Darstellung neuartiger Festphasenmaterialien für die kombinatorische Synthese

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

eines Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

an der

Fakultät für Chemie und Pharmazie

der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

vorgelegt von

Heiko Glatz

Juli 2003

Vorsitzender des Promotionsausschusses:	Prof. Dr. G. E. Schulz
Referent:	Prof. Dr. W. Bannwarth
Korreferent:	Prof. Dr. Rainer Haag
Tag der Verkündigung des Prüfungsergebnisses:	30.10.2003

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit
vom Mai 2000 bis März 2003
am Institut für Organische Chemie und Biochemie
der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
angefertigt.

Meinen Eltern

und

Christelle

Herrn Prof. Dr. Willi Bannwarth danke ich für das interessante Thema, die sehr guten Rahmenbedingungen und die gewährte Freiheit bei der Ausgestaltung des Themas.

Meinen Eltern und meinem Großvater danke ich für die ideelle und materielle Unterstützung, die mir das Chemiestudium ermöglichten.

Herrn F. Michalek, T. Wistuba, A. Müller, C. Gerspacher, J. Horn und C. Tzschucke danke ich für das Korrekturlesen der Arbeit.

Herrn C. C. Tzschucke danke ich für zahlreiche Tipps und Ratschläge.

Den Kooperationspartnern D. Mädge (Freiburg) und C. Blay (Saarbrücken) danke ich für die gute Zusammenarbeit.

Für die Durchführung zahlreicher NMR-Messungen möchte ich mich bei Herrn Dr. M. Keller, Frau M. Schonhardt und Herrn F. Reinbold bedanken. Herrn Dr. J. Wörth und Herrn C. Warth gilt mein Dank für die Massenspektroskopie. Bei Herrn E. Hickl bedanke ich mich für die Anfertigung der Elementaranalysen.

Meinen Laborkollegen/innen F. Michalek, C. C. Tzschucke, J. Horn, D. Schwinn, C. Gerspacher, E. Kainmüller, T. Wistuba, M. Köhl, A. Müller, C. Beller und S. Barthélémy danke ich für die gute Arbeitsatmosphäre.

Verwendete Abkürzungen

Abb.	Abbildung
Ausb.	Ausbeute
ber.	berechnet
br.	breit
BTF	Trifluortoluol
DC	Dünnschichtchromatografie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DIEA	N,N - Diisopropylethylamin
d	Duplett
dd	Duplett von Dupletts
DMAP	4-Dimethylamino-pyridin
DME	Dimethoxyethan
DMF	*N,N* -Dimethylformamid
EE	Ethylacetat
ee	*enantiomeric excess*
FBC	*Fluorous Biphasic Catalysis*
FBS	*Fluorous Biphasic System*
FC-72	Perfluor-*n* -hexan
FPOS	*Fluorous Phase Organic Synthesis*
FRP	*Fluorous Reversed Phase*
FRPSG	*Fluorous Reversed Phase Silica Gel*
gef.	gefunden
HFS	*Heavy Fluorous Synthesis*
HPLC	*High Performance Liquid Chromatography*
HV	*Hochvakuum*
i. Vak.	im Vakuum
LFS	*Light Fluorous Synthesis*
Lit.	Literatur
m	Multiplett
PFP	Pentafluorphenyl
RP	*Reversed Phase*
RT	Raumtemperatur
Tab.	Tabelle
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TON	*Turn Over Number*
s	Singulett
scCO2	überkritisches Kohlendioxid
Schmp.	Schmelzpunkt
SPOS	*Solid Phase Organic Synthesis*
t	Triplett

1 Einleitung 1

1.1 Die Entwicklung kombinatorischer Synthesestrategien 1

1.2 FBS-Konzept 3

1.3 Fluorous Biphasic Catalysis - Anwendung des FBS in der Katalyse 5

1.4 Perfluorierte Reagenzien 7

1.5 Strategien unter Verwendung perfluorierten Kieselgels (FRPSG) 11

1.6 Silicagele – Darstellung und Eigenschaften 14

1.6.1 Physikalische Parameter – spezifische Oberfläche, Porengröße, Partikelgröße 16

1.6.2 Anwendungen von Kieselgelen 18

1.7 Die Kieselgeloberfläche 19

1.8 Chemische Modifizierung der Kieselgeloberfläche 20

1.8.1 Modifikation mit Silanen 21

1.8.2 Der Einfluß des Lösungsmittels auf die Oberflächenreaktion 22

1.8.3 Der Einfluß von Wasser 23

1.8.4 Der Einfluß des Katalysators 24

1.8.5 Bestimmung der Oberflächenbeladung 25

1.9 Oberflächenmodifizierte Kieselgele in der Chromatografie 26

1.10 Modifizierung der Oberfläche durch Oberflächenpolymerisation 27

1.10.1 Die *Grafting-from* Methode 27

1.10.2 Die *Grafting-to* Methode 28

1.11 Mikrowellenreaktionen in der organischen Synthese 29

2 Aufgabenstellung 31

3 Synthesen 33

3.1 Die Darstellung neuer fluoriger Reversed-Phase Kieselgele 33

3.1.1 Auf dem Markt befindliche FRPSG 33

3.1.2 Darstellung neuartiger FRPSG 34

3.2 Darstellung perfluormarkierter Farbstoffe 41

3.3 Chromatografische Tests 42

3.4 HPLC-Testläufe 45

3.5 Verwendung von FRPSG als Trägermaterial in der Katalyse 49

3.6 FRPSG als Trägermaterial für die festphasenunterstützte Synthese 51

3.7 Wittig-Reaktionen mit auf FRPSG immobilisiertem Perfluorphosphin 53

3.8 Polymerisationen auf der Kieselgeloberflächen 60

3.8.1 Synthesen der Silane und Monomerbausteine 61

3.8.2 Durchführung der Oberflächenpolymerisationen 63

3.8.3 Die Bestimmung der Beladung beim aminofunktionalisierten Material 65

3.8.4 Anwendungen des aminofunktionalisierten Kieselgels 67

3.9 Darstellung eines TADDOL-Liganden 68

4 Zusammenfassung und Ausblick 70

5 Experimenteller Teil 72

5.1 Allgemeine Bemerkungen 72

5.2 Perfluorierte Carbonsäuren und Farbstoffe 74

5.3 Perfluorierte Silanbausteine 78

5.4 Perfluorphosphin und Vorstufen 81

5.5 Mikrowellenreaktion 86

5.6 Wittigreaktionen mit Perfluorphosphin 87

5.7 Bausteine für die Oberflächenpolymerisation 93

5.8 Bestimmung der NH_2-Beladung 102

5.9 Darstellung des TADDOL-Liganden 105

5.10 TBTU-Synthese 107

5.11 FRPSG-Synthesen 108

6 Literaturverzeichnis 114

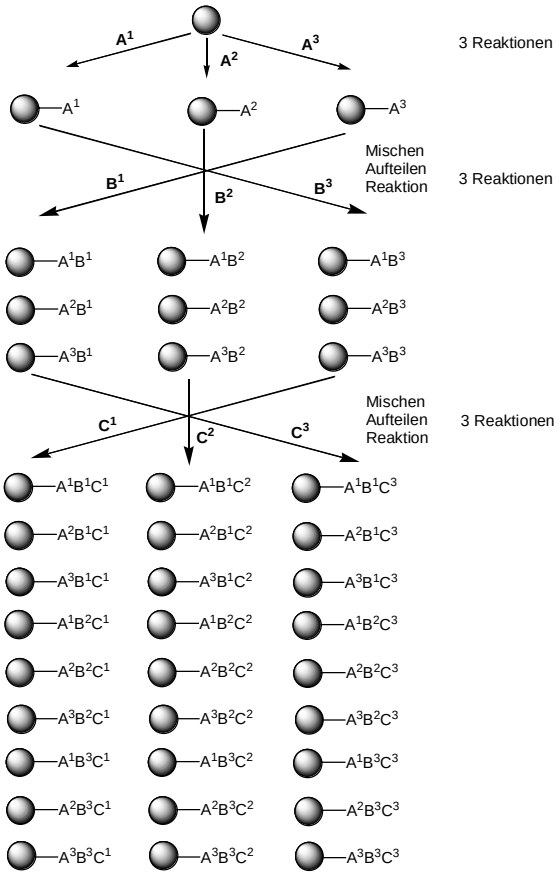
7 Anhang 118

1 Einleitung

1.1 Die Entwicklung kombinatorischer Synthesestrategien

Die kombinatorische Chemie hat sich in den letzten Jahren als wichtige Methode in der Chemie überall dort etabliert, wo es darauf ankommt, möglichst schnell und effektiv eine große Auswahl verschiedenartiger Strukturen zu synthetisieren, um anschließend deren Wirkung an einem Target zu bestimmen. Dieses Target kann im Falle der Wirkstoffsuche von Arzneimitteln ein zu inhibierendes Enzym sein oder bei der Suche nach effektiveren Katalysatoren ein zu modifizierender Ligand.

In der Anfangsphase konzentrierte man sich auf die Synthese komplexer Substanzbibliotheken in Form von Mischungen. Eine wichtige Methode war dabei das sogenannte „Split and Combine“-Prinzip. Schema 1 zeigt, wie dabei in 9 Reaktionsschritten 27 unterschiedliche Produkte erhalten werden können. Bei der Synthese von Einzelsubstanzen würde man dabei 81 Reaktionsschritte benötigen.

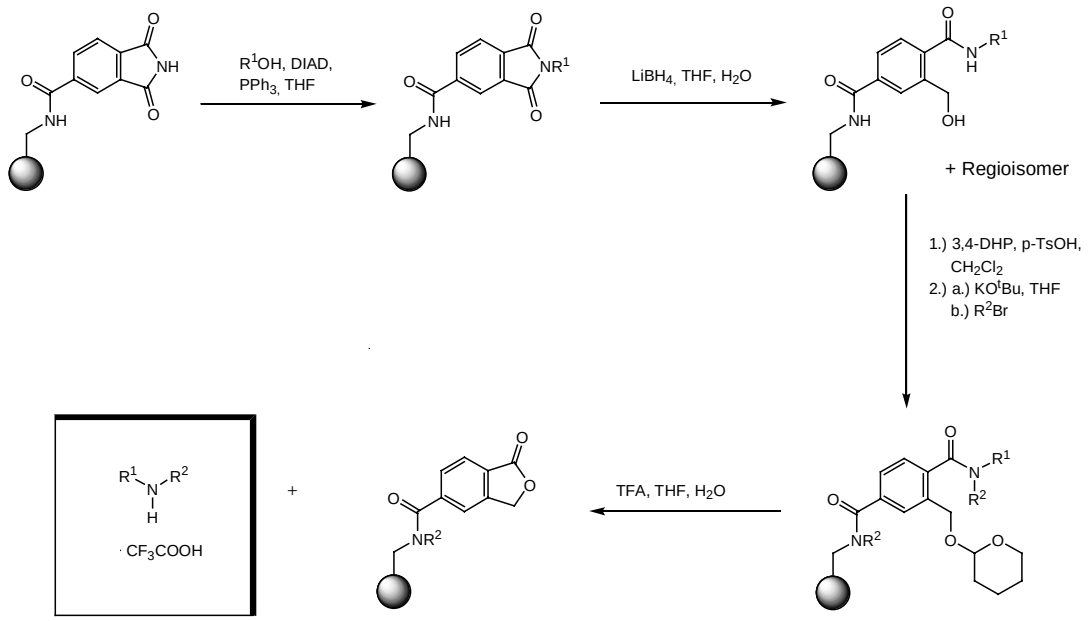


Schema 1: *Darstellung komplexer Substanzbibliotheken mittels „Split and Combine“ an fester Phase*

Als Stolperstein erwies sich dabei jedoch die Dekonvolution im Falle eines positiven Resultats beim Screening, d.h. das Auffinden der wirksamen Substanz inmitten der komplexen Mischung von Molekülen. Des weiteren ergaben sich Probleme durch das Auftreten von falschpositiven Resultaten beim Screening, was auf das Zusammenwirken mehrerer Substanzen am Rezeptor zurückzuführen ist. Um diese Probleme zu umgehen, setzt man heutzutage verstärkt auf die parallele Synthese von Einzelmolekülen. Von großer Bedeutung ist hierbei nicht nur die parallele Durchführung der Reaktion sondern viel mehr die effiziente und schnelle Reinigung der Produkte.

Im Zusammenhang mit der Entwicklung der kombinatorischen Chemie erlebte die Festphasensynthese, die erstmals von Merrifield in den frühen 60er Jahren für die Peptidsynthese eingesetzt wurde, Anfang der 90er Jahre eine Renaissance.[1] Wichtigster Vorteil dieser sogenannten *Solid Phase Organic Synthesis (SPOS)* ist die leichte Abtrennbarkeit des polymergebundenen Produkts vom übrigen Reaktionsgemisch durch einfache Filtration. Dies eröffnet die Möglichkeit, hohe Überschüsse von Reagenzien für einen vollständigen Umsatz einzusetzen, ohne dabei Probleme bei der Aufarbeitung in Kauf nehmen zu müssen.

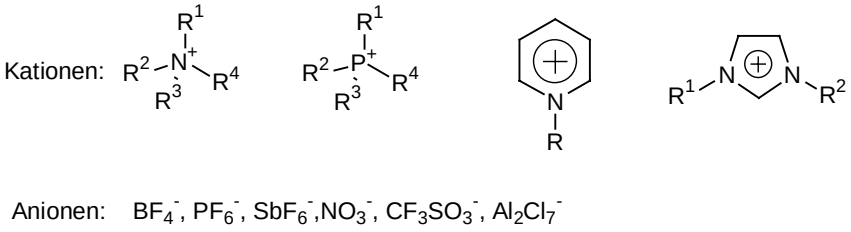
Nachteilig ist jedoch, daß für jede Fragestellung bzw. Synthesesequenz ein geeignetes Linkermolekül gesucht bzw. entwickelt werden muß und die Synthese selbst durch verschiedene Modifikationen an die Festphase adaptiert werden muß, was mit einem erheblichen Zeitaufwand verbunden ist.



Schema 2: *Während der Diplomarbeit entwickelter Linker für die Synthese sekundärer Amine an fester Phase* [2]

Weitere Nachteile sind die begrenzte Beladung der Festphasenmaterialien (< 1,5 mmol/g), die zum Teil schlechten Quelleigenschaften von Polymermaterialien in verschiedenen Lösungsmitteln und die schlechte Charakterisierbarkeit der Zwischenstufen. Schema 2 zeigt die Synthesesequenz für sekundäre Amine an fester Phase mit Hilfe eines während der Diplomarbeit entwickelten Linkers.

Wegen dieser oben erwähnten Nachteile wurden in letzter Zeit verstärkt Methoden für die Synthese in Lösung entwickelt.[3] Erfolgversprechende Entwicklungen der letzten Jahre sind dabei das Arbeiten in überkritischem CO_2, die Verwendung ionischer Flüssigkeiten und der Einsatz perfluorierter Lösungsmittel und von perfluoriertem Kieselgel.



Schema 3: *Struktur von ionischen Flüssigkeiten*

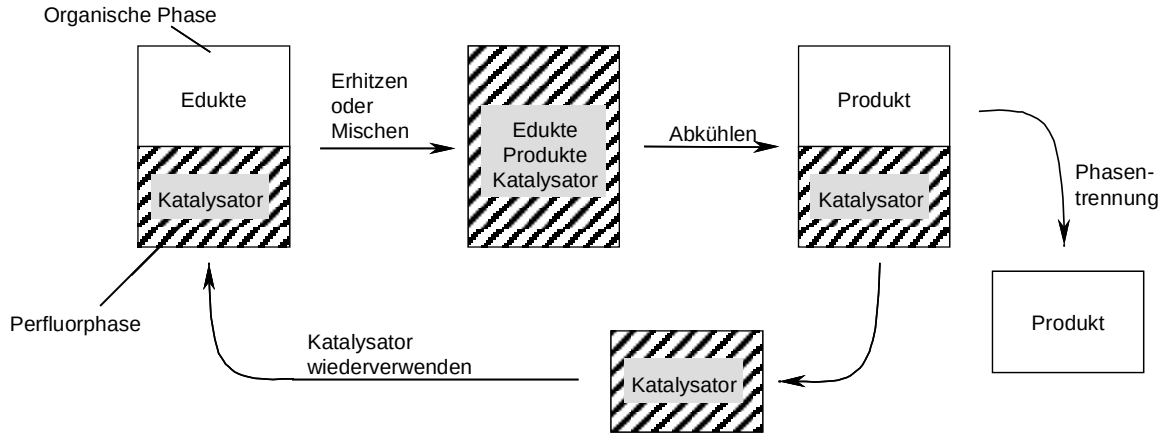
Sowohl bei den ionischen Flüssigkeiten als auch bei den perfluorierten Lösungsmitteln macht man sich die Eigenschaft zunutze, daß die meisten dieser Lösungsmittel oberhalb einer bestimmten Temperatur mit organischen Lösungsmitteln mischbar sind, darunter jedoch zwei Phasen ausbilden.

