte, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6667–6670.
- [107] G. Pozzi, M. Cavazzini, S. Quici, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7605–7608.
- [108] J.-M. Vincent, A. Rabion, V. K. Yachandra, R. H. Fish, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2438–2440; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2346–2349.
- [109] G. Pozzi, F. Montanari, S. Quici, *Chem. Commun.* **1997**, 69–70.
- [110] G. Pozzi, M. Cavazzini, F. Cinato, F. Montanari, S. Quici, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1947–1955.
- [111] M. Cavazzini, A. Manfredi, F. Montanari, S. Quici, G. Pozzi, *Chem. Commun.* **2000**, 2171–2172.

- [112] G. Pozzi, F. Cinato, F. Montanari, S. Quici, *Chem. Commun.* **1998**, 877–878.
- [113] B. Betzemeier, F. Lhermitte, P. Knochel, *Synlett* **1999**, 489–491.
- [114] A. G. M. Barrett, D. C. Braddock, D. Catterick, D. Chadwick, J. P. Henschke, R. M. McKinnell, *Synlett* **2000**, 847–849.
- [115] K. Mikami, Y. Mikami, Y. Matsumoto, J. Nishikido, F. Yamamoto, H. Nakajima, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 289–292.
- [116] J. Xiang, S. Toyoshima, A. Orita, J. Otera, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 3782–3784; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3670–3672.
- [117] B. Bucher, D. P. Curran, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9617–9621.
- [118] H. Kleijn, E. Rijnberg, J. T. B. H. Jastrzebski, G. van Koten, *Org. Lett.* **1999**, 1, 853–855.
- [119] Y. Nakamura, S. Takeuchi, Y. Ohgo, D. P. Curran, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 57–60.
- [120] Y. Nakamura, S. Takeuchi, K. Okumura, Y. Ohgo, *Tetrahedron* **2001**, 57, 5565–5571.
- [121] Y. Tian, K. S. Chan, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8813–8816.
- [122] M. Wende, R. Meier, J. A. Gladysz, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11490–11491.
- [123] W. Bannwarth, E. Felder, *Combinatorial Chemistry: A Practical Approach*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.
- [124] A. Studer, S. Hadida, R. Ferritto, S.-Y. Kim, P. Jeger, P. Wipf, D. P. Curran, *Science* **1997**, 275, 823–826.
- [125] D. P. Curran, S. Hadida, S.-Y. Kim, Z. Luo, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6607–6615.
- [126] D. P. Curran, S. Hadida, M. He, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6714–6715.
- [127] Q. Zhang, Z. Luo, D. P. Curran, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8866–8873.
- [128] K. Olofsson, S.-Y. Kim, M. Larhed, D. P. Curran, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4539–4541.
- [129] D. Crich, S. Neelamkavil, F. Sartillo-Piscil, *Org. Lett.* **2000**, 2, 4029–4031.
- [130] D. Crich, G. R. Barba, *Org. Lett.* **2000**, 2, 989–991.
- [131] C. Palomo, J. M. Aizpurnua, I. Loinaz, M. J. Fernandez-Berridi, L. Irusta, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2361–2364.
- [132] A. Galante, P. Lhoste, D. Sinou, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5425–5427.
- [133] S. Barthélémy, S. Schneider, W. Bannwarth, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 807–810.
- [134] D. Crich, S. Neelamkavil, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7449–7450.
- [135] Y. Nakamura, S. Takeuchi, Y. Ohgo, D. P. Curran, *Tetrahedron* **2000**, 56, 351–356.
- [136] B. Linclau, A. K. Singh, D. P. Curran, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2835–2842.
- [137] D. E. Bergbreiter, N. Koshti, J. G. Franchina, J. D. Frels, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 1081–1084; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1039–1042.
- [138] D. Schwinn, W. Bannwarth, *Helv. Chim. Acta* **2002**, 85, 255–264.
- [139] B. Hungerhoff, H. Sonnenschein, F. Theil, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 2550–2552; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2492–2494.
- [140] A. Studer, P. Jeger, P. Wipf, D. P. Curran, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2917–2924.
- [141] Z. Luo, J. Williams, R. W. Read, D. P. Curran, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4261–4266.
- [142] Z. Luo, Q. Zhang, Y. Oderaotoshi, D. P. Curran, *Science* **2001**, 291, 1766–1769.
- [143] D. P. Curran, Y. Oderaotoshi, *Tetrahedron* **2001**, 57, 5243–5253.
- [144] I. Ryu, S. Kreimerman, T. Niguma, S. Minakata, M. Komatsu, Z. Luo, D. P. Curran, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 947–950.
