



Fluorige Chemie und Technologie – Ein Symposium mit Paradebeispielen für fallende Grenzen**

John A. Gladysz*

Nur verschwindend wenige Publikationen in der Chemie werden zu Keimzellen für neue Forschungsgebiete. Einer dieser raren Fälle ist die Publikation von I. Horváth und J. Rábai aus dem Jahr 1994, in der die Bezeichnung „fluorig“ geprägt und das erste Beispiel für eine fluorige, zweiphasige Katalyse vorgestellt wurde.^[1] Fluorige Substanzen sind zugleich hydrophob und lipophob, und Forscher fanden schnell eine Reihe nützlicher Anwendungen für diese Phasenorthogonalität, die zudem in vielen Fällen den zusätzlichen Vorteil bietet, temperaturabhängig zu sein. Tatsächlich hatten Bio- und Physikochemiker fluorige Materialien schon einige Zeit lang studiert („verkleidet“ in einer anderen Nomenklatur), und sie fanden enthusiastische neue Partner unter Synthesechemikern, die unter anderem die Suche nach neuen, wiedergewinnbaren Katalysatoren und Reagentien aufnahmen und Strategien für die Synthese und Trennung von Mischungen entwickelten.

Heute gibt es mehr als 800 Publikationen, die das Wort „fluorig“ im Titel oder Abstract enthalten. Inzwischen

wurde auch eine Firma, „Fluorous Technologies Incorporated“, gegründet (2000), und ein Handbuch, „Handbook of Fluorous Chemistry“, ist erschienen (2004).^[2] Elf Jahre nach der Erstpublikation war nun eindeutig die Zeit für eine ganz dieser Thematik gewidmete Tagung gekommen, und Anfang Juli machten sich mehr als 75 Wissenschaftler aus Europa, Asien und Nordamerika auf den Weg in die malerisch gelegene Stadt Bordeaux. Der zweite Vorsitzende, J.-M. Vincent (Universität Bordeaux) und R. H. Fish (Lawrence Berkeley National Laboratory) kümmerten sich vorbildlich um die organisatorischen Details. Trotz lockender Weingüter und Schlösser stand die Wissenschaft drei aufregende Tage lang im Mittelpunkt.

Der Eröffnungsvortrag von I. Horváth (Eötvös Lórand Universität, Budapest) war sowohl ein Rückblick als auch eine Vorschau und forderte das Publikum dazu auf, Wege aus dem Dilemma der Persistenz der meisten $(CF_2)_n$ -basierten fluorigen Verbindungen in der Umwelt zu finden. Horváth schlug vor, nach Fluorkohlenwasserstoff-abbauenden Mikroorganismen zu suchen. Die folgenden Präsentationen von G. Fontana (Solvay Solexis, Mailand) und J. Rábai (Eötvös Lórand Universität) stellten neue Arten von Sauerstoff enthaltenden Lösungsmitteln, Pönytails und Markergruppen vor, die einfacher biologisch abbaubar sein und noch weitere attraktive Eigenschaften haben sollten. Dennoch waren Verfahren, die zur Wiedergewinnung fluoriger Katalysatoren und Reagentien kein fluoriges Lösungsmittel benötigen, ein während der gesamten Tagung immer wiederkehrendes Thema.

Ein neuer Ansatz wurde von P. Pollet (Georgia Institute of Technology, USA; Kooperationspartner: C. Eckert, C. Liotta und P. Jessop) vorgestellt: Sie beschrieb den Einsatz von CO_2 unter Druck (sub-überkritisch) als „Löslichkeitsschalter“ für gelöste fluorige Substanzen in organischen Solventien (Abbildung 1). Weiterhin konnten diese „gasexpandierten“ Medien fluorige Rhodium-Katalysatoren von fluorigem Kieselgel ablösen, die dann bei Druckreduktion wieder ausfielen. M. Contel (Universität Zaragoza; Kooperationspartner: J.-M. Vincent und R. H. Fish)



Abbildung 1. Die Anwendung von CO_2 -Druck für die Homogenisierung von organischen (Toluol, oben) und fluorigen (FC-72, unten) flüssigen Phasen. In der fluorigen Phase wurde ein farbiger Stoff gelöst. Man beachte das zunehmende Volumen. Fluorige Feststoffe können genauso in organischen Lösungsmitteln gelöst werden.

und J. A. Gladysz beschrieben neue thermomorphe Katalysatoren, die unter homogenen Bedingungen in Alkanen, Aromaten oder Ethern als Lösungsmittel bei erhöhten Temperaturen eingesetzt und anschließend durch einfache Flüssig-fest-Phasentrennung bei niedrigeren Temperaturen wiedergewonnen werden konnten.