1.2 FBS-Konzept

Das FBS-Konzept (*Fluorous Biphasic System*) hat sich seit den grundlegenden Arbeiten von Vogt, Horvath und Rabai Anfang der neunziger Jahre zu einer wichtigen Methode in der organischen Synthese entwickelt.[4,5] Die dabei verwendeten perfluorierten Lösungsmittel zeichnen sich durch eine hohe Hydrophobie sowie eine (temperaturabhängige) Nichtmischbarkeit mit vielen konventionellen organischen Lösungsmitteln aus. Deshalb spricht man auch neben der wässrigen und organischen von einer dritten, sogenannten "fluorigen" Phase.

Von praktischer Bedeutung als Lösungsmittel sind per- und hochfluorierte Alkane, Cycloalkane, Ether und tertiäre Amine. Gemäß der Regel "*simila similibus solvuntur*" kann die Löslichkeit von organischen Molekülen in perfluorierten Lösungsmitteln durch das Anbringen von langkettigen Perfluoralkylresten deutlich gesteigert werden. Dabei ist ein Fluorgehalt von

mehr als 60 Massenprozent notwendig um einen ausreichend großen Verteilungskoeffizienten zwischen Perfluorphase und organischer Phase zu erreichen. Dies ist jedoch nur ein grober Richtwert, da Löslichkeiten und Verteilungskoeffizienten von einer Vielzahl von strukturellen Gegebenheiten abhängen.[6-8] Im allgemeinen erhöht sich die Löslichkeit im fluorierten Lösungsmittel mit der Länge und der Anzahl der Perfluoralkylketten, während die Anwesenheit von polaren Gruppen die Löslichkeit verringert. Nichtfluorierte Substanzen zeigen eine äußerst geringe Löslichkeit in perfluorierten Lösungsmitteln.

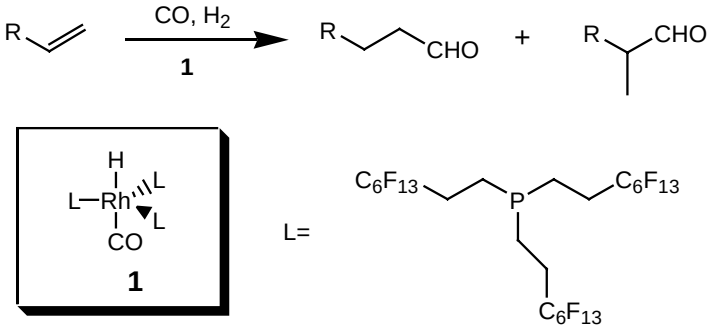


Schema 4: *Funktionsweise des FBS*

Schema 4 zeigt die prinzipielle Funktionsweise des FBS-Konzeptes. Während bei Raumtemperatur Edukt und Katalysator bzw. Reagenz in zwei verschiedenen Phasen vorliegen bildet sich während der Reaktion durch Erhitzen eine Phase aus, so daß perfluorierter Katalysator bzw. Reagenz mit dem Edukt reagieren können. Nach Beendigung der Reaktion kühlt man ab, wodurch sich wieder zwei Phasen ausbilden und das Produkt durch einfaches Dekantieren isoliert werden kann.

1.3 Fluorous Biphasic Catalysis - Anwendung des FBS in der Katalyse

M. Vogt beschrieb schon 1991 in seiner Dissertation die homogenkatalytische Aktivität von perfluorierten Cobalt-, Nickel- und Mangan-Katalysatoren.[4] Erst drei Jahre später, 1994 berichteten Horvath und Rabai über die Hydroformulierung terminaler Olefine im fluorigen Zweiphasensystem. [5]

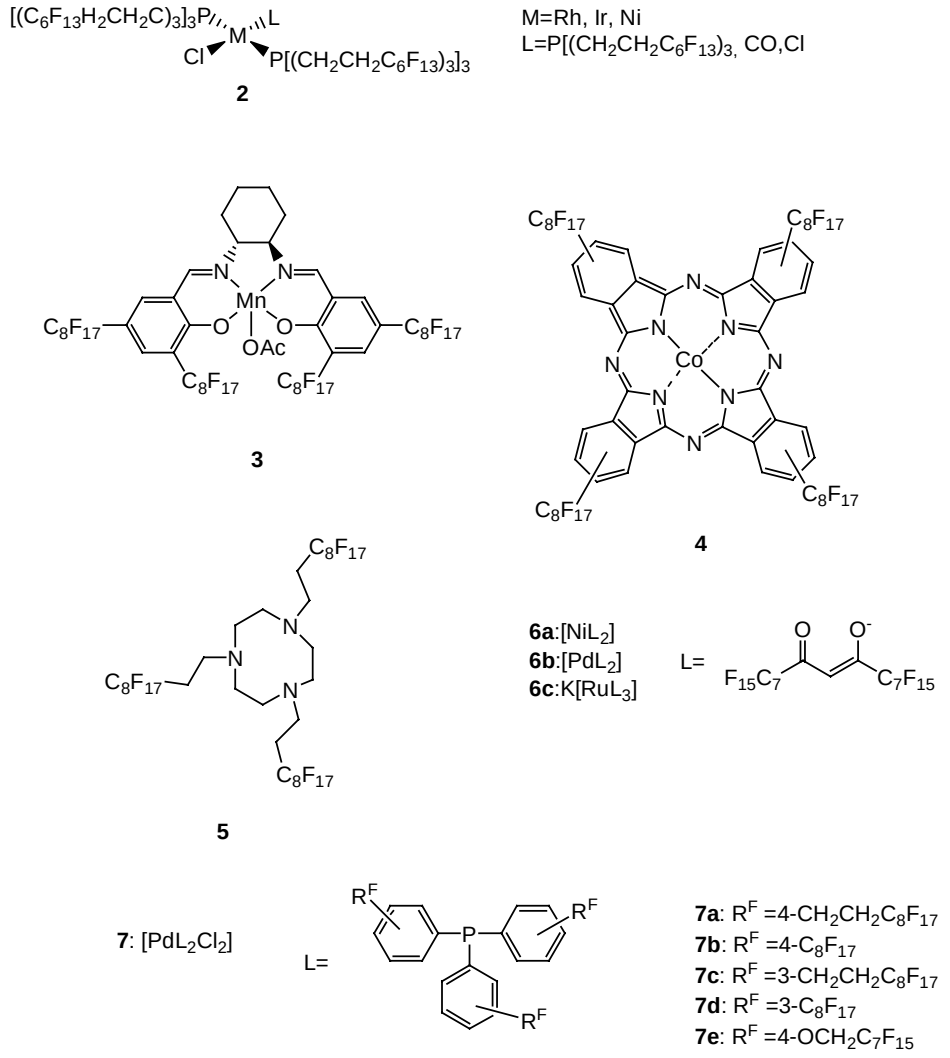


Schema 5: *Von Horvath und Rabai verwendeter Katalysator **1** für die Hydroformylierung terminaler Olefine*

Der Ansatzpunkt dieser Arbeiten war die schwierige Abtrennung des herkömmlichen triphenylphosphinhaltigen Katalysators $HRh(CO)(PPh_3)_3$ von den längerkettigen (n > 8) Aldehyden. Um den elektronenziehenden Effekt der Perfluoralkylkette abzuschirmen, wurde zusätzlich ein $(CH_2)_2$-Spacer im Perfluorphosphinliganden eingefügt.

Das von Horvath und Rabai verwendete einfache Prinzip einer Hydroformylierung im Dreiphasensystem fluorig/organisch/gasförmig, welches durch geschickte Wahl des organischen (Toluol) und perfluorierten (Perfluorcyclohexan) Lösungsmittels bei Erwärmen des Gemisches auf Reaktionstemperatur zweiphasig (homogen flüssig/gasförmig) wird, hat zu einem Boom in der Erforschung und Entwicklung neuartiger perfluorierter Katalysatoren geführt.

Dabei wurden vor allem literaturbekannte Liganden durch Anhängen eines Perfluoalkylschwanzes so modifiziert, daß sie in perfluorierten Lösungmitteln löslich wurden. Eine Auswahl perfluorierter Katalysatoren ist im folgenden aufgelistet.



Schema 6: *Eine Auswahl perfluorierter Katalysatoren*

Dem perfluorierten Rhodiumkatalysator von Horvath und Rabai analoge Katalysatoren **2** wurden für Hydrierungen, Hydoborierungen und Hydrosilylierungen von Olefinen in fluorigen Zweiphasensystemen angewandt.[9-11]

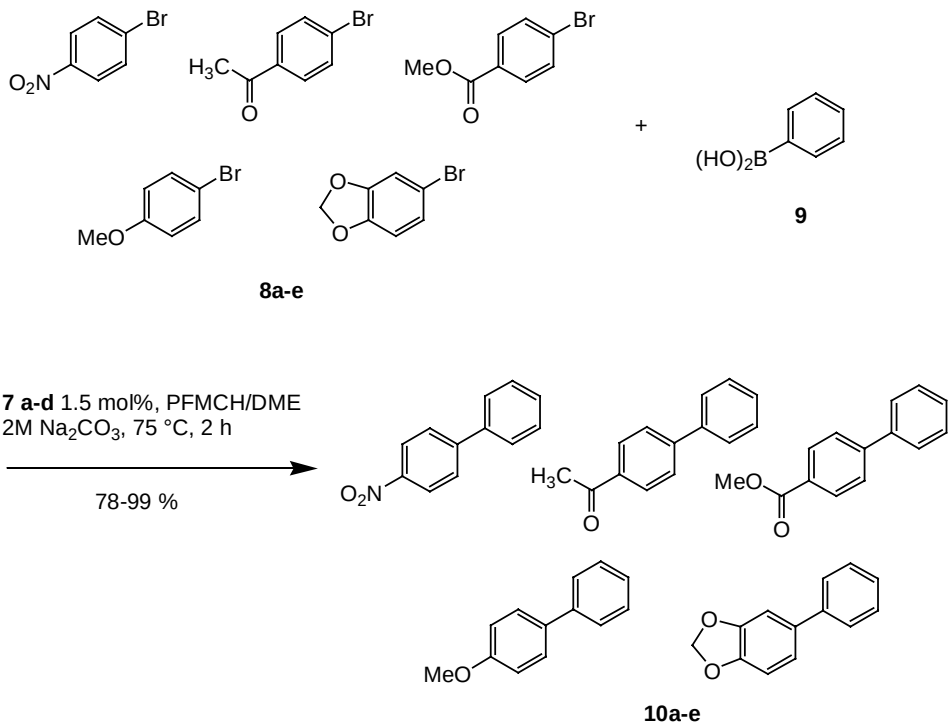
Der perfluorierte Mangansalenkomplex **3** wurde für enantioselektive Epoxidierungen (Jacobsen-Katsuki-Epoxidierungen) von Pozzi et al. unter FBS-Bedingungen verwendet.[12,13] Eine weitere Anwendung bei einer Oxidationsreaktion fanden die modifizierten Porphyrin-Cobalt-Komplexe **4**, die zur Oxidation von Sulfiden mit O_2/Dimethylpropanal eingesetzt wurden.[14]

Fish und Mitarbeiter verwendeten das Amin **5** zur Komplexierungvon Mn^{2+} und Co^{2+}.[15] Mit dem in situ gebildeten Komplex und *t*-BuOOH/O_2 untersuchten sie die Oxidation von Cyclohexen.

Die perfluorierten ß-Diketonat-Liganden **6a-c** wurden für eine Reihe von Oxidationsreaktionen mit unterschiedlichen Zentralatomen eingesetzt. So wurde der Nickelkomplex **6a** in der

aeroben Oxidation von Aldehyden zu Carbonsäuren angewendet.[16] Katalysator **6b** wurde für die Oxidation von terminalen Olefinen zu Methylketonen mit tert.-Butylhydro-peroxid als Oxidationsmittel eingesetzt und der Rutheniumkomplex **6c** kam bei der Epoxidierung von Olefinen zur Anwendung.[17]

Nicht zuletzt halten perfluorierte Katalysatoren im wichtigen Gebiet der C-C Verknüpfungen Einzug. So konnte in der eigenen Arbeitsgruppe durch Verwendung von Perfluorarylphosphin-Pd-Komplexen **7a-e** eine Reihe von Stille-, Suzuki- und Sonogashira-Reaktionen als Perfluorvariante verwirklicht werden.[18-20] Schema 7 zeigt die Pd-vermittelte Suzuki-Kupplung von Phenylbromiden mit Phenylboronsäure, welche von S. Schneider im Arbeitskreis durchgeführt wurden.[19] Der Vorteil bei dieser Methode war die leichte Abtrennbarkeit der perfluorierten Katalysatoren, welche bis zu sechsmal wiederverwendet werden konnten.



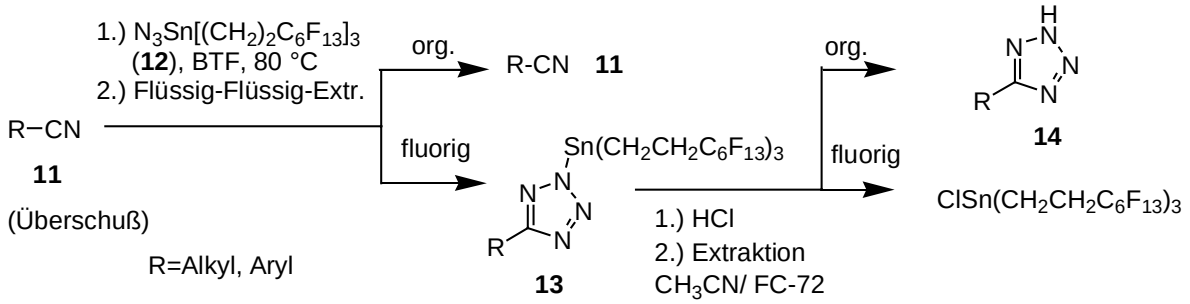
Schema 7: *Suzuki-Kupplungen mit den perfluorierten Katalysatoren* ***7a-e*** *[19]*

1.4 Perfluorierte Reagenzien

Neben den perfluorierten Katalysatoren wurde auch eine Reihe von Reagenzien mit Fluortag entwickelt. Dabei ist man bei der Durchführung der Reaktion nicht zwangsläufig auf die Verwendung perfluorierter Lösungsmittel angewiesen. Stattdessen kann man für die Reaktion Hybridlösungsmittel wie z.B. Benzotrifluorid verwenden, die sich schon bei Raumtemperatur

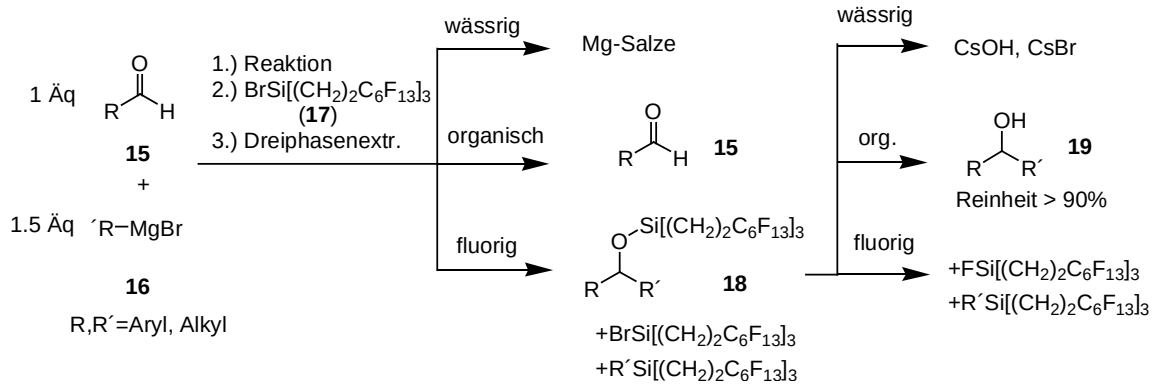
in jedem Verhältnis mit organischen Lösungsmitteln mischen und gleichzeitig die Löslichkeit perfluorierter Reagenzien gewährleisten.