- [145] Z. Szilávik, G. Tárkányi, Á. Gömöry, J. Rábai, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2347–2349.
- [146] C. Cagniard de Latour, *Ann. Chim. Phys.* **1822**, 21, 127–132.
- [147] K. Zosel, *Angew. Chem.* **1978**, 90, 748–755; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, 17, 702.
- [148] M. McHugh, V. J. Krukonsis, *Supercritical Fluid Extraction*, 2. Aufl., Butterworth-Heinemann, Boston, **1994**.
- [149] A. S. Teja, C. A. Eckert, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2000**, 39, 4442–4444.
- [150] W. H. Hauthal, *Chemosphere* **2001**, 43, 123–135.
- [151] R. S. Oakes, A. A. Clifford, C. M. Rayner, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 917–941.
- [152] „Green Chemical Syntheses and Processes“: J. W. Tester, R. L. Danheiser, R. D. Weinstein, A. Renslo, J. D. Taylor, I. J. Steinfeld, *ACS Symp. Ser.* **2000**, 767, 270–291.
- [153] M. Perrut, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2000**, 39, 4531–4535.
- [154] W. Leitner, *Top. Curr. Chem.* **1999**, 206, 107–132.
- [155] P. G. Jessop, T. Ikariya, R. Noyori, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 475–493.
- [156] A. Baiker, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 453–473.
- [157] P. G. Jessop, W. Leitner, *Chemical Synthesis using Supercritical Fluids*, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**.
- [158] R. C. Reid, J. M. Prausnitz, B. E. Poling, *The Properties of Gases and Liquids*, 4. Aufl., McGraw-Hill, New York, **1987**.
- [159] A. A. Clifford, *Fundamentals of Supercritical Fluids*, Oxford University Press, Oxford, **1998**.
- [160] R. W. Shaw, T. B. Brill, R. A. Clifford, C. A. Eckert, E. U. Franck, *Chem. Eng. News* **1991**, 69 (51), 26–39.
- [161] J. M. Tanko, J. F. Blackert, *Science* **1994**, 263, 203–205.
- [162] P. G. Jessop, T. Ikariya, R. Noyori, *Nature* **1994**, 368, 231–233.
- [163] P. G. Jessop, Y. Hsiao, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 344–355.
- [164] S. D. Naik, L. K. Doraiswamy, *AIChE J.* **1998**, 44, 612–646.
- [165] J. M. DeSimone, E. E. Murray, Y. Z. Menceloglu, J. B. McClain, R. J. Romack, J. R. Combes, *Science* **1994**, 265, 356–359.
- [166] Y. Lin, N. G. Smart, C. M. Wai, *Trends Anal. Chem.* **1995**, 14, 123–133.
- [167] A. K. Dillow, S. L. J. Yun, D. Suleiman, D. L. Boatright, C. L. Liotta, C. A. Eckert, *Ind. Eng. Chem. Res.* **1996**, 35, 1801–1806.
- [168] A. Tavana, A. D. Randolph, *AIChE J.* **1989**, 35, 1625–1630.
- [169] G. Franciò, K. Wittmann, W. Leitner, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 621, 130–142.
- [170] S. Kainz, A. Brinkmann, W. Leitner, A. Pfaltz, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6421–6429.
- [171] D. Koch, W. Leitner, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 13398–13404.
- [172] T. Osswald, S. Schneider, S. Wang, W. Bannwarth, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2965–2967.
- [173] J. W. Tom, P. G. Debenedetti, *J. Aerosol Sci.* **1991**, 22, 555–584.
- [174] „Supercritical Fluid Science and Technology“: P. S. Mohamed, D. S. Halverson, P. G. Debenedetti, R. K. Prud’homme, *ACS Symp. Ser.* **1989**, 406, 355–378.
- [175] P. G. Debenedetti, *Supercritical Fluids, Fundamentals for Application*, Kluwer, Dordrecht, **1994**.
- [176] D. A. Canelas, D. E. Beets, J. M. DeSimone, M. Z. Yates, K. P. Johnson, *Macromolecules* **1998**, 31, 6794–6805.
- [177] A. Bertucco, P. Canu, L. Devetta, *Ind. Eng. Chem. Res.* **1997**, 36, 2626–2633.
- [178] M. G. Hitzler, M. Poliakoff, *Chem. Commun.* **1997**, 1667–1668.
- [179] M. G. Hitzler, F. R. Smail, S. K. Ross, M. Poliakoff, *Org. Process Res. Dev.* **1998**, 2, 137–146.
- [180] B. Minder, T. Mallat, K. H. Pickel, K. Steiner, A. Baiker, *Catal. Lett.* **1995**, 34, 1–9.