Neue Arten von fluorigen Trägern wurden ebenfalls beschrieben; dahinter stand unter anderem der Wunsch, Verfahren ohne fluorige Lösungsmittel zu vereinfachen. Diese Trägermaterialien schlossen fluorige Zirconiumphosphate (E. Hope, University of Leicester) und gewöhnliches Teflonband mit ein. Sowohl J. Nishikido (Noguchi Institut, Tokio), als auch A. Biffis (Universität Padua) berichteten von fluorigen Katalysatoren, die auf fluorigem Kieselgel immobilisiert worden waren (Hauptgruppen- oder frühe Übergangsmetall-Lewis-Säuren und Dirhodium-Komplexe); in der letztgenannten Präsentation wurden auch Prozesse mit fluorigen festen Ionenaustauschern beschrieben.

Der Einsatz von fluorigen Markergruppen in der discovery synthesis und in strategischen Trennoperationen nimmt weiterhin stark zu. Der momentane Wissensstand bei Parallelsynthesen wurde in den Vorträgen von W. Zhang (Fluorous Technologies) und D. Curran (University of Pittsburgh) wiedergegeben. Große Aufmerksamkeit wurde Entwicklungen wie den fluorigen Arylsulfonaten, $ArOSO_2(CF_2)_nCF_3$, als vielseitig einsetzbaren Bausteinen entgegengebracht, aber auch dem gleichzeitigen Gebrauch von fluorigen und Polyethylenglycol-Markern,^[3] die zweidimensionale Trennungen sowie die Auswertung von komplexeren Bibliotheken.

[*] Prof. Dr. J. A. Gladysz

Institut für Organische Chemie
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
Henkestraße 42
91054 Erlangen (Deutschland)
Fax: (+49) 9131-8526865
E-mail: gladysz@organik.uni-erlangen.de

[**] 1st International Symposium on Fluorous Technologies in Bordeaux-Talence (Frankreich), 3.–6. Juli 2005.

theken ermöglichen (Abbildung 2). Fluorige Schutzgruppen können oft als Phasenmarker fungieren, wie mit den

der keineswegs ein neues Feld für die fluorige Chemie darstellt – und beschrieb die Suche nach fluorigen Kon-

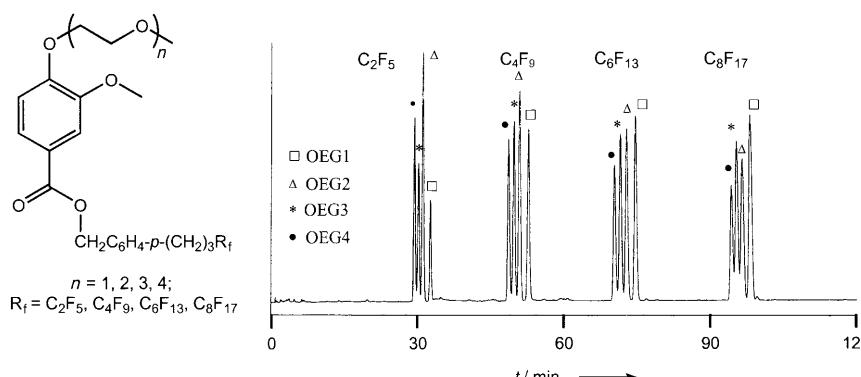


Abbildung 2. Doppelte Entmischung einer Probe, sowohl mit fluorigen als auch mit oligomeren Ethylenglycol(OEG)-Markern auf der FluoroFlash-HPLC-Säule PF-C8.

eleganten Synthesen cyclischer Peptide von S. Takeuchi (Universität Niigata) gezeigt wurde. Schwere fluorige Marker, die die Synthese von Oligosacchariden und Oligodesoxyribonucleotiden vereinfachen können, wurden von T. Inazu (Universität Tokai) und T. Wada (Universität Tokio) vorgestellt.