Schema 8 zeigt die eine 1,3-dipolare Additionsreaktion zwischen einem Nitril **11** und einem perfluorierten Zinnazid **12**, wobei das entstehende substituierte Tetrazol nun einen Perfluortag trägt und so leicht durch Zweiphasenextraktion von unumgesetzten Nitril abgetrennt werden kann.[21] Ein Phasenwechsel durch Abspaltung des Perfluortags mit konz. HCl führt schließlich nach Zweiphasenextraktion zur Isolierung des gewünschten fluorfreien Tetrazols **14** aus der organischen Phase**.**



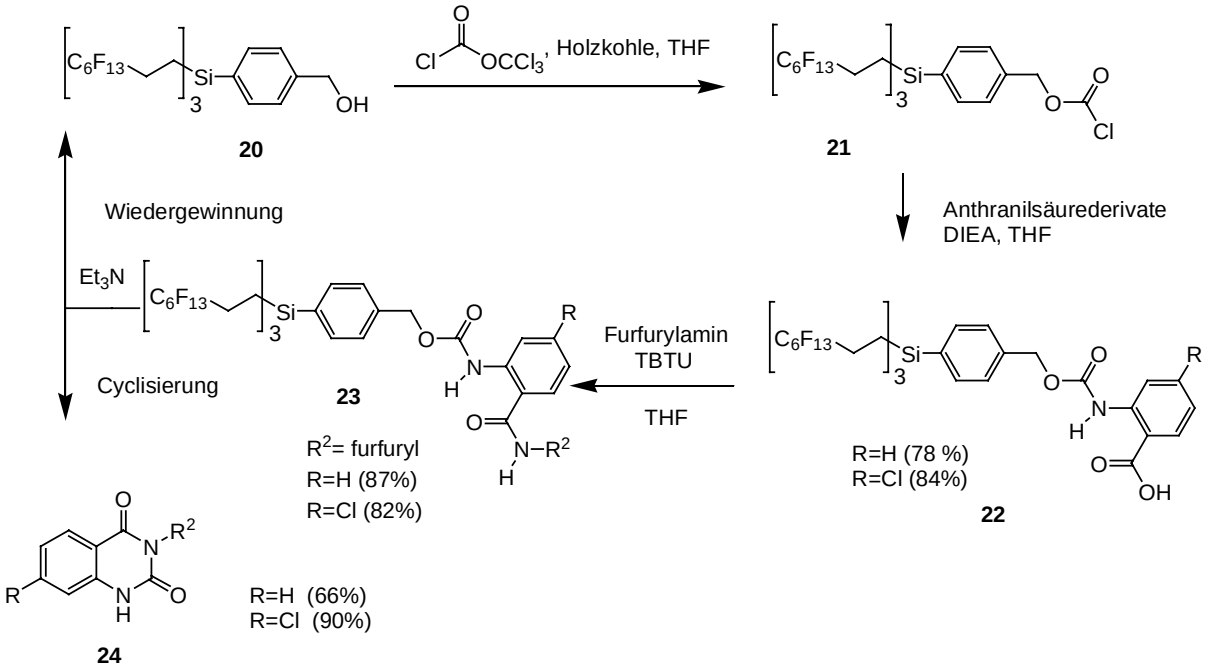
Schema 8: *Synthese von substituierten Tetrazolen unter Verwendung eines perfluorierten Zinnazids*

Ein ähnliches Prinzip zeigt Schema 9 für die Darstellung sekundärer Alkohole aus Aldehyden und Grignard-Reagenzien. Das dabei zunächst gebildete Magnesiumalkoholat reagiert mit dem Perfluorsilylbromid **17** zum Silylether **18**, welcher durch Dreiphasenextraktion zusammen mit unumgesetzten Silylbromid und alkyliertem Perfluorsilan in die Fluorphase extrahiert werden kann. Nach fluoridinduzierter Spaltung des Silylethers kann anschließend der sekundäre Alkohol **19** mit einer Reinheit > 90 % in die organische Phase extrahiert werden, während sich die Salze in der wässrigen Phase befinden und die perfluorierten Moleküle in der Fluorphase.



Schema 9: *Synthese sekundärer Alkohole unter Verwendung einer perfluorierten Silylschutzgruppe*

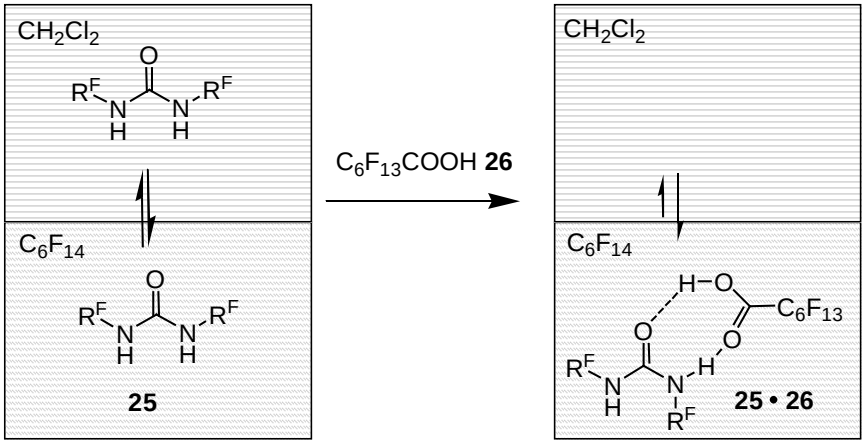
Der Einsatz perfluorierter Silylschutzgruppen wurde auch von D. Schwinn in der eigenen Arbeitsgruppe vorangetrieben.[22] So konnte er durch Einsatz des perfluorierten Benzylalkohols **20** als Vorstufe für eine perfluorierte Benzyloxycarbonylschutzgruppe **21** eine Bibliothek von Chinazolindionen vom Typ **24** aufbauen. Die Zwischenstufen **22, 23** tragen dabei den Perfluorsilylrest und lassen sich somit immer in die Fluorphase extrahieren, wohingegen sich die Nebenprodukte und unumgesetzten Edukte ohne Perfluortag in der wässrigen oder organischen Phase wiederfinden. Im letzten Schritt führt eine intramolekulare Cyclisierung zu den Chinazolindionen **24**, wobei der perfluorierte Benzylalkohol freigesetzt wird und wiederverwendet werden kann.



***Schema 10**: Darstellung von Chinazolindionen unter Verwendung einer perfluorierten Z-Schutzgruppe [22]*

Ein interessanter Ansatz für die Erhöhung der Löslichkeit eines perfluorierten Reagenzes in der Fluorphase ist in Schema 11 zu sehen.[23] Der perfluorierte Harnstoff **25** hat aufgrund der enthaltenen polaren Strukturen einen ungünstigen Verteilungskoeffizienten zwischen fluoriger und organischer Phase. Um die Löslichkeit in dem perfluorierten Lösunsmittel zu erhöhen, wurde eine kommerziell erhältliche perfluorierte Carbonsäure **26** zugegeben. Die sich dabei ausbildende Struktur **25**·**26** zeigt im Zweiphasengemisch CH_2Cl_2/FC-72 eine deutlich bessere Löslichkeit in der Fluorphase (Schema 11).

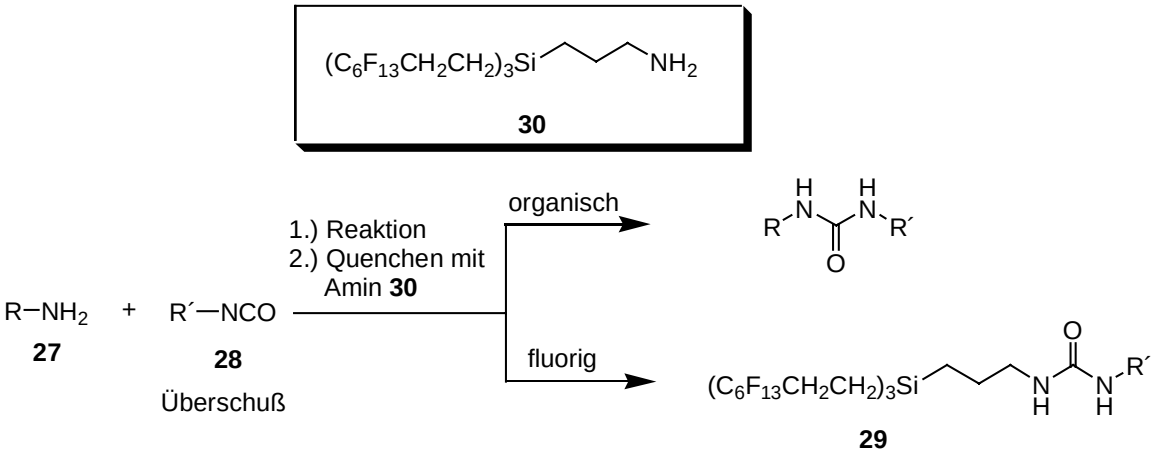
Die Nützlichkeit dieser Methode wurde anhand der Verwendung des korrespondierenden Carbodiimids als Kopplungsreagenz für die Darstellung von Carbonsäureestern und –amiden gezeigt (Schema 12).



***Schema 11**: Verteilung von perfluoriertem Harnstoffderivat im Gemisch CH_2Cl_2/FC-72*

Da sich im Normalfall das gebildete Harnstoffderivat nur schwer vom Produkt abtrennen läßt, stellt diese Methode eine erhebliche Verbesserung dar.

Eine weitere Möglichkeit ist die Verwendung perfluorierter Reagenzien als Abfangreagenzien sogenannten „Scavengern“. Dabei wird der Überschuß an Reagenz bzw. Edukt nach der Reaktion an ein fluorhaltiges Molekül gebunden und kann anschließend durch Extraktion mit perfluoriertem Lösungsmittel entfernt werden.



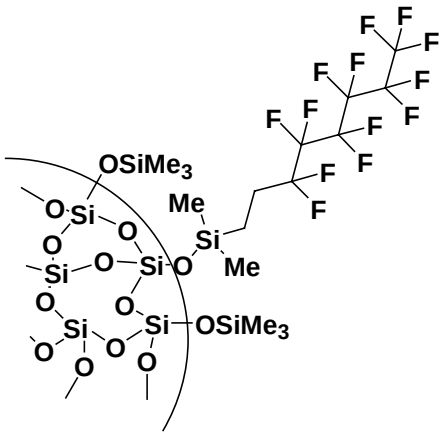
***Schema 12:** Darstellung von Harnstoffderivaten unter Verwendung eines perfluorierten Scavengers*

Bei der Darstellung von Harnstoffen aus primären Aminen **27** und Isocyanaten **28** kann durch Verwendung eines Überschusses an Isocyanat die Reaktion zu fast vollständigem Umsatz

gebracht werden. Der nicht reagierte Teil des Isocyanats wird danach durch Reaktion mit Perfluoramin **30** und anschließender Extraktion mit perfluoriertem Lösungsmittel entfernt.

1.5 Strategien unter Verwendung perfluorierten Kieselgels (FRPSG)

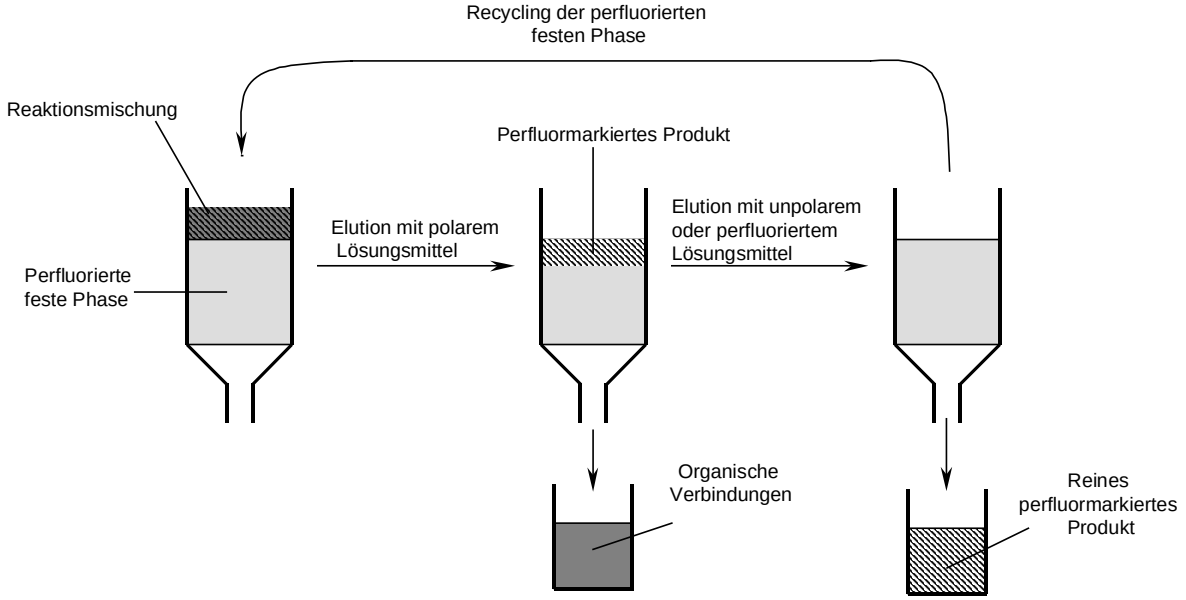
Neben der Verwendung von perfluorierten Lösungsmitteln findet in zunehmendem Maße die Methode der Festphasenextraktion mit perfluoriertem Kieselgel (im folgenden auch als *Fluorous Reversed Phase Silica Gel* FRPSG bezeichnet) Anwendung in der Fluorphasenchemie. Der Vorteil dieser Methode liegt darin begründet, daß auf die Verwendung teurer und zudem unter ökologischen Gesichtspunkten nicht unproblematischen fluorhaltigen Lösungsmittel verzichtet werden kann.



Schema 13: *Struktur von Fluophase RP der Firma Keystone*

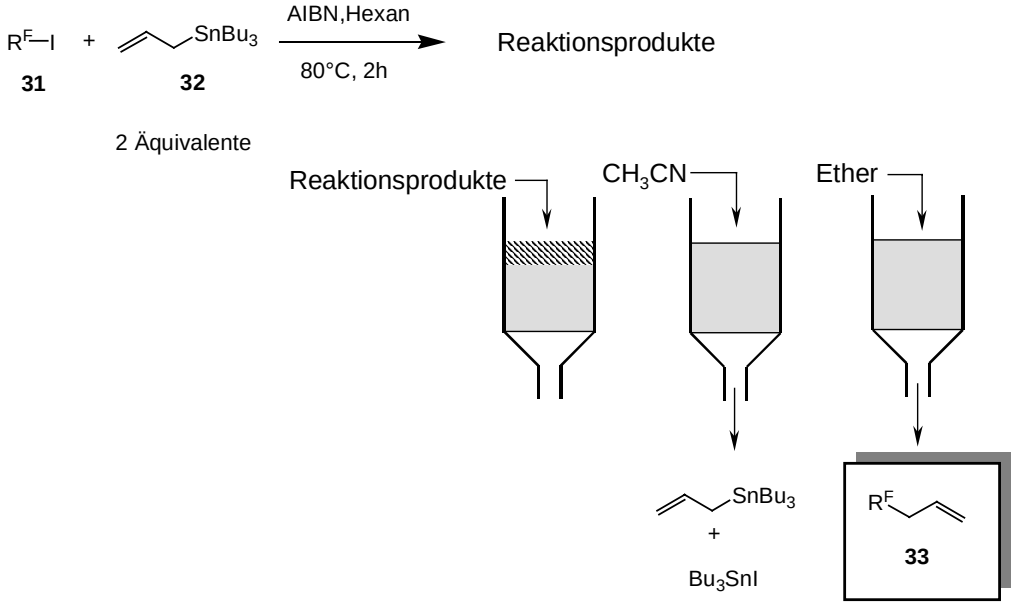
Bei den perfluorierten Kieselgelen handelt es sich weitgehend um Analoga zu den schon lange auf dem Markt befindlichen Reversed Phase Trägermaterialien, die vor allem in der HPLC-Chromatografie breite Anwendung finden. Dabei werden die über Silyletherbrücken mit den OH-Gruppen des Kieselgels verbundenen Alkylketten durch Fluoralkylketten ersetzt. Wie die folgenden Beispiele zeigen ist es hier nicht mehr unbedingt nötig, dass die Moleküle einen Fluorgehalt > 60 % besitzen. Vielmehr werden auch schon Substanzen mit nur einem Fluorschwanz so stark auf perfluoriertem Kieselgel retardiert, dass ihre Abtrennung von nicht perfluorierten Molekülen mit einer einfachen Filtration über FRPSG gelingen kann. In diesem Zusammenhang spricht man auch von der „Light Fluorous Synthesis“ im Unterschied zur „Heavy Fluorous Synthesis“ im Falle des Fluorous Biphasic Systems. Das Prinzip dieser Methode ist in Schema 14 gezeigt. Dabei wird zunächst die Reaktionsmischung auf eine mit

FRPSG gefüllte Säule aufgetragen und anschließend mit einem sehr polaren Solvens (Acetonitril/Methanol/Wasser-Mischung) die organischen Substanzen eluiert. Anschließend kann mit unpolarem bzw. fluorhaltigen Lösungsmittel die perfluorierte Substanz eluiert werden. Dabei findet vor allem Diethylether Anwendung.