- [181] R. Wandeler, N. Künzle, M. S. Schneider, T. Mallat, A. Baiker, *Chem. Commun.* **2001**, 673–674.
- [182] J. Xiao, S. C. A. Nefkens, P. G. Jessop, T. Ikariya, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2813–2816.
- [183] M. J. Burk, S. Feng, M. F. Gross, W. Tumas, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 8277–8278.
- [184] J. W. Rathke, R. J. Klingler, T. R. Krause, *Organometallics* **1991**, 10, 1350–1355.
- [185] R. J. Klingler, J. W. Rathke, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4772–4785.
- [186] D. R. Palo, C. Erkey, *Ind. Eng. Chem. Res.* **1998**, 37, 4203–4206.
- [187] D. R. Palo, C. Erkey, *Ind. Eng. Chem. Res.* **1999**, 38, 2163–2165.
- [188] S. Kainz, D. Koch, W. Baumann, W. Leitner, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 1699–1701; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1628–1630.
- [189] I. Bach, D. J. Cole-Hamilton, *Chem. Commun.* **1998**, 1463–1464.
- [190] B. Lin, A. Akgerman, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2001**, 40, 1113–1118.
- [191] Über die analoge Umsetzung in überkritischem CO₂ mit dem Katalysator [Rh(cod)(DuPhos)]⁺BARF[−] berichteten Lin und Akgerman.^[190]
- [192] G. Musie, M. Wei, B. Subramaniam, D. H. Busch, *Coord. Chem. Rev.* **2001**, 219, 789–820.
- [193] L. Zhou, C. Erkey, A. Akgerman, *AIChE J.* **1995**, 41, 2122–2130.
- [194] L. Zhou, A. Akgerman, *Ind. Eng. Chem. Res.* **1995**, 34, 1588–1595.
- [195] W. M. Nelson, I. K. Puri, *Ind. Eng. Chem. Res.* **1997**, 36, 3446–3452.
- [196] H. Schmieder, N. Dahmen, J. Schön, G. Wiegand, *Chemistry Under Extreme or Non-Classical Conditions*, Wiley, New York, **1997**.

- [197] U. Kreher, S. Schebesta, D. Walther, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1998**, 624, 602–612.
- [198] D. R. Pesiri, D. K. Morita, W. Glaze, W. Tumas, *Chem. Commun.* **1998**, 1015–1016.
- [199] E. Sahle-Demessie, M. A. Gonzales, J. Enriquez, Q. Zhao, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2000**, 39, 4858–4864.
- [200] G. T. Musie, M. Wei, B. Subramaniam, D. H. Busch, *Inorg. Chem.* **2001**, 40, 3336–3341.
- [201] L. Jia, H. Jiang, J. Li, *Chem. Commun.* **1999**, 985–986.
- [202] M. A. Carroll, A. B. Holmes, *Chem. Commun.* **1998**, 1395–1396.
- [203] D. K. Morita, D. R. Pesiri, S. A. David, W. H. Gaze, W. Tumas, *Chem. Commun.* **1998**, 1397–1398.
- [204] T. R. Early, R. S. Gordon, M. A. Carroll, A. B. Holmes, R. E. Shute, I. F. McConvey, *Chem. Commun.* **2001**, 1966–1967.
- [205] A. Fürstner, D. Koch, K. Langeman, W. Leitner, C. Six, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2562–2565; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2466–2469.
- [206] A. Fürstner, L. Ackermann, K. Beck, H. Hori, D. Koch, K. Langeman, C. Six, W. Leitner, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9000–9006.
- [207] M. E. Paulaitis, G. C. Alexander, *Pure Appl. Chem.* **1987**, 59, 61–68.
- [208] Y. Ikushima, N. Saito, M. Arai, *J. Phys. Chem.* **1992**, 96, 2293–2297.
- [209] R. D. Weinstein, A. R. Renslo, J. G. Danheiser, J. G. Harris, J. W. Terter, *J. Phys. Chem.* **1996**, 100, 12337–12341.
- [210] S. Kim, K. P. Johnston, *Chem. Eng. Commun.* **1988**, 63, 49–59.
- [211] R. S. Oakes, T. J. Heppenstall, N. Shezard, A. A. Clifford, C. M. Rayner, *Chem. Commun.* **1999**, 1459–1460.
- [212] J. Matsui, T. Tsuchiya, K. Odashima, S. Kobayashi, *Chem. Lett.* **2000**, 178–179.
- [213] N. Jeong, S. H. Hwang, Y. W. Lee, J. S. Lim, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 10549–10550.