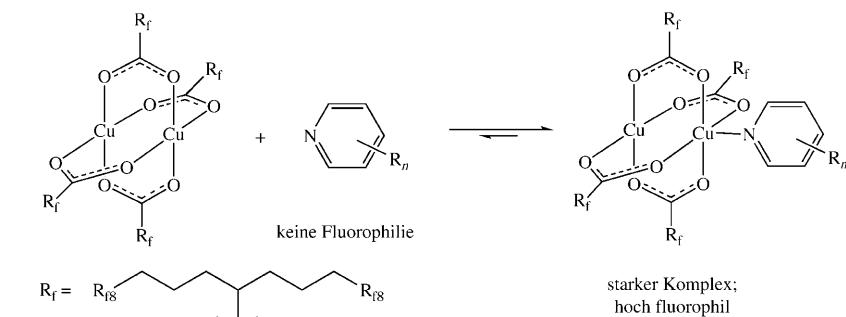
Der Vortrag von W. Bannwarth (Universität Freiburg) zeigte, wie fluorige Marker für die Immobilisierung von DNA-Fragmenten auf fluorigem Kieselgel verwendet werden können, was die einfache Reinigung synthetischer Oligonukleotide ermöglicht. Seine Daten wiesen auf ein hohes Potenzial für die Fixierung von Biomolekülen auf Oberflächen durch fluorige Wechselwirkungen hin, und Anwendungen in der Molekularbiologie und in der Proteomik sind absehbar. Einen weiteren Schritt auf dem Weg zu biologischen Grenzflächen beschrieb K. Hatanaka (Universität Tokio) mit fluorig markierten Glycosid-Primern, bei denen die Saccharidketten durch Zellenzyme verlängert werden können. Dies demonstriert erstmals, dass fluorig markierte Verbindungen in Zellen aufgenommen werden können und dass sie an einer Biosynthese teilnehmen können, ohne dass ein Schützen und Entschützen, wie es gewöhnlich bei der chemischen Oligosaccharid-Synthese unabdingbar ist, vonnöten wäre.

J. Riess (UC San Diego und Alliance Pharmaceutical) verlagerte die Thematik dann in den klinischen Bereich –

trastmitteln für Ultraschalluntersuchungen, die die Lebenszeit von Mikroblasen optimieren sollten. Der Grenzbereich zwischen physikalischer Chemie und Biochemie wurde in den Vorträgen von M. P. Krafft (Institut Charles Sadron, Strasbourg) und V. Percec (University of Pennsylvania) beleuchtet. Der erstgenannte beschrieb die einzigartigen Eigenschaften von Phospholipiden, die Fluorkohlenwasserstoff-Kohlenwasserstoff-Doppelblöcke enthalten, sowie Anwendungen als Lungenbenetzungsflüssigkeit bei der Therapie von Neugeborenen mit NRDS (neonatal respiratory distress syndrome). Thema des zweit-

te Kanäle mit Ionenleitfähigkeit hervor- gehen.

Weitere Selbstorganisationsphänomene, die eine „Halogen-Bindung“ betreffen und zu fluorigen Netzwerken im Festkörper führen, wurden von P. Metrangolo (Milan Polytechnic; Kooperationspartner: G. Resnati) beschrieben. Viele andere Typen von Phasenphänomenen erregten ebenfalls Aufmerksamkeit, wie die Strategien zum Design fluoriger Gelbildner im Vortrag von J.-L. Pozzo (Universität Bordeaux; Kooperationspartner: J.-M. Vincent). B.-J. Deelman (ARKEMA, Niederlande) berichtete über neue theoretische Ansätze zur Optimierung der Fluorophilie. M. F. Costa Gomes (Universität Clermont-Ferrand) erklärte, wie man in der Thermodynamik Phasengleichgewichte präzise misst und modelliert, insbesondere im Hinblick auf die Löslichkeit von Gasen in fluorigen Flüssigkeiten. Die Unterschiede zwischen unpolaren, polaren und quadrupolaren zu lösenden Stoffen wurden hierbei betont. Ungewöhnlich selektive Bromierungen wurden von J. Iskra (Jozef Stefan Institut, Ljubljana) durch die „Überschichtung“ der Reaktanten (Substrat und Br₂), d.h. durch ihre Anordnung auf den gegenüberliegenden Seiten einer Fluorkohlenwasserstoff-Grenzfläche, entdeckt. Anwendungen des reversiblen „Phasenschaltens“ (Schema 1) wurden in Postern der Arbeitsgruppe von J.-M. Vincent gezeigt.