Schema 14: *Prinzip der fluorigen Festphasenextraktion*

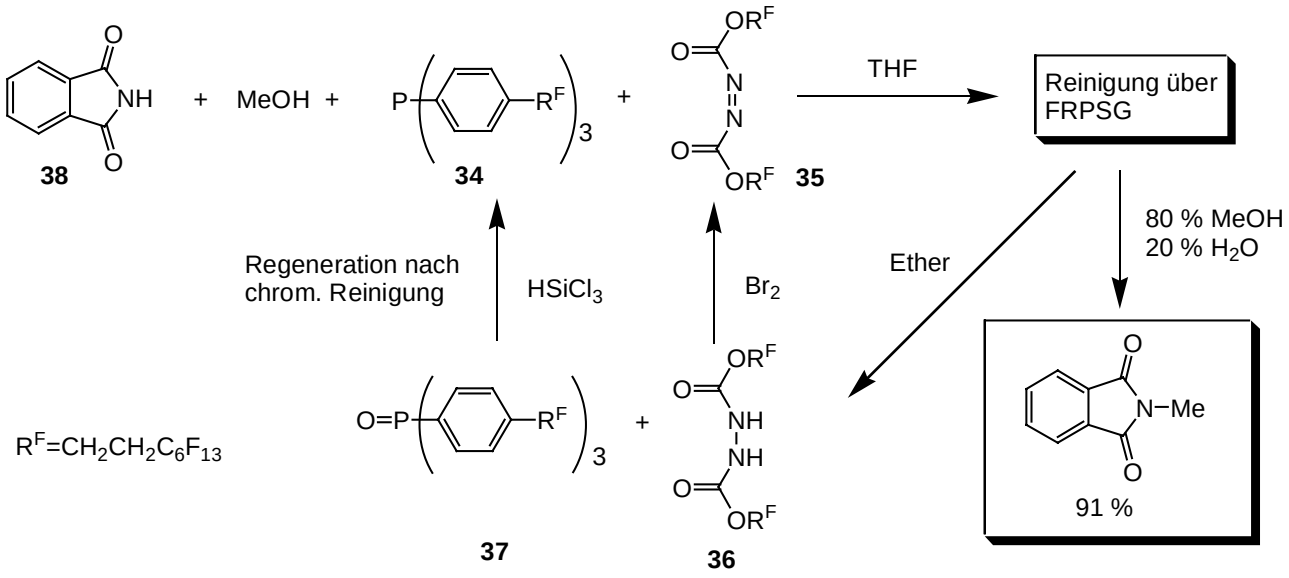
Schema 15 zeigt ein Beispiel, wie die bei einer radikalischen Allylierung von Perfluoralkyliodiden **31** mit Tributylallylstannan **32** erhaltenen Produkte **33** durch eine einfache Filtration über eine mit perfluoriertem Kieselgel gefüllte Kartusche gereinigt werden können.[24]



Schema 15: *Radikalische Allylierung von Perfluoralkyliodid **31** mit Tributylallylstannan und anschließende Aufreinigung über FRPSG*

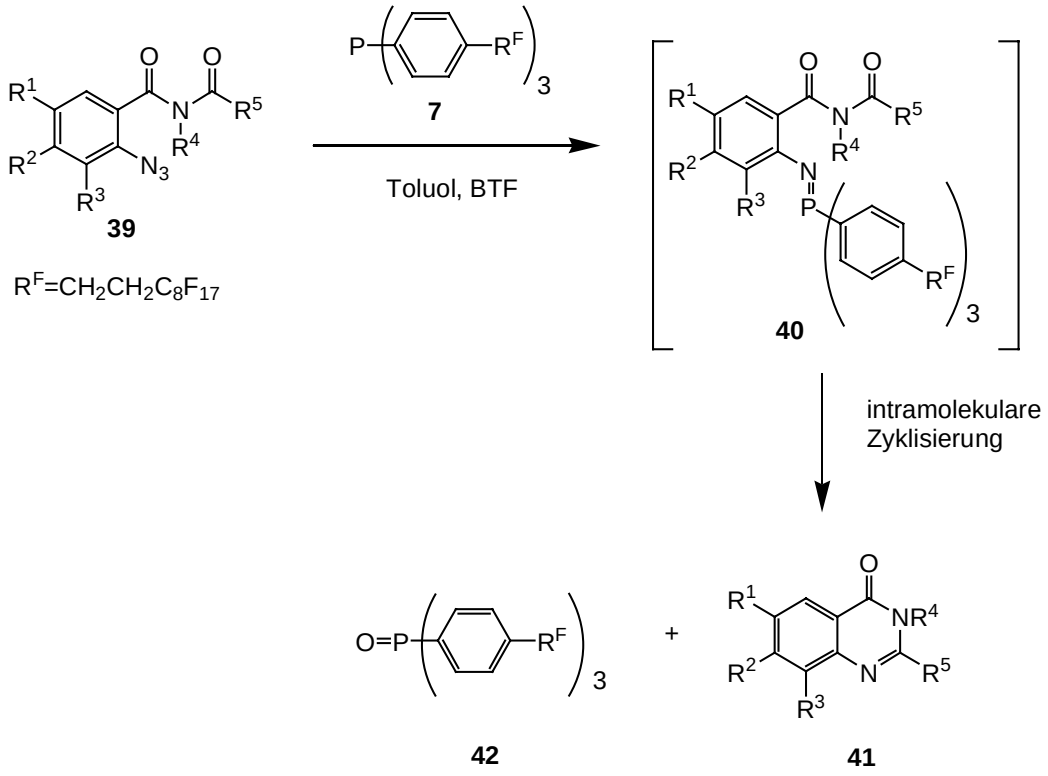
Während überschüssiges Tributylallylstannan und Tributylzinnjodid als Nebenprodukt der Reaktion schon mit polarem Acetonitril eluiert wurden, war zum Ablösen der perfluorierten Substanzen Diethylether notwendig. Die perfluorierten Allylbausteine **33** wurden in Ausbeuten von 69-95 % erhalten.

In Schema 16 ist die Anwendung des Prinzips der fluorigen Festphasenextraktion auf die Mitsunobureaktion zu sehen. Ein Problem ist dabei normalerweise die Abtrennung des Phosphinoxids und des Hydrazoderivats durch Chromatografie.[25] Um dieses Problem zu umgehen, setzten Curran et al. perfluorgetaggtes Triphenylphosphin **34** und perfluoriertes Azodicarboxylat **35** ein. Die bei der Reaktion gebildeten Nebenprodukte **36** und **37** konnten durch Filtration über FRPSG abgetrennt und anschließend wieder recyclisiert werden. Neben Phtalimid **38** wurden auch mit 3,5-Dinitrobenzoesäure als Nucleophil gute Ausbeuten erhalten.



Schema 16: *Perfluorierte Mitsunobu-Variante*

Auch in der eigenen Arbeitsgruppe wurde von S. Barthélémy eine Aza-Wittig-Reaktion an die fluorige Festphase adaptiert.[26] In einer Staudinger Reaktion wurden die Ausgangsverbindungen **39** mit Perfluorphosphin zu den Iminophosphoranen **40** umgesetzt, welche spontan zu den Chinazolinen **41** cyclisieren. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde auf FRPSG aufgetragen und mit Acetonitril eluiert, wobei die Produkte **41** in Ausbeuten von 72-95 % erhalten wurden. Dabei konnte das perfluorgetaggte Phosphinoxid **42** nach Elution mit Diethylether reisoliert werden und durch Reduktion mit Trichlorsilan wieder verwendet werden.



Schema 17: *Aza-Wittig-Reaktion mit perfluorierten Phosphinen **7***

1.6 Silicagele – Darstellung und Eigenschaften

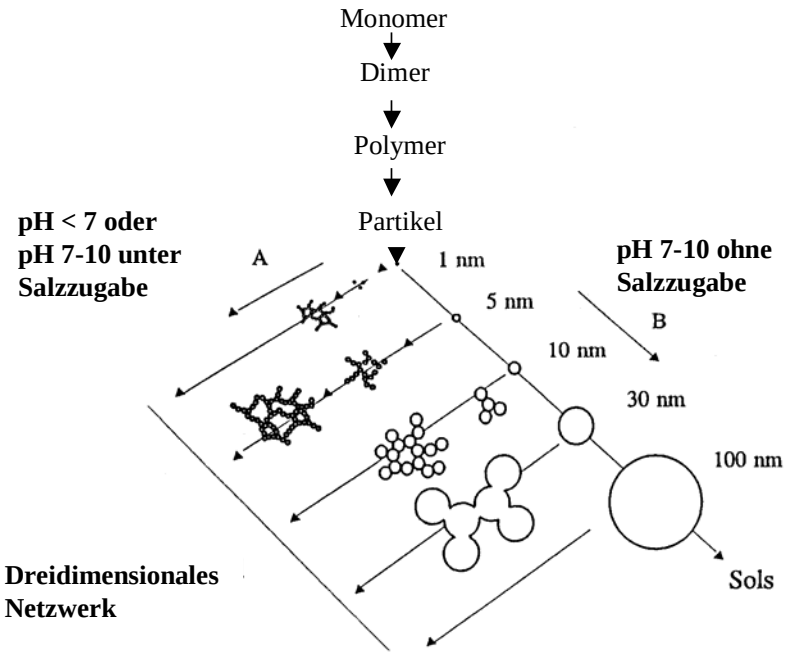
Der Begriff Silicagel beinhaltet eine große Klasse von Strukturen mit der Summenformel SiO_2 bzw $SiO_2 \cdot H_2O$. Silica kommt in der Natur in drei Modifikationen vor: Quarz, Tridymit und Cristoballit.

Die kristallinen Strukturen besitzen einen hohen Ordnungsgrad in einer dichten Struktur und die Oberfläche, die zur Wechselwirkungen für chemische oder physikalische Prozesse zur Verfügung steht, beschränkt sich auf die geometrische Form der Partikel. Damit ist die Gesamtoberfläche identisch mit der geometrischen Oberfläche.

Amorphes Silica kommt in verschiedensten Formen zur Anwendung: als Röhren („fibres“), als Sol, als Gel oder als Pulver, wobei die Struktur vom Herstellungsprozeß abhängig ist. Die wichtigsten Parameter dabei sind die spezifische Oberfläche, das Porenvolumen, die Porengröße und die Partikelgröße. Die häufigste Methode zur Darstellung von Kieselgelen ist der

sogenannte Sol-Gel-Prozeß. Dabei kondensiert Kieselsäure $Si(OH)_4$ unter Wasserabspaltung zu einem Siloxan-Netzwerk. Als Ausgangsstoffe können dabei lösliche Silikate wie Natriumsilicat (Wasserglas) dienen, welche durch Säurezugabe zu Kieselsäure protoniert werden. Alternativ kann man auch Alkoxysilane wie $Si(OMe)_4$ oder $Si(OEt)_4$ verwenden. Der Vorteil ist, daß man auf diese Art sehr reine, metallfreie Kieselgele erhält.

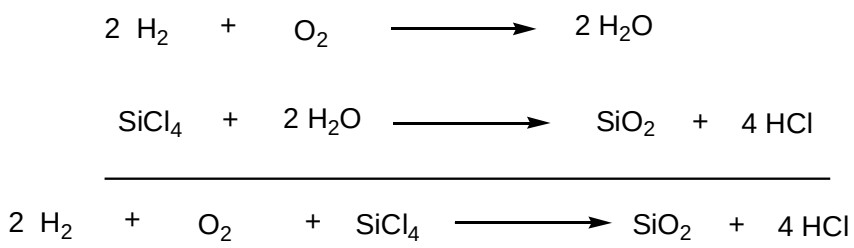
Durch Kondensation der Kieselsäure entsteht in einem ersten Schritt ein sogenanntes Sol, welches eine stabile, kolloidale Dispersion darstellt. Die Kondesationsreaktion wird durch Zugabe eines Elektrolyten und durch pH-Variation beeinflußt. Man kann dadurch entweder das Partikelwachstum fördern oder die Vernetzung einzelner Partikel zu Ketten.



Schema 18: *Kettenwachstum vs Partikelwachstum beim Sol-Gel-Prozeß*

Die Viskosität der Lösung steigt an, bis es schließlich zur Bildung eines Gels kommt. Obwohl die Umwandlung in ein Gel leicht zu erkennen ist, kann man die Umwandlung nur schwer analytisch messen. Der Gelpunkt T_{Gel} wird definiert als der Punkt, an dem elastische Belastung ausgehalten wird.[27] Die gebildeten *Hydrogele* werden durch Trocknung „gealtert", wobei durch Verlust des porenfüllenden Mediums (hauptsächlich Wasser) ein *Xerogel* entsteht. Bei den sogenannten *Aerogelen* wird die Flüssigkeit im überkritischen Bereich entfernt, um einen Kollaps der Poren zu vermeiden.

Neben der Darstellung in Lösung besteht die Möglichkeit, Kieselgel bei hohen Temperaturen in der Gasphase zu produzieren. Das von Degussa entwickelte Verfahren zur Darstellung von Aerosil® benutzt $SiCl_4$, das zusammen mit Wasserstoff und Sauerstoff zu SiO_2 verbrannt wird. Das dabei anfallende Material besitzt keine Poren und wird für rheologische Anwendungen, z.B. als Zusatz in Farben und Lacken, verwendet.



Schema 19: *Darstellung von Aerosil ®*

1.6.1 Physikalische Parameter – spezifische Oberfläche, Porengröße, Partikelgröße

Die entscheidenden Parameter zur Charakterisierung von Kieselgelen sind spezifische Oberfläche, Porengröße und Partikelgröße.

Charakteristika	Aerosile	Xerogele	Aerogele
Spezifische Oberfläche (BET-Methode) m^2/g	50-600	250-1000	250-400
Volumen (ml pro 100g)	1000-2000	100-200	800-2000
häufigster Porendurchmesser	nicht porös	2-20	> 25

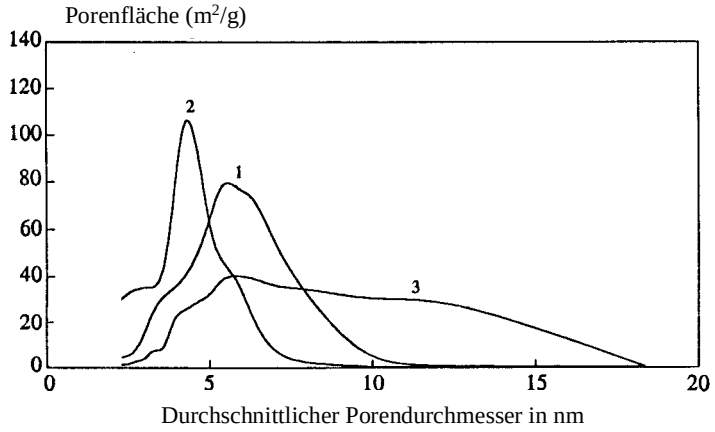
Tabelle 1: *Physikalische Parameter von verschiedenen Kieselgelen*

Die spezifische Oberfläche wird dabei durch das Adsorptions- und Desorptionsverhalten von flüssigem Stickstoff bei 77 K mit Hilfe der Brunauer-Emmet-Teller (BET)-Methode bestimmt.[28]

Kieselgeltyp	spezifische Oberfläche in m^2/g
KG 40	582
KG 60	403
KG 100	313

Schema 20: *Charakteristika von verschiedenen Kieselgel-Typen*

Wie man in Schema 20 sieht, liegt die spezifische Oberfläche für die in der Chromatografie verwendeten Kieselgele zwischen 300 und 600 m^2. Die Abkürzung KG 40 steht für Kieselgel, dessen Durchschnittsporendurchmesser 40 Å bzw. 4 nm beträgt. Die Kieselgeltypen KG 40 und KG 60 werden für präparative Säulenchromatografie im Labor benutzt, wohingegen in der HPLC-Chromatografie hauptsächlich Materialien mit einem Porendurchmesser größer als 100 Å zum Einsatz kommen. Man sieht, daß mit zunehmender Porengröße die Oberfläche abnimmt.



Schema 21: *Verteilung der Porengrößen der bei den Kieselgeltypen KG 40 (2), KG 60 (1) und KG 100 (3)*

In Schema 21 ist die Verteilung der Porengrößen dargestellt. Dabei fällt auf, dass die Verteilung der Porengrößen von KG 40 zu KG 100 immer breiter wird, ähnlich einer Gaußverteilung. Die Verteilung der Porengröße läßt sich anhand der für die BET-Methode zur Bestimmung der Oberfläche aufgezeichneten Argon/Stickstoff-Isothermen berechnen. Bei makroporösen Kieselgelen kann alternativ auch mit der Quecksilberintrusionsmethode gearbeitet werden. Dabei macht man sich die druckabhängige Benetzung von Oberflächen durch Quecksilber zunutze. Heutzutage gibt es für diese Methode automatische Geräte, die die Verteilung der

Poren im Bereich von Durchmessern zwischen 7 nm und 7,5 µm messen können. Wegen der Instabilität des Kieselgels gegenüber hohen Drücken wird zu Forschungszwecken oft die Stickstoffadsorptionsmethode verwendet.
Tabelle 2 zeigt die Einteilung der verschiedenen Kieselgele nach der Größe ihrer Poren.