- [214] F. Montilla, T. Avilés, T. Casimira, A. A. Ricardo, M. Nunes da Ponte, *J. Organomet. Chem.* **2001**, 632, 113–118.
- [215] C. A. G. Carter, R. T. Baker, S. P. Nolan, W. Tumas, *Chem. Commun.* **2000**, 347–348.
- [216] L.-N. He, J.-C. Choi, T. Sakakura, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2169–2171.
- [217] S. L. Wells, J. M. DeSimone, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 534–544; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 518–527.
- [218] J. L. Kendall, D. A. Canelas, J. L. Young, J. M. DeSimone, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 543–564.
- [219] R. Haag, A. Hebel, J. F. Stumbé in *Handbook of Combinatorial Chemistry* (Hrsg.: K. C. Nicolaou, R. Hanko, W. Hartwig), Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, S. 24–58, zit. Lit.
- [220] A. Kirschning, H. Monenschein, R. Wittenberg, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 670–701; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 650–679.
- [221] S. J. Shuttleworth, S. M. Allin, R. D. Wilson, D. Nasturica, *Synthesis* **2000**, 8, 1035–1074.
- [222] S. J. Shuttleworth, S. M. Allin, P. K. Sharma, *Synthesis* **1997**, 1217–1239.
- [223] S. V. Ley, I. R. Baxendale, R. N. Bream, P. S. Jackson, A. G. Leach, D. A. Longbottom, M. Nesi, J. S. Scott, R. I. Storer, S. J. Taylor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 3815–4195.
- [224] J. Eames, M. Watkinson, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1213–1224.
- [225] A. Kirschning, C. Altwicker, G. Dräger, J. Harders, N. Hoffmann, U. Hoffmann, H. Schönfeld, W. Solodenko, U. Kunz, *Angew. Chem.* **2001**, 114, 4118–4120; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3995–3998.
- [226] R. J. Booth, J. C. Hodges, *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 18–26.
- [227] R. J. Booth, J. C. Hodges, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4882–4886.
- [228] A. Marsh, S. J. Carlisle, S. C. Smith, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 493–496.
- [229] D. L. Flynn, J. Z. Crich, R. V. Devraj, S. L. Hockerman, J. J. Parlow, M. S. South, S. Woodard, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4874–4881.
- [230] A. Chesney, P. Barnwell, D. F. Stonehouse, P. G. Steel, *Green Chem.* **2000**, 1, 57–62.
- [231] J. Rebek, D. Brown, S. Zimmerman, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 4407–4408.
- [232] S. W. Kaldor, M. G. Siegel, J. E. Fritz, B. A. Dressman, P. J. Hahn, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7193–7196.
- [233] S. Bräse, S. Dahmen, M. Pfefferkorn, *J. Comb. Chem.* **2000**, 2, 710–715.
- [234] Z. R. Yu, S. Alesso, D. Pears, P. A. Worthington, R. W. A. Luke, M. Bradley, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8963–8967.
- [235] T. Arnault, A. G. M. Barrett, S. M. Cramp, R. S. Roberts, F. J. Zécari, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2663–2666.
- [236] J. A. Tripp, J. A. Stein, F. Svec, J. M. J. Fréchet, *Org. Lett.* **2000**, 2, 195–198.
- [237] J. A. Tripp, F. Svec, J. M. J. Fréchet, *J. Comb. Chem.* **2001**, 3, 216–223.
- [238] A. Falchi, M. Taddei, *Org. Lett.* **2000**, 2, 3429–3431.
- [239] J. J. Parlow, D. A. Mischke, S. S. Woodard, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5908–5919.
- [240] M. G. Siegel, P. J. Hahn, B. A. Dressman, J. E. Fritz, J. R. Grunwell, S. W. Kaldor, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3357–3360.
- [241] S. S. Nikam, B. E. Kornberg, S. E. Ault-Justus, M. F. Rafferty, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1121–1124.
- [242] W. Wolniwiecz, *Z. Gesamte Textilind.* **1964**, 66, 746.
- [243] B. Kaye, W. J. Herron, P. V. Macrae, S. Robinson, S. A. Stopher, R. F. Venn, W. Wild, *Anal. Chem.* **1996**, 68, 1658–1660.
- [244] S. Yamamoto, K. Nakanishi, R. Matsuno, *Ion-Exchange Chromatography of Proteins*, Vol. 43, Marcel Dekker, New York, **1988**.
- [245] L. M. Gayo, M. J. Suto, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 513–516.
- [246] A. A. Virgilio, S. C. Schürer, J. A. Ellman, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6961–6964.
- [247] J. Habermann, S. V. Ley, J. S. Scott, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 1253–1255.