Schema 1. Reversibles „Phasenschalten“: ein fluoriger Dikupfer-Komplex, der an Pyridinderivate bindet und sie in fluorige Phasen extrahiert; Anwendungen bei der Detektion von Histaminen wurden beschrieben.

Von Vorträgen waren keilförmige Bausteine für die supramolekulare Chemie mit fluorigen Domänen sowie Selbstorganisationsprozesse, aus denen wassergefüll-

Viele Oxidationsreaktionen mit molekularem Sauerstoff waren ebenfalls vertreten: K. Pamin (Polish Academy of Sciences, Krakau; Betreuer: J. Haber) stellte neue Klassen fluoriger

Porphyrin-Katalysatoren für die Oxidation von Alkenen vor, und E. Magnier (Universität Versailles), R. H. Fish und M. Contel beschrieben Mangan-, Cobalt- und Kupfer-Komplexe cyclischer Polyaminliganden für die Oxidation von Alkanen, Alkenen, Alkoholen und Verbindungen mit anderen funktionalen Gruppen. Außerdem wurde eine Arbeit von O. Holczknecht (CNR Institut, Mailand; Betreuer: G. Pozzi) präsentiert, der fluorige Derivate von 2,2,6,6-Tetramethyl-1-piperidinoxyl (TEMPO) zusammen mit NaOCl oder ArI(OAc)₂ nutzte.

Es gab auch weitere Fortschritte in der Katalyse zu verzeichnen: A. Stuart (Leicester) nutzte fluorige Kronenether und Phosphoniumsalze als Phasentransfer-Katalysatoren. G. Pozzi enthüllte hoch enantioselektive Übergangsmetall-Katalysatoren, basierend auf schweren fluorigen, chiralen N-Donorligan-

den. Der Vortrag von J. Otera (Universität Okayama) stellte fluorige organische Zinn-Katalysatoren vor, die einzigartige Aktivitäten für Transesterifizierungen aufweisen und die eine Reihe weiterer ungewöhnlicher Phaseneigenschaften haben. G. Vld (Eötvös Lrand Universität; Betreuer: I. Horvth) beschrieb verbesserte Synthesewege zu einer Vielzahl fluoriger Phosphane, die in der Katalyse intensiv genutzt werden.

Beim Bankett wurden I. Horvth und J. Rbai mit dem ersten „Internationa-
len Preis für fluorige Technologien“ ausgezeichnet, in Anerkennung ihrer oben beschriebenen, grundlegenden Beiträge. Das Programm schloss mit einer offenen Diskussionsrunde ab. Man war sich darüber einig, dass die fluorige Chemie ein weites, offenes Feld ist, das weiterhin schnell wachsen und für neue Anwendungen erschlossen werden wird. Eine wichtige Nachricht

für die Leser ist, dass es noch mannigfaltige Möglichkeiten für Neueinsteiger gibt. Die Ureinwohner sind freundlich (um nicht zu sagen einladend), Kooperationen sind leicht zu etablieren, und es gibt erfreulicher- und auffälligerweise keine Revieransprche. Für diejenigen, die an Bord kommen wollen, gibt es diese Möglichkeit beim zweiten Symposium, das in Kamakura, Japan, im Juli 2007 stattfinden wird.

-
- [1] I. T. Horvth, J. Rbai, *Science* **1994**, 266, 72.
 - [2] *Handbook of Fluorous Chemistry* (Hrsg.: J. A. Gladysz, D. P. Curran, I. T. Horvth), Wiley-VCH, New York, **2004**.
 - [3] C. S. Wilcox, S. Turkyilmaz, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1827.

DOI: 10.1002/ange.200502639