Mikroporen	Porendurchmesser: 0 -2 nm
Mesoporen	Porendurchmesser: 2 - 50 nm
Makroporen	Porendurchmesser: 50-7500 nm
Megaporen	Porendurchmesser: >7500 nm

Tabelle 2 : *Einteilung der Kieselgele nach der Größe ihrer Poren*

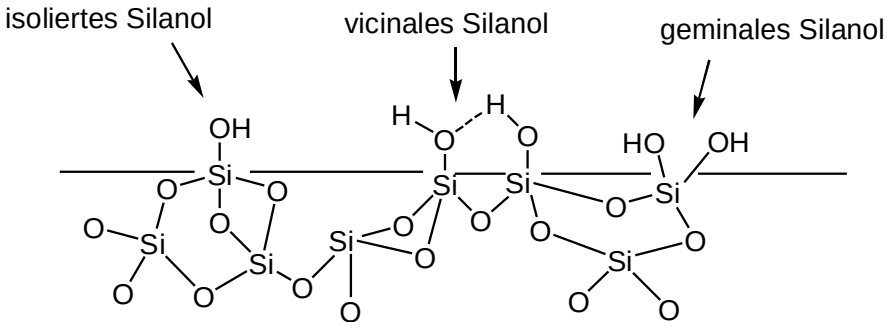
1.6.2 Anwendungen von Kieselgelen

Die verschiedenen Arten von Kieselgelen finden heutzutage breite Anwendung. Durch die Variation der Produktionsverfahren lassen sich maßgeschneiderte Eigenschaften für spezifische Anwendungen erzeugen. Die wichtigsten Parameter sind dabei die Porosität, die aktive Oberfläche, die Härte, die Partikelgröße und die viskosen bzw. thixotropen Eigenschaften.
Die Porosität spielt eine wichtige Rolle bei der Anwendung in der Größenausschlußchromatografie (Gelpermeationschromatografie) von Makromolekülen und Proteinen.[29]
Die aktive Oberfläche spielt bei vielen Anwendungen als stationäres Trägermaterial für die Chromatografie eine entscheidende Rolle. Daneben ist sie auch bei der Verwendung von porösem Kieselgel als Trägermaterial für Katalysatoren oder zur Adsorption von Farbstoffen von Bedeutung.
Die größte Anwendung überhaupt ist die Verwendung von Kieselgel als Trocknungsmittel, wo es in Form kleiner Perlen, gegebenenfalls mit einer Co-Verbindung als Feuchtigkeitsindikator (Blaugel), zum Einsatz kommt.
Die Qualität als Ionentauscher macht man sich bei der Absorption von Metallkomplexen bzw. der chromatografischen Trennung von Kationen zunutze.[30,31]
Eine weitere zunehmend wichtiger werdende Anwendung ist der Einsatz in Kompositmaterialien zusammen mit Kunststoffen. Dabei erhöhen sie die Abriebsfestigkeit wie z.B in Autoreifen und verbessern die mechanische Stabilität. Um eine gute Interaktion zu gewährleisten, muß hierfür allerdings die Oberfläche modifiziert werden (siehe folgendes Kapitel).[32]
Durch ihre Dispersität und ihre kleine Partikelgröße können Silicas auch zur Verbesserung der Fließeigenschaften von Pulvern eingesetzt werden, wobei sie die elektrostatische Auflad-

ung reduzieren und die Van-der-Waalskräfte verringern. Zum Eindicken von Flüssigkeiten und zur Verbesserung der thixotropen Eigenschaften wird Silica in Farben, Tinten, Lacken, Pharmazeutika und Kosmetika eingesetzt.[33]

1.7 Die Kieselgeloberfläche

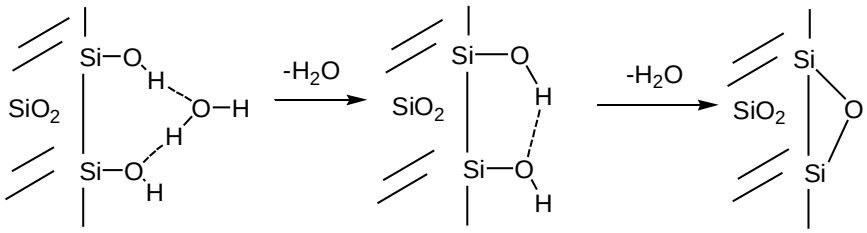
Auf der Oberfläche von Kieselgelen unterscheidet man drei verschiedene Arten von Silanolen: isolierte, vicinale und geminale.



***Schema 22**:Isolierte, vicinale und geminale Hydroxylgruppen*

Im Gegensatz zu isolierten Silanolen, die zu weit von der nächsten Silanolgruppe entfernt sind, können vicinale Silanole Wasserstoffbrücken ausbilden. Dadurch ist ihre Reaktivität abgeschwächt und sie sind für Reaktionen nur schwer zugänglich. Geminale Silanole sind zu nahe beieinander, um Wasserstoffbrücken auszubilden. Im Vergleich zu den anderen beiden Arten von Silanolen ist ihr Anteil sehr gering.

Normalerweise ist auf der Oberfläche von Kieselgel eine Schicht von Wassermolekülen adsobiert. Durch Erhitzen auf bis zu 150°C wird zunächst dieses Wasser abgespalten. Durch weiteres Erhitzen auf 650°C wird dann unter Ausbildung von Si-O-Si-Brücken weiteres Wasser abgespalten. Erhitzt man darüber hinaus, geht nochmals Wasser verloren, was jedoch mit einer irreversiblen Veränderung der Struktur einhergeht. Kieselgel, das bei 1500 °C gesintert wurde, ist hydrophob und wird nicht mehr von Wasser benetzt.



***Schema 23:** Dehydratisierung und Dehydroxylierung auf der Kieselgeloberfläche*

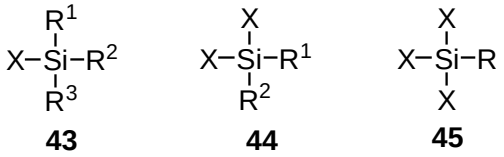
Wenn man dehydroxyliertes Kieselgel mit Säure bzw. heißem Wasser behandelt, werden die Siloxanbindungen aufgebrochen, und es steht eine voll hydroxylierte Oberfläche zur Verfügung. Die Anzahl der OH-Gruppen auf einer voll hydroxylierten Oberfläche beträgt 8 µmol/m^2 bzw. 4,6 Gruppen/nm^2. Früher ging man von einem Verhältnis von isolierten zu vicinalen OH-Gruppen von ungefähr 1:1 aus (4,7 µmol : 3,7 µmol), neuere Untersuchungen deuten auf ein Verhältnis von 1:4 hin. Die isolierten OH-Gruppen sind dabei deutlich acider.

1.8 Chemische Modifizierung der Kieselgeloberfläche

In der Mehrzahl der Fälle wird Kieselgel heute in modifizierter Form angewendet. Dabei wird auf der Oberfläche des Kieselgels durch kovalente Anbindung von Molekülen eine Schicht hergestellt, deren Eigenschaften sich für die gewünschte Anwendung anpassen lassen.

1.8.1 Modifikation mit Silanen

Für die Modifikation von hydroxylierten Oberflächen steht heute eine Vielzahl von Silanen zur Verfügung.



43 **44** **45**

X= Cl, OMe, OEt
R=Alkyl

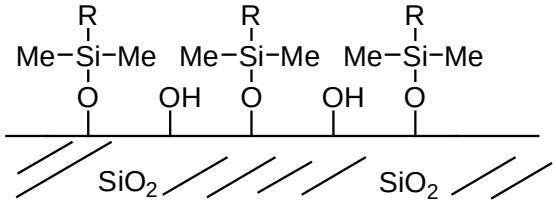
Schema 24: *Unterschiedliche Silantypen zur Modifizierung von Kieselgeloberflächen*

Man kann dabei zwischen monofunktionellen (**43**), difunktionellen (**44**) und trifunktionellen (**45**) Silanen unterscheiden. Die Alkoxysilane können dabei durch Alkoholyse aus den Chlorsilanen gewonnen werden. Zur Bildung der Si-C-Bindungen wird im industriellen Maßstab von Trichlorsilan ausgegangen, welches durch Hydrosilylierung mit substituierten Olefinen die gewünschten alkylsubstituierten Trichlorsilane liefert. Auf diesem Wege sind heutzutage eine ganze Reihe von Silanen kommerziell erhältlich. Tabelle 3 zeigt eine kurze Übersicht.

Silan	Anwendungsgebiet
$(EtO)_3Si(CH_2)_7CH_3$	RP-Chromatografie
$(EtO)_3Si(CH_2)_{17}CH_3$	RP-Chromatografie
$(EtO)_3SiCH=CH_2$	Oberflächenpolymerisation
Cl_3SiH	Beschichtung von Si-Wavern
$ClSiMe_3$	Endcapping von HPLC_Phasen
$(EtO)_3Si(CH_2)_3N^+(CH_2CH_3)_3\,Cl^-$	Ionenaustauschchromatografie
$(EtO)_3Si(CH_2)_2(CF_2)_5CF_3$	Oberflächenimprägnierung

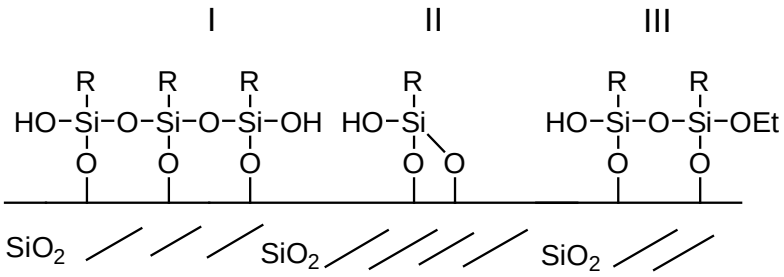
Tabelle 3: *Auswahl kommerziell erhältlicher Silane*

Monochlor bzw. Monoalkoxysilane können nur unter Ausbildung einer Siloxanbrücke zur Kieselgeloberfläche reagieren. Dabei entstehen wohl definierte Monolayerschichten auf der Oberfläche (Schema 25).



Schema 25*: Silicaoberfläche nach Reaktion mit Monochlordimethylalkylsilan*

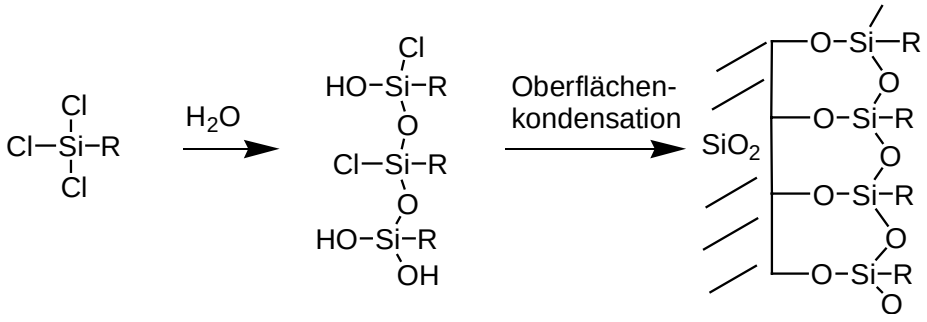
Obwohl die Oberflächenkonzentration der OH-Gruppen 8 µmol/m^2 beträgt, reagieren aufgrund sterischer Überfrachtung lediglich 4 µmol ab. Da OH-Gruppen bei der HPLC einen störenden Einfluß haben, versucht man, durch Nachsilanisierung mit Trimethylchlorsilan oder Hexamethyldisilazan ihre Anzahl zu reduzieren, was aber nur bedingt möglich ist. Dieser Prozeß wird in der HPLC-Chromatografie als Endcapping bezeichnet.
Die Verwendung di- und hauptsächlich trifunktioneller Silane führt zu kompexeren Oberflächenstrukturen. Dabei kann das Silan-Si-Atom über ein oder zwei Siloxanbrücken mit der Oberfläche verbunden sein. Die Anbindung über drei Siloxanbrücken ist aufgrund des Abstands der Hydroxylgruppen auf der Silicaoberfläche nicht möglich (Schema 26).



Schema 26: *Silicaoberfläche nach Reaktion mit Trialkoxysilan*

Die Ausbildung einer perfekten Monolayerschicht (I) ist in den seltensten Fällen gegeben. Vielmehr kann ein Si-Atom auch über zwei Siloxanbrücken gebunden werden (II), wodurch die Kette abbricht oder es kommt durch Anbindung über eine Siloxanbrücke und Hydrolyse einer anderen Alkoxybindung zur Freisetzung neuer, eventuell störender OH-Gruppen. Auch nichthydrolysierte Alkoxygruppen können sich noch auf der modifizierten Oberfläche befinden (III). Im Durchschnitt geht man von 1,5 Siloxanbrücken pro oberflächengebundenem Silanatom aus.

Neben der Reaktion direkt auf der Oberfläche kann es auch schon zur Vernetzung der Silane in Lösung kommen. In einem zweiten Schritt erfolgt die Ankopplung der Polysiloxane an die Silicaoberfläche (Schema 27). Dabei kommt es oft zur Ausbildung ungleichmäßiger Oberflächenstrukturen.

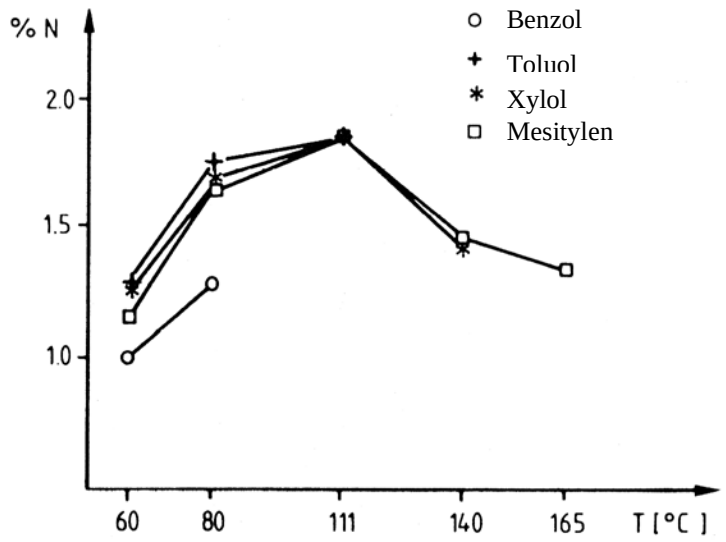


Schema 27: *Oberflächenmodifikation mit Trichlorsilanen*

1.8.2 Der Einfluß des Lösungsmittels auf die Oberflächenreaktion

Bei der Modifizierung von Kieselgeloberflächen spielt das verwendete Lösungsmittel eine wichtige Rolle. Ein geeignetes Lösungsmittel sollte einen hohen Siedepunkt haben, nicht zu stark auf der Kieselgeloberfläche adsorbiert werden, chemisch inert sein und eine gute Löslichkeit für die verwendeten Silane zeigen. Toluol hat sich dabei als gutes Lösungsmittel etabliert, da wie in Schema 28 zu sehen im Bereich von 111°C, dem Siedepunkt von Toluol, bei der Reaktion mit Triethoxyaminopropylsilan eine maximale Beladung erreicht wird.[34]

Das bei der Elementaranalyse gefundene Kohlenstoff-Stickstoffverhältnis von 3:1 zeigt, dass alle drei Ethoxygruppen hydrolysiert wurden.



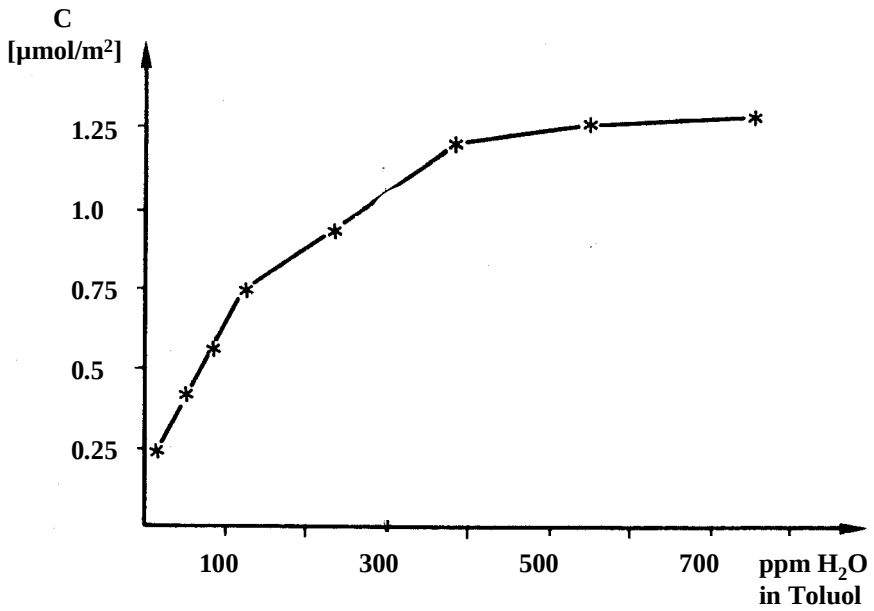
Schema 28: *Stickstoffgehalt von Kieselgelen, die mit Triethoxyaminopropylsilan in unterschiedlichen Lösungsmitteln hergestellt wurden*

Der maximal erreichte Stickstoffgehalt von 1,85 % entspricht einer Beladung von 3,15 µmol Aminopropyleinheiten pro m^2 Oberfläche (Schema 28). Wenn man zugrunde legt, dass ein Silanatom durchschnittlich 1,5 Siloxanbindungen ausbildet, bedeutet dies, dass ungefähr 4,5 µmol OH-Gruppen abreagiert haben, was wie oben erwähnt einer maximalen Beladung entspricht. Bei der Reaktion anderer polarer Silane liegt die erreichbare Beladung deutlich geringer. So wurde für ein quartäres Ammoniumsilan lediglich eine Beladung von 2,2 µmol /m^2 erreicht.