- [248] B. A. Kulkarni, A. Ganesan, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2565–2567; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2454–2455.
- [249] Y.-S. Liu, Z. Cunxiang, D. E. Bergbreiter, D. J. Romo, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3471.
- [250] A. J. Shuker, M. G. Siegel, D. P. Matthews, L. O. Weigel, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6149–6152.
- [251] M. G. Organ, D. Mayhew, J. T. Cooper, C. E. Dixon, D. J. Lavorato, S. W. Kaldor, M. G. Siegel, *J. Comb. Chem.* **2001**, 3, 64–67.
- [252] V. Lobregat, G. Alcaraz, H. Bienaymé, M. Vaultier, *Chem. Commun.* **2001**, 817–818.
- [253] S. L. Regen, V. Janout, E. R. Stedronsky, L. Zhang, J. S. Blum, A. R. Boyajian, M. E. Butow, K. L. Carbonell, S. Liebentritt, R. K. Rouse, D. T. Shay, G. A. Vincent, H. M. Warholc, H. Yanagisawa, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2157–2160.
- [254] D. M. Starks, C. Liotta, *Phase Transfer Catalysis*, Academic Press, New York, **1978**, S. 13–56.
- [255] S. L. Regen, D. Bolikal, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 5248.
- [256] B. Kim, P. Kirszenstejn, D. Bolikal, S. L. Regen, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 1567–1571.
- [257] S. D. Alexandratos, D. W. Crick, *Ind. Eng. Chem. Res.* **1996**, 35, 635–644.
- [258] S. Hobbs DeWitt, A. W. Czarnik, *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 114–122.
- [259] D. Maclean, J. J. Baldwin, V. T. Ivanov, Y. Kato, A. Shaw, P. Schneider, E. M. Gordon, *Pure Appl. Chem.* **1999**, 71, 2349–2365.
- [260] Übersicht: O. Seitz, *Nachr. Chem.* **2001**, 49, 912–916.
- [261] K. Gordon, S. Balasubramanian, *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **1999**, 74, 835–851.
- [262] S. C. Schürer, S. Blechert, *Synlett* **1999**, 12, 1879–1882.
- [263] S. H. DeWitt, J. S. Kiely, C. J. Stankovic, M. C. Schroeder, D. M. R. Cody, M. R. Pavia, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, 90, 6909.
- [264] J. P. Mayer, J. W. Zhang, K. Bjergarde, D. M. Lenz, J. J. Gaudino, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8081–8084.
- [265] R. A. Smith, M. A. Bobko, W. Lee, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 2369–2374.
- [266] C. Zhou, A. K. Szardenings, *Abstr. Pap. Am. Chem. Soc.* **1998**, 217, ORGN224.
- [267] S. W. Kim, S. Y. Ahn, J. S. Koh, J. H. Lee, S. Ro, H. Y. Cho, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4603–4606.
- [268] J. Matthews, R. A. Rivero, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6090–6092.
- [269] B. A. Dressman, L. A. Spangle, S. W. Kaldor, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 937–940.
- [270] L. J. Wilson, M. Li, D. E. Portlock, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5135–5138.
- [271] K.-H. Park, M. J. Kurth, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5841–5844.
- [272] K.-H. Park, M. M. Olmstead, M. J. Kurth, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6579–6585.

- [273] M. Lamothe, M. Lannuzel, M. Perez, *Abstr. Pap. Am. Chem. Soc.* **2001**, 222, ORGN525.
- [274] G. Peng, A. Sohn, M. A. Gallop, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8342–8349.
- [275] J. Stadlwieser, E. P. Ellmerer-Müller, A. Takó, N. Maslough, W. Bannwarth, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 1487–1489; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1402–1404.
- [276] A. S. Bhat, J. L. Whetstone, R. W. Brueggemeier, *J. Comb. Chem.* **2000**, 2, 597–599.
- [277] S. D. Lepore, M. R. Wiley, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4547–4550.
- [278] S. D. Lepore, M. R. Wiley, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2924–2943.
- [279] D. W. Gordon, J. Steele, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, 5, 47–50.
- [280] A. K. Szardenings, T. S. Burkoth, H. H. Lu, D. W. Tien, D. A. Campbell, *Tetrahedron* **1997**, 53, 6573–6593.
- [281] A. Golebiowski, S. R. Klopfenstein, J. J. Chen, X. Shao, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4841–4844.
- [282] A. L. Smith, C. G. Thomson, P. D. Leeson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 1483–1486.
- [283] L. Gouilleux, J.-A. Fehrentz, F. Winternitz, J. Martinez, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7031–7034.