1.8.3 Der Einfluß von Wasser

Während bei der Verwendung von Chlorsilanen die Anwesenheit von Wasser im Reaktionsgemisch keinen großen Einfluß auf die erreichbare Oberflächenbeladung hat, ist sie bei der Reaktion mit Alkoxysilanen essentiell. Schema 29 zeigt die maximal erreichbare Oberflächenbeladung bei der Reaktion mit Trialkoxy-n-octylsilan. Wie man deutlich erkennen kann, nimmt die Beladung mit zunehmendem Wassergehalt zu, wobei bei 700 ppm Wasser die Zunahme nur noch sehr gering ist. Das deutet daraufhin, dass für die Oberflächenreaktion das Vorhandensein eines dünnen Wasserfilms auf der Oberfläche eine wichtige Rolle spielt. Ein zu großer Wassergehalt führt, wie in Schema 27 angedeutet zur Polymerisation in Lösung und durch die anschließende Reaktion mit der Kieselgeloberfläche können sich ganze Agglome-

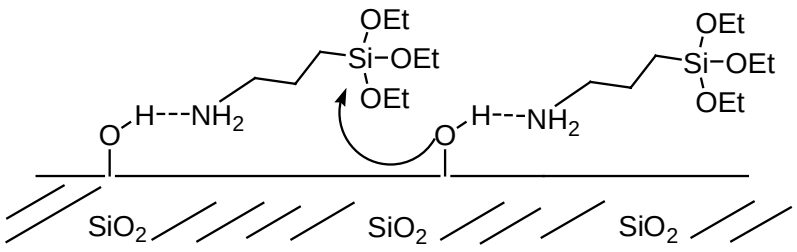
rate abscheiden, wodurch zwar die effektive Oberfläche vergrößert wird, gleichzeitig aber gerade für chromatografische Zwecke der Fluß ungünstig beeinflußt wird.



Schema 29: *Oberflächenbeladung bei der Reaktion mit Trialkoxy-n-octylsilan in Abhängigkeit vom Wassergehalt*

1.8.4 Der Einfluß des Katalysators

Die in Schema 29 erreichte maximale Beladung von 1,25 µmol/m^2 liegt deutlich unter den Werten von über 4 µmol/m^2, die für die Reaktion mit Chlorsilanen erreicht werden. Während bei Aminosilanen ein autokatalytischer Mechanismus für die Anbindung des Silans an die Oberfläche postuliert wird (Schema 30), ist bei der Reaktion mit neutralen Alkylsilanen der Zusatz eines Katalysators notwendig.



Schema 30: *Autokatalytischer Bindungsmechanismus von Aminosilanen*

Tabelle 4 zeigt den Unterschied bei der Reaktion von Alkoxy-n-octylsilan mit der Silicaoberfläche bei zwei unterschiedlichen Wassergehalten unter Zusatz verschiedener Katalysato-

ren (jeweils 4 mol%). Die erreichbaren Werte von 4,15 µmol/m^2 unter Katalyse von *p*-Toluolsulfonsäure entsprechen ungefähr denen, die mit Chlorsilanen erreicht werden können.

	Reaktion in Toluol	
Katalysator	15 ppm Wasser	750 ppm Wasser
	Oberflächenbeladung µmol/m^2	Oberflächenbeladung µmol/m^2
Pyridin	1,07	2,18
Triethylamin	1,23	2,36
Ammoniak	1,32	2,24
Formamid	2,21	2,33
Benzoylperoxid	2,57	2,61
p-Toluolsulfonsäure	2,57	4,15

Tabelle 4: *Erreichbare Oberflächenbeladung in Abhängigkeit von Wassergehalt und verwendetem Katalysator bei Modifizierung mit n-Octyltriethoxysilan.*

1.8.5 Bestimmung der Oberflächenbeladung

Die Bestimmung des Kohlenstoff-, Wasserstoff- und Stickstoffgehaltes einer funktionalisierten stationären Phase durch Elementaranalyse gibt wichtige Hinweise auf die Menge immobilisierten Silans.

Nach der Formel von Berendsen und de Galan [35] lassen sich Bedeckungsgrade wie folgt ausrechnen:

$$BG = \frac{\%C \cdot 10^6}{12 \cdot n \cdot O_{Sp} \cdot \left[100 - \frac{\%C \cdot M}{12 \cdot n}\right]}$$

BG = Bedeckungsgrad in µmol/m^2

%C = elementaranalytisch gefundener Kohlenstoffgehalt

O_{Sp} = spezifische Oberfläche des Kieselgels in m^2/g

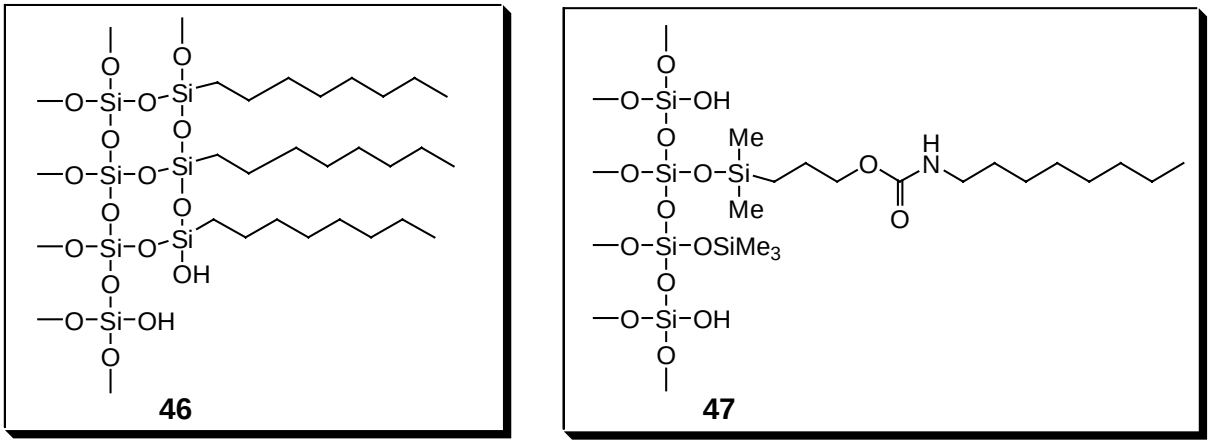
n = Anzahl der C-Atome im aufgebundenen Molekülteil

M = Molmasse des aufgebundenen Molekülteils

Desweiteren lassen sich aus dem C/N-Verhältnis im Falle von Triethoxyaminopropylsilan Rückschlüsse ziehen , ob die Ethoxygruppen vollständig hydrolysiert wurden.

1.9 Oberflächenmodifizierte Kieselgele in der Chromatografie

Das Hauptanwendungsgebiet oberflächenmodifizierter Kieselgele ist die *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC). Im Unterschied zu unmodifizierten Kieselgelen bieten sogenannte Reversed Phase-Kieselgele die Möglichkeit, die Eigenschaften optimal an die zu untersuchenden Substanzgemische anzupassen. So gibt es Phasen zur Trennung optischer Isomere, Ionenaustauscherphasen zur Auftrennung basischer und saurer Substanzen, Phasen mit chelatisierenden Liganden und viele mehr.[36] Die am häufigsten benutzten Phasen sind jedoch die C_8- und C_{18}-RP-Phasen. Bei der Modifizierung mit trifunktionellen Silanen erhält man Polymerphasen (Bulkphasen) mit einer vernetzten Siloxanchicht auf der Kieselgeloberfläche. Bei der Modifizierung mit trifunktionellen Silanen ist die Reproduzierbarkeit schwerer zu gewährleisten, und es müssen genau vorgeschriebene Prozeduren befolgt werden. Der Vorteil von Bulkphasen liegt in der höheren erreichbaren Beladung.



Schema 31: *C8-Bulkphase* ***46*** *und abschirmende Carbamat-Phase* ***47***

Die von Niederländer in der Gruppe Engelhardt in Saarbrücken entwickelten Carbamatphasen, die zur Gruppe der abschirmenden Phasen gehören, tragen am Fuß der hydrophoben Kette eine polare Carbamatgruppe **47**, die mit freien OH-Gruppen auf der Oberfläche über H-Brücken wechselwirken können und somit störende Effekte reduzieren.[37] Selbst starke Basen, die an herkömmlichen C_{18}-Phasen ein starkes Tailing zeigen, können an Carbamatphasen symmetrisch eluiert werden. Diese Phasen wurden ab Mitte der 90er Jahre unter dem Handelsnamen „Symmetry Shield“ von der Firma Waters vertrieben.

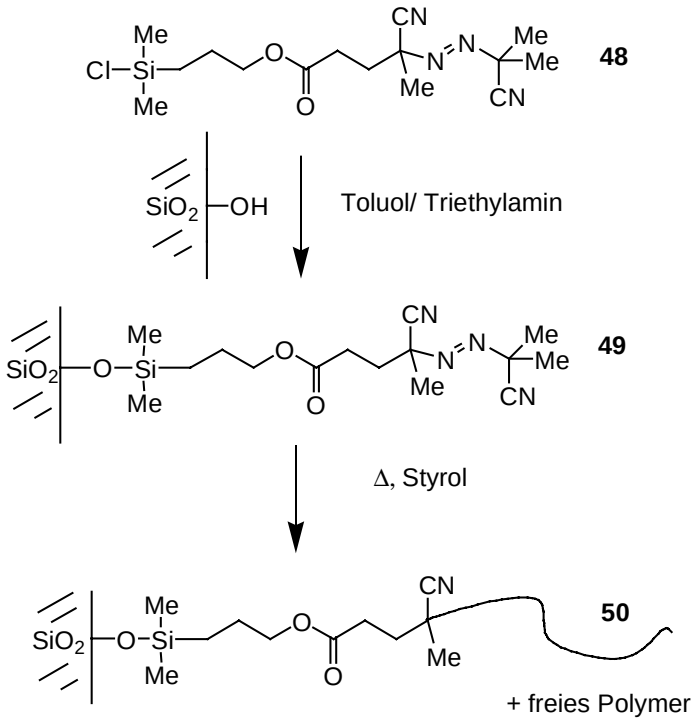
1.10 Modifizierung der Oberfläche durch Oberflächenpolymerisation

Die Modifikation oxidischer Oberflächen anorganischer Materialien mit kovalent gebundenen Polymerschichten ist von großer Bedeutung zum Schutz gegen Korrosion und Abrieb sowie zur Verbesserung der Wechselwirkung zwischen anorganischen Füllstoffen und Polymermatrix in Verbundstoffen.[38-39] Auch zur Erhöhung der Biokompatibilität von Implantatoberflächen kann die Oberflächenpolymerisation genutzt werden.[40]

Bei der Oberflächenpolymerisation kann man zwei verschiedene Mechanismen unterscheiden: 1.) die *Grafting-from*-Methode, welche maßgeblich von Rühe vorangetrieben wurde und 2.) die *Grafting to*-Methode. Beide werden im folgenden beschrieben.

1.10.1 Die Grafting-from Methode

Bei der Grafting-from-Methode wird ein Initiatormolekül kovalent auf die Oberfläche gebunden und dient als Startpunkt für die wachsende Polymerkette. O. Prucker und J. Rühe immobilisierten AIBN-modifiziertes Silan **48** auf Kieselgel und führten anschließend in Toluol eine Polymerisation in Gegenwart von Styrol bei 60 °C durch (Schema 32).[41]



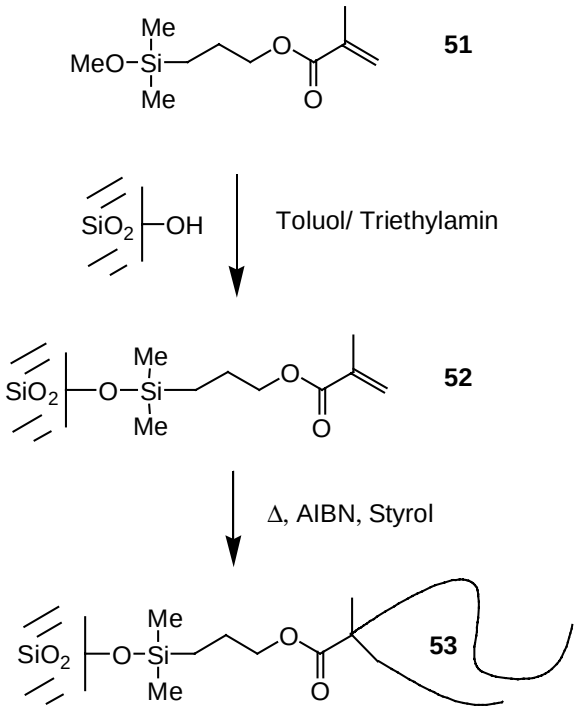
Schema 32: *Grafting-from-Methode: Immobilisierung des Initiators und anschließende Polymerisation*

Dabei erhielten sie im Unterschied zu früheren Arbeiten sehr hohe Beladungen von 25 g Polystyrol pro g Kieselgel.

Bei dieser Vorgehensweise wurden hauptsächlich lineare Polymerketten erhalten und kaum Verzweigungen oder Vernetzungen der Polmerketten untereinander. Während der Polymerisation kommt es durch die Tatsache, dass nur die eine Hälfte des Azoinitiators an die Oberfläche gebunden ist, auch zur Bildung von freiem Polymer. Dieses muß nach der Reaktion durch intensives Waschen mit Toluol von der Oberfläche enfernt werden. Mit dieser Methode erhält man Schichtdicken von bis zu 2 µm die aus unverzweigten Polymerketten mit einer Molmasse von bis zu 10^6 g/mol bestehen.

1.10.2 Die Grafting-to Methode

Bei dieser Methode wird ein vorgebildetes Polymer, das noch reaktive Gruppen enthält, an die Oberfläche fixiert. Eine Variante davon ist, dass man oberflächenmodifiziertes Kieselgel, das z.B. wie in Schema 33 mit einem Acrylatsilan modifiziert ist, zu einer Lösung von Monomer und Initiator gibt, so daß die wachsenden Polymerketten das Kieselgel einschließen. Auf diese Weise erhält man an der Oberfläches des Kieselgels verzweigte Ketten. Auch die erreichbaren Schichtdicken liegen mit 10-20 nm deutlich unter den Werten, die mit der Grafting-from-Methode erzeugt werden können.



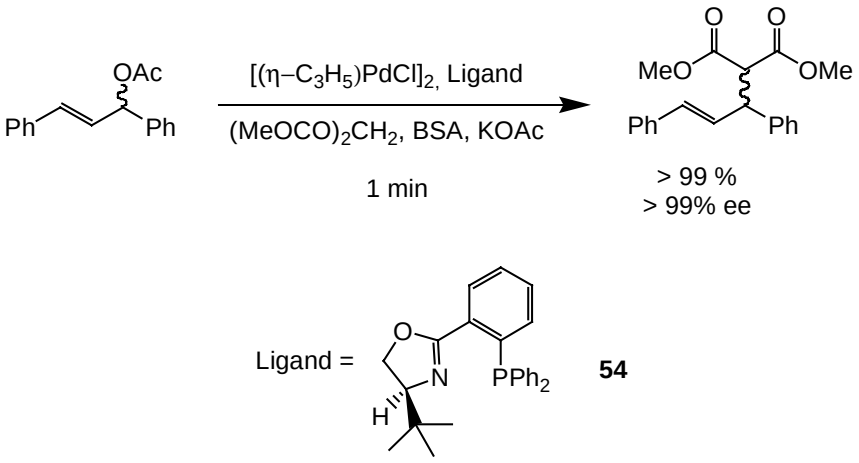
Schema 33: *Grafting-to-Methode: Immobilisierung einer polymerisierbaren Gruppe und anschließende Polymerisation*

1.11 Mikrowellenreaktionen in der organischen Synthese

In der heutigen Zeit, in der die schnelle Bereitstellung einer großen Anzahl unterschiedlicher Substanzen für das High-Throughput-Screening eine immer größere Bedeutung erlangt, kann der Einsatz von Mikrowellen entscheidende Zeitersparnis bringen. Dabei verkürzt sich die Reaktionszeit von Tagen und Stunden auf Minuten und Sekunden.

Obwohl Mikrowellenöfen im Haushalt schon seit den 70er Jahren breite Anwendung fanden, erschienen erste Veröffentlichungen zur Anwendung in der organischen Synthese erst 1986.[42,43] Die größten Probleme stellten am Anfang die Temperatur und Druckregulierung dar. Heute sind jedoch sichere Single-mode Geräte für den Einsatz in der organischen Synthese im Einsatz. Bei diesen Single-Mode Modellen wird die Leistung kontinuierlich eingestrahlt und nicht wie bei den Haushaltsgeräten durch intervallmäßiges An- und Ausschalten des Senders reguliert. Der Anstieg der Publikationen von ~200 im Jahre 1995 auf über 1000 im Jahr 2001 zeigt deutlich das wachsende Interesse an dieser neuen Technik.

Eine wichtige Rolle bei Mikrowellenreaktionen spielt das Lösungsmittel, da nur polare Lösungsmittel gut mit dem oszillierenden elektrischen Feld wechselwirken und somit die Mikrowellenstrahlung in Wärme umsetzen können. Ein direkter Einfluß der elektromagnetischen Strahlung auf die chemischen Reaktionen ist bisher nicht nachgewiesen und so sind es vielmehr die Temperatureffekte, die eine schnellere Umsetzung erlauben.[44]



Schema 34: *Pd-katalysierte allylische Substitution unter Mikrowellen-Bedingungen*

So wird im Gegensatz zu konventionellem Erhitzen durch Wärmeleitung eine gleichmäßige Erhitzung in der ganzen Probe gewährleistet und es lassen sich dadurch schon bei Normaldruck Temperaturen weit über dem Siedepunkt des Lösungsmittels erreichen.[45]

Schema 34 zeigt ein Beispiel für eine palladiumkatalysierte allylische Substitution. Im besten Fall wurden hier unter Verwendung des Oxazolin-Triphenylliganden **54** innerhalb einer Minute ein Umsatz >99 % mit ee-Werten von größer als 99 % erzielt.

2 Aufgabenstellung

Die Verwendung perfluorierter Moleküle hat sich in den letzten Jahren einen festen Platz im Bereich alternativer Aufreinigungsmethoden in der organischen Synthese erobert.[3] In diesem Zusammenhang sollte in der vorliegenden Arbeit zusätzlich zu dem bisher in der Arbeitsgruppe verwendeten FBS-Konzept, bei dem die Extraktion mit perfluorierten Lösungsmitteln im Vordergrund steht, eine alternative Aufreinigungsmethode durch Verwendung von FRPSG erarbeitet werden.
Somit ergaben sich folgende Aufgabenstellungen für die vorliegende Arbeit:

1.) Erarbeitung neuer Synthesestrategien zur Darstellung von FRPSG

2.) Evaluation der hergestellten FRPSG in der Anwendung als stationäre Phase in der Säulen- und HPLC-Chromatografie

Im Zusammenhang mit der Synthese der zur Darstellung von FRPSG verwendeten Silane stellten sich folgende Aufgaben:

3.) Entwicklung eines Synthesekonzepts für die Darstellung perfluorierter Carbonsäuren und Carbonsäurechloride, die auch im Zuge einer Kooperation mit Dr. Rainer Haag vom Institut für makromolekulare Chemie verwendet wurden.

4.) Durchführung von Hydrosilylierungen mit perfluorierten Silanen

Im weiteren Verlauf des Projektes wurden dann die Anwendungen des FRPSG in der festphasenunterstützten Synthese untersucht:

5.) Etablierung eines einfachen Syntheseweges zur Darstellung perfluorierter Phosphine für die Wittigreaktion

6.) Übertragung einer fluorigen Variante der Wittig-Reaktion an die Festphase unter Verwendung von FRPSG

7.) Untersuchung des Einflusses von Mikrowellen auf die Phosphoniumsalzbildung mit perfluorierten Phosphinen

8.) Darstellung von FRPSG auf der Basis mesoporösen Kieselgels für die Anwendung als Trägermaterial perfluormarkierter Pd-Komplexe

Neben den Untersuchungen zur Verwendung von FRPSG in der organischen Synthese wurde in Zusammenarbeit mit Daniel Mägde vom Arbeitskreis Rühe am Institut für Mikrosystemtechnik Polymer-Kieselgel-Hybridmaterialien für den Einsatz als Trägermaterialien in der kombinatorischen Chemie entwickelt. Im Rahmen dieses Projekts bestanden folgende Aufgaben:

9.) Darstellung von Silanen und Monomerbausteinen für die Oberflächenmodifizierung von Kieselgel

10.) Bestimmung der erreichbaren Oberflächenbeladung

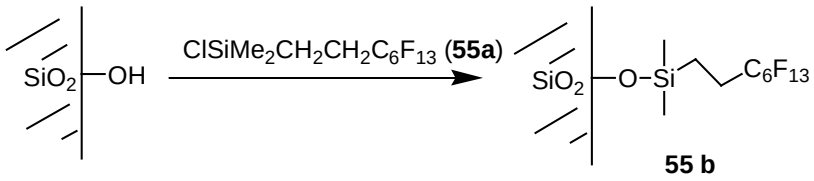
12.) Synthese eines TADDOL-Liganden für die Immobilisierung auf oberflächenmodifiziertem Kieselgel durch Copolymerisation

3 Synthesen

3.1 Die Darstellung neuer fluoriger Reversed-Phase Kieselgele

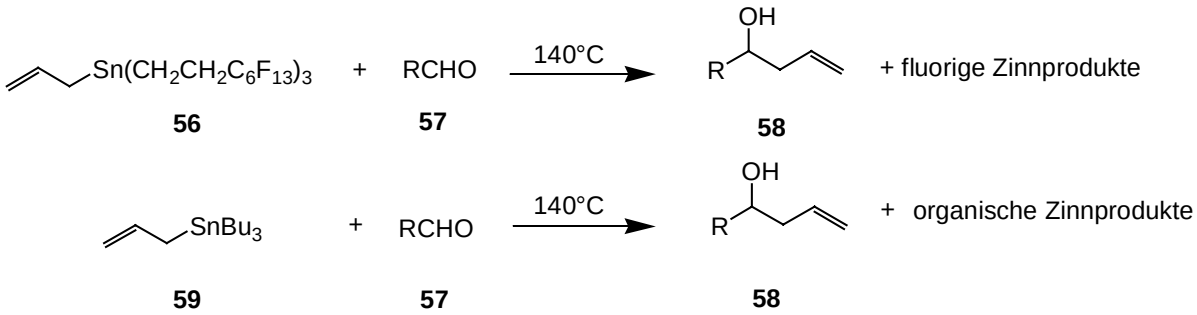
3.1.1 Auf dem Markt befindliche FRPSG

Die ersten Veröffentlichungen zur Verwendung von FRPSG in der Aufreinigung von Produktgemischen aus der organischen Synthese stammen aus dem Jahr 1997 von Curran et al.[46] Das dabei benutzte FRPSG **55b** wurde durch Reaktion von aktiviertem Kieselgel mit kommerziell erhältlichem Chlorsilan **55a** dargestellt.



Schema 35: *Darstellung von FRPSG für die Festphasenextraktion perfluorierter Verbindungen*

Das auf diese Weise gewonnene Material wurde mit herkömmlichem C_{18}-RP-Kieselgel im Hinblick auf die Verwendung als Material für die Festphasenextraktion verglichen. Dazu wurde am Beispiel der thermischen Allylierung von Aldehyden **57** einmal die Reaktion mit perfluoriertem Stannan **56** und mit Tributylallylstannan **59** durchgeführt. Nach der Reaktion wurden die Reaktionsmischungen über FRPSG bzw. C_{18}-RP-Kieselgel gereinigt. Nur im Falle der Verwendung von FRPSG und des fluorierten Allylstannans **56** konnte eine saubere Isolierung von Allylalkohol **58** erreicht werden.

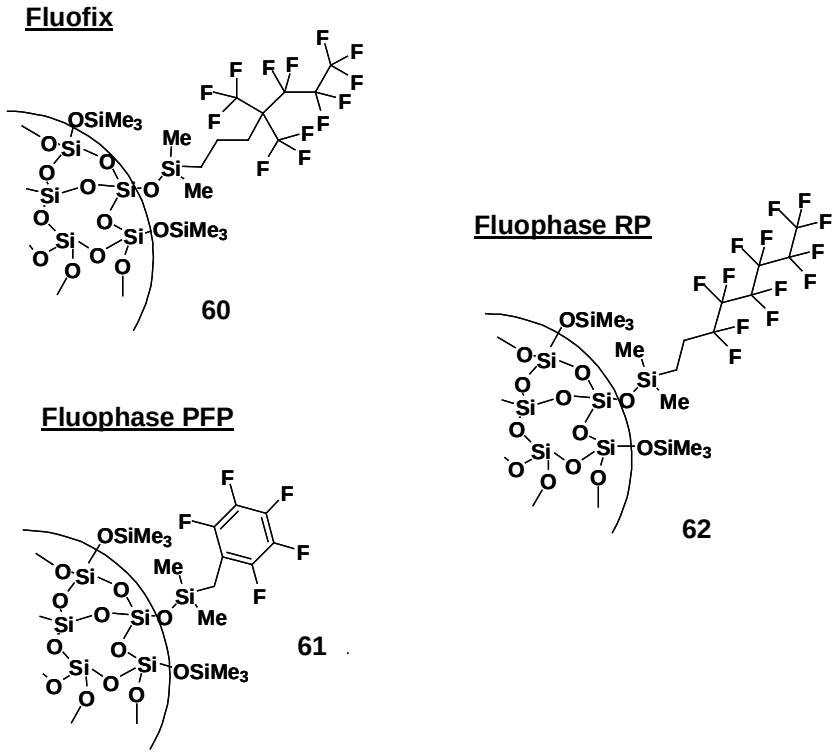


Schema 36: *Thermische Allylierung von Aldehyden mit perfluoriertem Allylstannan **56** und nichtperfluoriertem Stannan **59***

Das Kieselgel **55b** wurde für eine Reihe weiterer Reaktionen unter Beteiligung perfluorierter Reagenzien benutzt, so z.B. für die Isolierung von Perfluoralkylphenylbromiden, zur Isolie-

rung von Perfluoramiden und zur Aufreinigung einer Mitsunobu-Reaktion mit perfluorierten Reagenzien (siehe S.13).[47,48] Inzwischen vertreibt die Firma Fluorous Technologies Inc. das Kieselgel **55b** auch kommerziell.

Außer diesem erstmals für präparative Zwecke verwendeten Kieselgel sind meines Wissens nach bisher nur fluorierte Phasen für HPLC-Anwendungen auf dem Markt. Schema 37 zeigt die unterschiedlichen Kieselgele. Das Fluofix-Kieselgel **60** trägt eine verzweigte Fluoralkylkette, das Fluophase RP-Kieselgel **62** eine unverzweigte Fluoralkylkette. Im Gegensatz dazu ist auf dem Fluophase PFP-Kieselgel **61** eine Pentafluorphenylgruppe immobilisiert. Allen drei Materialien ist gemeinsam, dass die Silaneinheit nur über *eine* Silyletherbrücke an die Oberfläche gebunden ist.

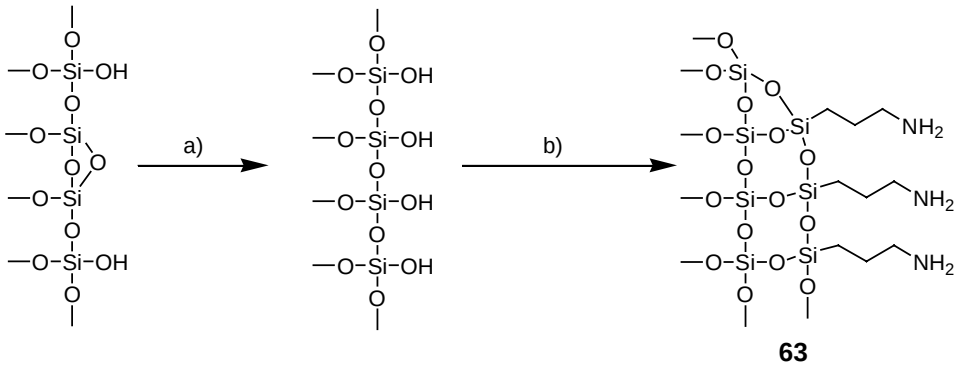


Schema 37: *Die derzeit auf dem Markt befindlichen FRPSG für HPLC-Anwendungen*

3.1.2 Darstellung neuartiger FRPSG

Zum Aufbringen einer Perfluorschicht auf die Kieselgeloberfläche wurde zunächst nach einer Vorschrift von Caruthers herkömmliches Laborkieselgel M 60 mit einer Partikelgröße von 40-63 µm und einer Oberfläche von 550 m^2/g mit konz. HCl aktiviert und dann mit Aminopropyltriethoxysilan umgesetzt.[49] Die Aktivierung spielt, wie auf S.19 erwähnt, eine wichtige

Rolle, um die Siloxanbrücken aufzubrechen und eine voll hydroxilierte Oberfläche zu erhalten.



63

Schema 38: *Aktivierung von Kieselgel und Umsetzung mit Aminopropyltriethoxysilan: a) konz. HCl, 1. RT, 2 h 2. 100°C, 24 h b) $(EtO)_3Si(CH_2)_3NH_2$, Toluol, 100 °C, 24 h*

Zusätzlich werden durch die Vorbehandlung mit konz. HCl Spuren von Schwermetallen, die je nach Herstellungsprozess vorhanden sind, entfernt. So war das Säurefiltrat bei den Aktivierungsversuchen jedesmal intensiv gelb gefärbt, was auf das Vorhandensein von Schwermetallen, vermutlich Eisen, hindeutet. Um strukturelle Veränderungen des Kieselgels unter den gegebenen harschen Bedingungen auszuschließen, wurde darauf geachtet, die Umsetzung möglichst kurz zu halten. In der vorliegenden Arbeit wurde 2 h bei RT und dann 3 h bei 50 °C aktiviert. Das aminofunktionalisierte Kieselgel **63** hatte eine Beladung von 5,1 µmol/m^2 und liegt damit über dem Wert, den Orth und Engelhardt bei ihren Untersuchungen ermittelten.[34] Da der C-Gehalt zu 8,12 %, der N-Gehalt zu 2 % ermittelt wurde, ist davon auszugehen, dass im Material noch nichthydrolisierte Ethoxygruppen vorlagen, welche den höheren C-Gehalt erklären und zur Abweichung vom Idealverhältnis von 3:1 führten.

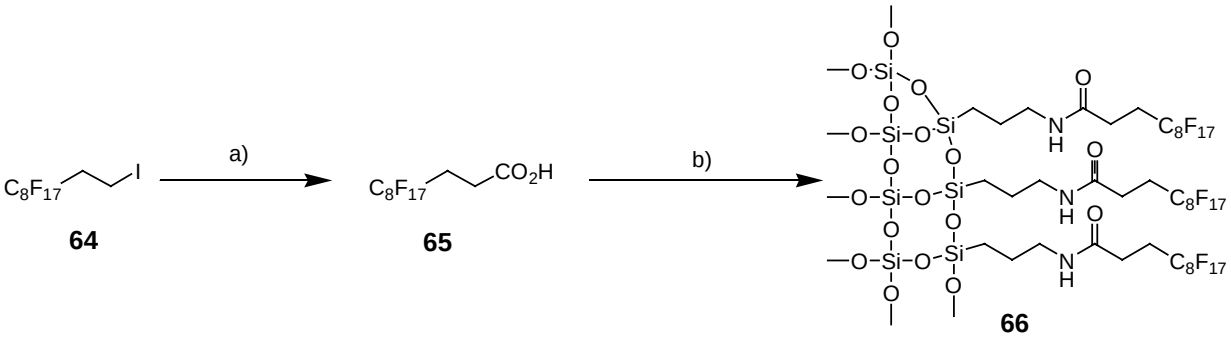
Das aminofunktionalisierte Kieselgel **63** sollte im nächsten Schritt mit einer Perfluorcarbonsäure gekoppelt werden. Tabelle 5 zeigt die Testreihe für die Anknüpfung von Alkylcarbonsäuren und Perfluorcarbonsäuren. Zunächst wurde **63** im Lösungmittel suspendiert, die entsprechende Carbonsäure, Kopplungsreagenz und DMAP zugegeben und für einige Zeit bei der in Tabelle 5 angegebenen Temperatur geschüttelt, filtriert und intensiv mit DMF, CH_2Cl_2 und Diethylether gewaschen. Anschließend wurde das Material mit dem sogenannten Kaisertest auf noch vorhandene Aminogruppen untersucht. Im Falle einer Blaufärbung waren noch mehr als 1% der Aminogruppen vorhanden, bei Farblosigkeit waren mehr als 99 % der Aminogruppen umgesetzt. [50]

Versuch	*verwendete Säure*	*sonstige Reagenzien*	*Lösungsmittel*	*Temperatur/Zeit*	*Kaisertest*
I	$C_6F_{13}COOH$	DCC DMAP	Pyridin	60°C / 48 h	blau
II	$C_6F_{13}COOH$	DCC DMAP	Pyridin	60°C / 96 h	fast farblos
III	$C_6F_{13}COOH$	DCC DMAP	DMF	60°C / 96 h	blau
IV	$C_6F_{13}COOH$	DCC DMAP +DIEA	DMF	60°C / 44 h	fast farblos
V	$C_7H_{15}COOH$	TPTU DIEA	DMF	RT / 24 h	blau
VI	$C_7H_{15}COOH$	DCC DMAP	Pyridin	60°C / 96 h	fast farblos
VII	$C_7H_{15}COOH$	DCC DMAP	DMF	60°C / 96 h	fast farblos

Tabelle 5: *Vergleich unterschiedlicher Reaktionsbedingungen für die Anknüpfung von perfluorierten und nicht-fluorierten Cabonsäuren an aminofunktionalisiertes Kieselgel*

Wie bei Vergleich von III und IV zu erkennen ist, hat die Perfluorcarbonsäure eine schlechtere Reaktivität, da unter identischen Versuchsbedingungen der blaue Kaisertest im Falle der perfluorierten Carbonsäure das Vorhandensein von nicht reagierten Aminogruppen anzeigt. Man sieht zudem, dass der Einsatz einer starken Base wie Triethylamin die Reaktionsdauer erheblich verkürzt (I und IV).

Um den elektronenziehenden Einfluß des Perfluoralkylschwanzes zu reduzieren, wurde eine Perfluorcarbonsäure mit einem Ethylenspacer synthetisiert. Dies gelang ausgehend von kommerziell erhältlichem Perfluoralkyliodid **64** über eine Grignardreaktion und anschließender Umsetzung mit CO_2. Die Darstellung einer homologen Carbonsäure mit einer C_8F_{17}-Einheit gelang ebenfalls auf diesem Wege.



Schema 39: *Synthese einer Perfluorcarbonsäure mit Ethylen-Spacer und Umsetzung mit aminofunktionalisiertem Kieselgel: a) 1. Mg, Et_2O, Rückfluß, 3 h 2. CO_2, Rückfluß, 2 h b) aminofunktionalisiertes Kieselgel* ***63****, DCC, DIEA, DMAP, 100 °C, 6 d*

Mit Perfluorcarbonsäure **65** wurden nun weitere Untersuchungen zur Anknüpfung an das aminofunktionalisierte Kieselgel durchgeführt.