- [284] M. M. Sim, C. L. Lee, A. Ganesan, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6399–6402.
- [285] L. F. Tietze, A. Steinmetz, *Synlett* **1996**, 667–668.
- [286] S. Kobayashi, T. Furuta, K. Sugita, O. Okitsu, H. Oyamada, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1341–1344.
- [287] L. F. Tietze, A. Steinmetz, F. Balkenhohl, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 1303–1306.
- [288] M. F. Gordeev, D. V. Patel, E. M. Gordon, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 924–928.
- [289] S. A. Kolodziej, B. C. Hamper, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5277–5280.
- [290] A. Bhandari, B. Li, M. A. Gallop, *Synthesis* **1999**, 11, 1951–1960.
- [291] M. C. Pirrung, L. N. Tumey, *J. Comb. Chem.* **2000**, 2, 675–680.
- [292] M. C. Pirrung, L. N. Tumey, *Abstr. Pap. Am. Chem. Soc.* **2000**, 219, ORGN181.
- [293] P. ten Holte, L. Thijs, B. Zwanenburg, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7407–7410.
- [294] H. P. Buchstaller, *Tetrahedron* **1998**, 54, 3465–3470.
- [295] P. ten Holte, B. C. J. van Esseveldt, L. Thijs, B. Zwanenburg, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2965–2969.
- [296] P. ten Holte, L. Thijs, B. Zwanenburg, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1093–1095.
- [297] P. Garibay, P. H. Toy, T. Hoeg-Jensen, K. D. Janda, *Synlett* **1999**, 9, 1438–1440.
- [298] H. Moon, N. E. Schore, M. J. Kurth, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8915–8918.
- [299] C. Le Hetet, M. David, F. Carreaux, B. Carboni, A. Sauleau, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5153–5156.
- [300] S. Kobayashi, T. Wakabayashi, M. Yasuda, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4868–4869.
- [301] B. Furman, R. Thürmer, Z. Kaluza, R. Lysek, W. Voelter, M. Chmielewski, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 1193–1195; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1121–1123.
- [302] R. C. D. Brown, J. L. Castro, J.-D. Moriggi, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3681–3685.
- [303] X. Beebe, N. E. Schore, M. J. Kurth, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10061–10062.
- [304] X. Beebe, N. E. Schore, M. J. Kurth, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4196–4203.
- [305] D. A. Ockey, D. R. Lane, J. A. Seeley, N. E. Schore, *Tetrahedron* **2000**, 56, 711–717.
- [306] L. de Luca, G. Giacomelli, G. Porcu, M. Taddei, *Org. Lett.* **2001**, 3, 855–857.
- [307] D. R. Barn, J. R. Morphy, *J. Comb. Chem.* **1999**, 1, 151–156.
- [308] H. Wang, A. Ganesan, *Org. Lett.* **1999**, 1, 1647–1649.
- [309] P. P. Fantauzzi, K. M. Yager, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1291–1294.
- [310] Y. Kondo, K. Inamoto, T. Sakamoto, *J. Comb. Chem.* **2000**, 2, 232–233.
- [311] A. van Loevezijn, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 29–32.
- [312] A. van Loevezijn, J. H. van Maarseveen, K. Stegman, G. M. Visser, G. J. Koomen, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4737–4740.
- [313] M. Fridkin, A. Patchornik, E. Katchalski, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 4646–4648.
- [314] H. Mihara, S. Yamabe, T. Niidome, H. Aoyagi, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4837–4840.
- [315] C. Rosenbaum, H. Waldmann, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5677–5680.
- [316] K. C. Nicolaou, B. S. Safina, N. Winssinger, *Synlett* **2001**, 900–903.
- [317] A. D. Piscopio, J. F. Miller, K. Koch, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7143–7146.
- [318] A. D. Piscopio, J. F. Miller, K. Koch, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2667–2670.
- [319] J. H. van Maarseveen, J. A. J. den Hartog, V. Engelen, E. Finner, G. Visser, C. G. Kruse, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8249–8252.
- [320] A. D. Piscopio, J. F. Miller, K. Koch, *Tetrahedron* **1999**, 55, 8189–8198.
- [321] J. J. N. Veerman, J. H. van Maarseveen, G. M. Visser, C. G. Kruse, H. E. Schoemaker, H. Hiemstra, F. P. J. T. Rutjes, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2583–2589.
- [322] M. R. Gowravaram, M. A. Gallop, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6973–6976.
- [323] A. R. Katritzky, S. A. Belyakov, Y. Fang, J. S. Kiely, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8051–8054.
- [324] K. C. Nicolaou, D. Vourloumis, T. Li, J. Pastor, N. Winssinger, Y. He, S. Ninkovic, F. Sarabia, H. Vallberg, F. Roschangar, N. P. King, M. R. V. Finlay, P. Giannakakou, P. Verdier-Pinard, E. Hamel, *Angew. Chem.* **1997**, 109, 2181–2187; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2097–2103.
- [325] J. Pernerstorfer, M. Schuster, S. Blechert, *Chem. Commun.* **1997**, 1949–1950.
- [326] K. C. Nicolaou, N. Winssinger, J. Pastor, S. Ninkovic, F. Sarabia, Y. He, D. Vourloumis, Z. Yang, T. Li, P. Giannakakou, E. Hamel, *Nature* **1997**, 387, 268–272.
- [327] T. Takahashi, S. Tomida, H. Inoue, T. Doi, *Synlett* **1998**, 1261–1262.
- [328] B. A. Kulkarni, A. Ganesan, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4369–4372.
- [329] J. Matthews, R. A. Rivero, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4808–4810.
- [330] T. T. Romoff, L. Ma, Y. Wang, D. A. Campbell, *Synlett* **1998**, 12, 1341–1342.
- [331] L. Weber, P. Iaiza, G. Biringier, P. Barbier, *Synlett* **1998**, 1156–1158.
- [332] I. Hughes, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7595–7598.
- [333] K. C. Nicolaou, J. Pastor, N. Winssinger, F. Murphy, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 5132–5133.
- [334] K. C. Nicolaou, N. Winssinger, J. Pastor, F. Murphy, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 2677–2680; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2677–2680.
- [335] W. Li, K. Burgess, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6527–6530.
- [336] A. R. Brown, D. C. Rees, Z. Rankovic, J. R. Morphy, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 3288–3295.
- [337] Y. Ito, T. Ogawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 5562–5566.
- [338] X. Ouyang, R. W. Armstrong, M. M. Murphy, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1027–1032.
- [339] P. H. Toy, T. S. Reger, K. D. Janda, *Org. Lett.* **2000**, 2, 2205–2207.
- [340] A. Kirschning, H. Monenschein, R. Wittenberg, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 4445–4450.
- [341] Y. Hu, S. Baudart, J. A. Porco, Jr., *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1049–1051.
- [342] L. L. Tamanaha, J. A. Porco, Jr., *Synthesis & Purification Letters* **1998**, 2, 1–4 (<http://www.argotech.com/PDF/spl-002.pdf>).
- [343] http://lab-robotics.org/San_diego/html/trident-Library.htm.
- [344] E. Seymour, J. M. J. Fréchet, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 3669–3672.
- [345] S. D. Brown, R. W. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6331–6332.
- [346] S. D. Brown, R. W. Armstrong, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7076–7077.
- [347] A. M. Aronov, M. H. Gelb, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4947–4950.
- [348] R. Haag, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 327–335.
- [349] P. H. Toy, K. D. Janda, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 546–554.
- [350] K. E. Geckeler, *Adv. Polym. Sci.* **1995**, 121, 31–79.
- [351] D. J. Gravert, K. D. Janda, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 489–509.
- [352] U. Kragel, T. Dwar, *Trends Biotechnol.* **2001**, 19, 442–449.
- [353] D. Paul, *Chem. Unserer Zeit* **1998**, 32, 197–205.
- [354] H. Determann, K. Lampert, *Mitt. Dtsch. Pharm. Ges.* **1970**, 40, 117–134.
- [355] A. B. Kantchev, J. R. Parquette, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8049–8053.
- [356] R. M. Kim, M. Manna, S. M. Hutchins, P. R. Griffin, N. A. Yates, A. M. Bernick, K. T. Chapman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, 93, 10012–10017.

- [357] N. J. Hovestad, A. Ford, J. T. B. H. Jstrzebski, G. van Koten, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6338–6344.
- [358] J. A. Camarero, G. J. Cotton, A. Adeva, T. W. Muir, *J. Pept. Res.* **1998**, *51*, 303–316.
- [359] R. Breinbauer, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3750–3753; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3604–3607.
- [360] R. Haag, A. Sunder, A. Hebel, S. Roller, *J. Comb. Chem.* **2002**, *4*, 112–119.
- [361] Weitere Informationen siehe: <http://www.hyperpolymers.com>.
- [362] M. Mutter, R. Uhlmann, E. Bayer, *Liebigs Ann. Chem.* **1975**, 901–915.
- [363] E. Staude, *Membranen und Membranprozesse*, VCH, Weinheim, **1992**.
- [364] Weitere Informationen siehe: <http://www.millipore.de>.
- [365] S. Mecking, U. Schlotterbeck, R. Thomann, M. Soddemann, M. Stiegers, W. Richtering, H. Kautz, *Polym. Mater. Sci. Eng.* **2001**, *84*, 511–512.
- [366] S. Mecking, R. Thomann, A. Sunder, H. Frey, *Macromolecules* **2000**, *33*, 3958–3960.
- [367] S. Laue, L. Greiner, J. Wöltinger, A. Liese, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 711–720.
- [368] J. Wöltinger, A. S. Bommaris, K. Drauz, C. Wandrey, *Org. Process Rev. Dev.* **2001**, *3*, 241–248.
- [369] N. Brinkmann, D. Giebel, G. Lohmer, M. T. Reetz, U. Kragl, *J. Catal.* **1999**, *183*, 163–168.
- [370] D. de Groot, E. B. Eggeling, J. C. de Wilde, H. Kooijman, R. J. van Haaren, A. W. van der Made, A. L. Spek, D. Vogt, J. N. H. Reek, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, *Chem. Commun.* **1999**, 1623–1624.
- [371] N. J. Hovestad, E. B. Eggeling, H. J. Heidebuchel, J. T. B. H. Jastrzebski, U. Kragl, W. Keim, D. Vogt, G. van Koten, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1763–1765; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1655–1658.
- [372] C. Schunicht, A. Biffis, G. Wulff, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1693–1699.
- [373] A. Pingoud, C. Urbanke, *Arbeitsmethoden in der Biochemie*, Walter de Gruyter, Berlin, **1997**.
- [374] D. E. Bergbreiter in *Chiral Catalyst Immobilization and Recycling* (Hrsg.: D. E. D. Vos, I. F. J. Vankelecom, P. A. Jacobs), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 43–80.
- [375] A. G. M. Barrett, S. M. Cramp, R. S. Roberts, F. J. Zecri, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 579–582.
- [376] L. F. Tietze, H. Evers, E. Töpken, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 927–929; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 903–905.
- [377] H. Perrier, M. Labelle, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2110–2113.
- [378] T. Bosanac, C. S. Wilcox, *Chem. Commun.* **2001**, 1618–1619.
- [379] T. Bosanac, J. Yang, C. S. Wilcox, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1927–1931; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1875–1879.
- [380] S. V. Ley, A. Massi, F. Rodriguez, D. C. Horwell, R. A. Lewthwaite, M. C. Pritchard, A. M. Reid, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1088–1090; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1053–1055.
- [381] A. G. Barrett, M. L. Smith, F. J. Zecri, *Chem. Commun.* **1998**, 2317–2318.
- [382] K. De Smet, S. Aerts, E. Ceulemans, I. F. J. Vankelecom, P. A. Jacobs, *Chem. Commun.* **2001**, 597–598.
- [383] C. Matte, A. Muller, US Patent 5318914, **1994**.
- [384] M. J. Szmonifka, K. T. Chapman, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1597–1600.
- [385] I. Sucholeiki, J. M. Perez, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3531–3534.
- [386] S. Rana, P. White, M. Bradley, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8137–8140.
- [387] K. Kim, K. Le, *Synlett* **1999**, 1957–1959.
- [388] Y. Hu, J. A. Porco, Jr., J. W. Labadie, O. W. Gooding, B. M. Trost, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4518–4521.
- [389] J. K. Rueter, S. O. Nortey, E. W. Baxter, G. C. Leo, A. B. Reitz, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 975–978.
- [390] E. W. Baxter, J. K. Rueter, S. O. Nortey, A. B. Reitz, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 979–982.
- [391] K. Schiemann, H. D. H. Showalter, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4972–4975.
- [392] K. C. Nicolaou, J. Pastor, S. Barluenga, N. Winssinger, *Chem. Commun.* **1998**, 1947–1948.
- [393] X. Wang, J. J. Parlow, J. A. Porco, Jr., *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3509–3512.
- [394] M. A. Scialdone, S. W. Shuey, P. Soper, Y. Hamuro, D. M. Burns, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4802–4807.
- [395] J. J. Josey, C. A. Tarlton, C. E. Payne, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5899–5902.
- [396] M. Hori, K. D. Janda, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 889–894.
- [397] S. Sunami, T. Sagara, M. Ohkubo, H. Morishima, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1721–1724.
- [398] K. G. Dendrinos, A. G. Kalivretenos, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1321–1324.
- [399] S. Boissnard, J. Chastanet, J. Zu, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7469–7472.
- [400] C. Chen, I. A. McDonald, B. Munoz, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 217–220.
- [401] E. L. Smith, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3285–3288.