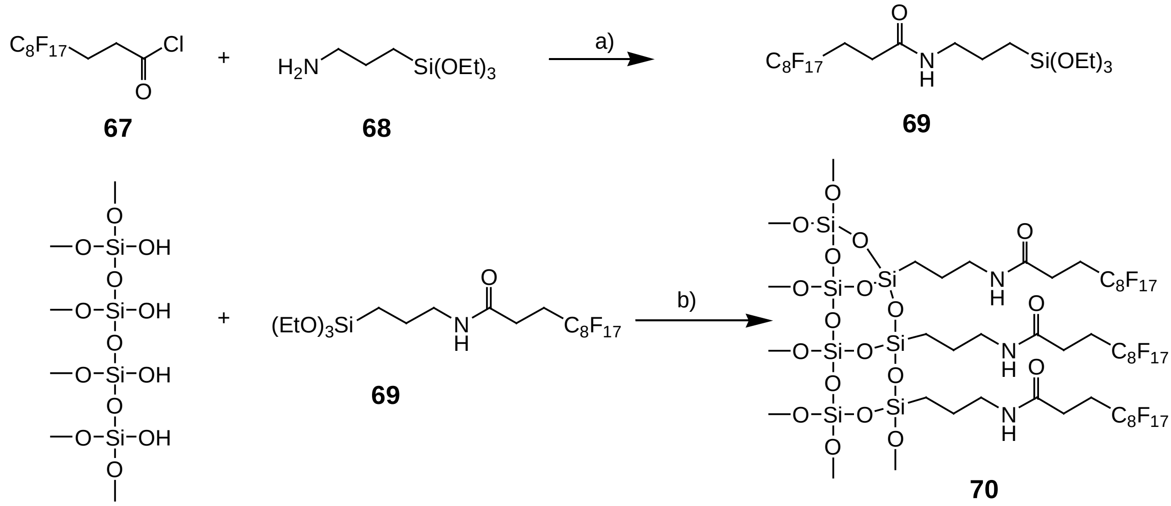
Bei der Umsetzung von aminofunktionalisiertem Kieselgel mit Perfluorcarbonsäure **65** unter Zusatz von DCC, DIEA und DMAP wurden nach Reaktion bei 100 °C für 6 Tage ein gelbliches Kieselgel erhalten, welches einen Kohlenstoffgehalt von 11,54 % aufwies, was einer Oberflächenbeladung von 2 µmol/m^2 entspricht.

Ein Problem bei der Darstellung größerer Mengen der oberflächenmodifizierten Kieselgele stellte die Schüttelapparatur dar. Eine Durchmischung der Reaktionssuspension mit Magnetrührer ist für Kieselgele ungeeignet, da die Kieselgelpartikel abgerieben werden und bei der Filtration die porösen Fritten zusetzen können. Als gute Alternative stellte sich die Verwendung eines alten Rotationsverdampfers der Firma Büchi heraus.

Dabei kommt es ähnlich dem Prinzip eines Betonmischers zu einer guten Durchmischung der Reaktanden ohne eine Pulverisierung der Kieselgelpartikel. Eine Limitierung dabei ist das Fehlen des Rückflußkühlers, so daß nur bis knapp unterhalb der Siedetemperatur des Lösungsmittels erhitzt werden kann.

Schema 40: *Reaktionsapparatur zur Darstellung von FRPSG*

Um das Problem des unvollständigen Umsatzes bei der Oberflächenreaktion zu umgehen, wurde der Silanbaustein **69** durch Kopplung des Perfluorcarbonsäurechlorids **67** an das Aminosilan **68** hergestellt und anschließend an das aktivierte Kieselgel gekoppelt.



Schema 41: *Darstellung des Amidsilans **69** und Anknüpfung an aktiviertes Kieselgel: a) Et_3N, Et_2O, Rückfluß, 10 min b) p-TsOH, Toluol 1. RT, 12 h 2. 100 °C, 24 h*

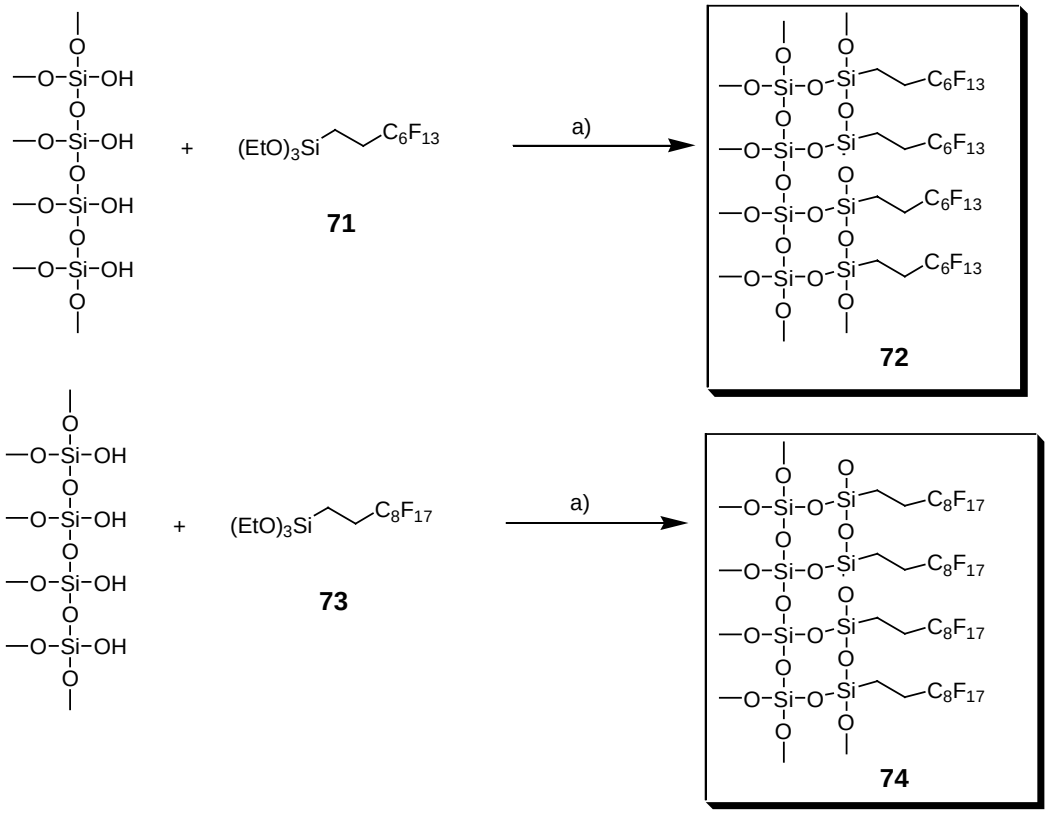
In diesem Fall wurde ein modifiziertes Kieselgel mit einer deutlich höheren Beladung erhalten. Der per Elementaranalyse erhaltene Kohlenstoffgehalt lag bei 13,8 % und entspricht einer Beladung von 2,8 µmol/m^2.

Darstellungsmethode	% C	Beladungsdichte (µmol/m^2)
Modifizierung von aminofunktionalisiertem Kieselgel (Schema 39)	11,5	2
Reaktion des Amidsilans mit aktiviertem Kieselgel (Schema 41)	13,8	2,8

Tabelle 6: *Erreichbare Oberflächenbeladung bei Modifizierung des aminofunktionalisierten Kieselgels mit Perfluorcarbonsäure (Schema 79) und durch direkte Anbindung des Amidsilans (Schema 41)*

Im weiteren Verlauf dieser Arbeit stellte sich heraus, dass das Perfluorsilan **71** direkt von der Firma Degussa bezogen werden kann und somit eine rasche Modifizierung von Kieselgeloberflächen mit diesem Silan möglich ist (Schema 42).
Dazu wurde zunächst 1H,1H,2H,2H-Tridecafluoro-octyltriethoxysilan **71** in wasserfreiem Toluol mit aktiviertem Kieselgel unter Rückfluß umgesetzt, was zu dem Kieselgel **72** führte. Dieses hatte einen Kohlenstoffgehalt von 5,8 % was einer Beladung von 1,4 µmol/m^2 ent-

spricht. Durch Zugabe von 700 ppm Wasser und 4 mol% *p*-Toluolsulfonsäure als Katalysator konnte die Beladung auf 3,4 µmol/m^2 gesteigert werden. Dieser Wert liegt unter dem Wert von 4,15 µmol/m^2, der von Orth und Engelhardt in ihrer Veröffentlichung für die Modifizierung mit nichtfluoriertem Triethoxyoctylsilan erhalten wurde.[34] Eventuell ist die sterisch anspruchsvollere Perfluoralkylkette für die niedrigere Beladung verantwortlich.

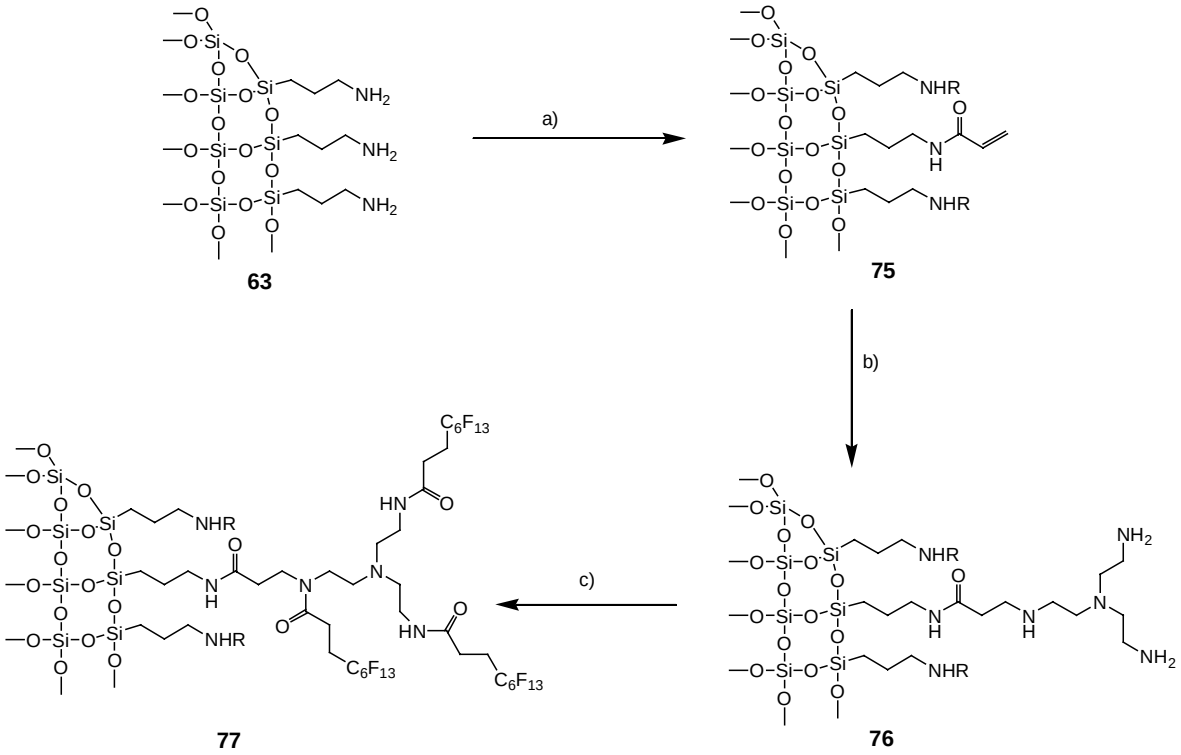


Schema 42: *Darstellung von FRPSG durch Reaktion von aktiviertem Kieselgel mit Perfluoralkyltriethoxysilanen: a) p-TsOH, Toluol 1. RT, 12 h 2. 100 °C, 24 h*

Durch Verwendung von kommerziell erhältlichem Perfluorsilan **73,** einer Entwicklungssubstanz der Degussa AG, erhält man ein höher beladenes Kieselgel **74**, welches eine Massenzunahme von 64 % zeigte im Vergleich zu 49 % bei der Verwendung von C_6F_{13}-Silan.

Zur weiteren Steigerung des Fluorgehalts wurde als nächstes ein Perfluorkieselgel mit dendrimerartiger Verzweigung auf der Oberfläche hergestellt (Schema 43).

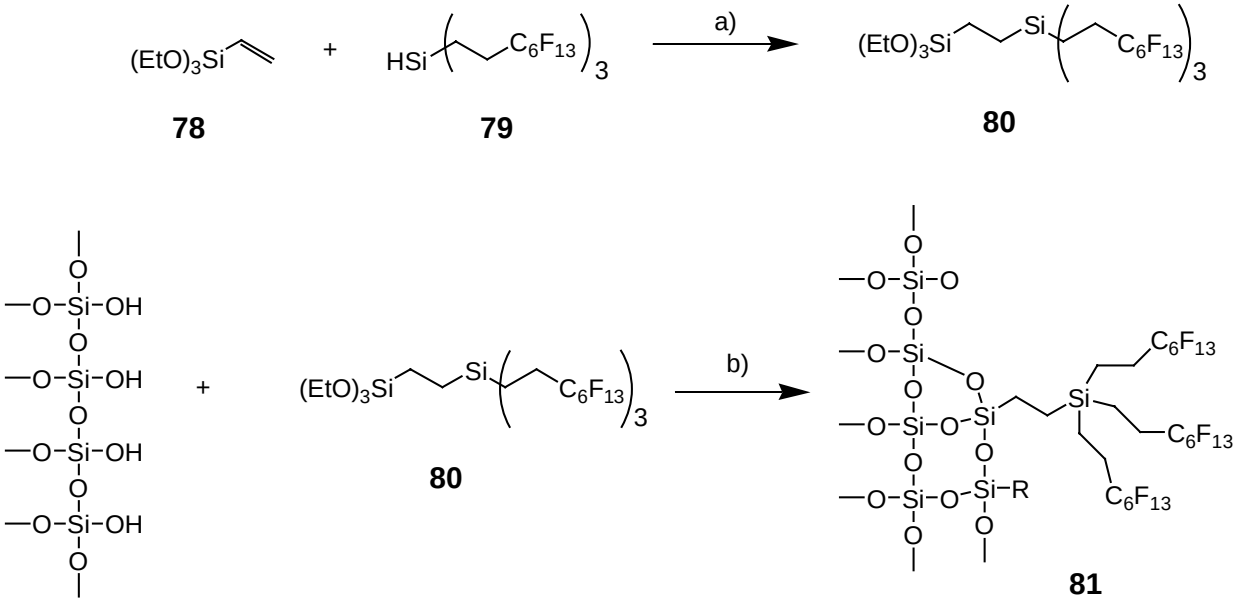
Ausgehend von aminofunktionalisiertem Kieselgel **63** wurde zunächst Acryloylchlorid mit DIEA in CH_2Cl_2 angekoppelt. Anschließend wurde in einer Michael-Addition Tris(aminoethyl)amin angeknüpft und schließlich mit Perfluorcarbonsäure **65** zum entsprechenden Amid-Kieselgel **77** weiter umgesetzt. Der Kaisertest am Ende der Synthesesequenz zeigte jedoch durch intensive Blaufärbung an, dass nicht alle Aminofunktionen umgesetzt waren.



Schema 43: *Syntheseroute zu einem dendrimerartig verzweigten Kieselgel: a) Acryloylchlorid, DIEA, DMAP, CH_2Cl_2, RT, 24 h b) $N(CH_2CH_2NH_2)_3$, DMF, 50 °C, 3 d c) $C_6F_{13}CH_2CH_2COOH$ (**65**), DCC, DIEA, DMAP, 50 °C, 24 h*

Aufgrund der augenscheinlichen Schwierigkeiten, Reaktionen an der Oberfläche quantitativ durchzuführen und wegen der Schwierigkeit der Reaktionskontrolle wurde eine Fortführung dieses Ansatzes verworfen. Eventuell würde ein Ersatz der Fluorcarbonsäure **65** durch das entsprechende Säurechlorid schon eine Verbesserung des letzten Reaktionsschrittes bewirken. Stattdessen wurde die Einführung mehrerer Fluorketten in ein Silan über die Hydrosilylierung von Triethoxyvinylsilan **78** mit Tris(1H,1H,2H,2H-tridecafluorooctyl)silan **79** verwirklicht. Die Reaktion wurde in THF unter Rückfluss durchgeführt und lieferte das Silan **80** nach Optimierung in 51 % Ausbeute (Schema 44).

Die Reaktion von herkömmlichem Kieselgel mit Perfluorsilan **80** in Toluol bei 100 °C ergab jedoch ein Kieselgel, dessen Partikel untereinander verklebten und welches daher nicht für chromatografische Zwecke geeignet war. Die Anknüpfung an mesoporöses Kieselgel der Firma Grace (100-300 µm Partikelgröße; spezifische Oberfläche: 80 m^2/g; durchschnittliche Porengröße: 500 Å) lieferte ein gutes Trägermaterial für die Katalyse, auf das auf Seite 50 im Zusammenhang mit der Katalyse noch eingegangen wird

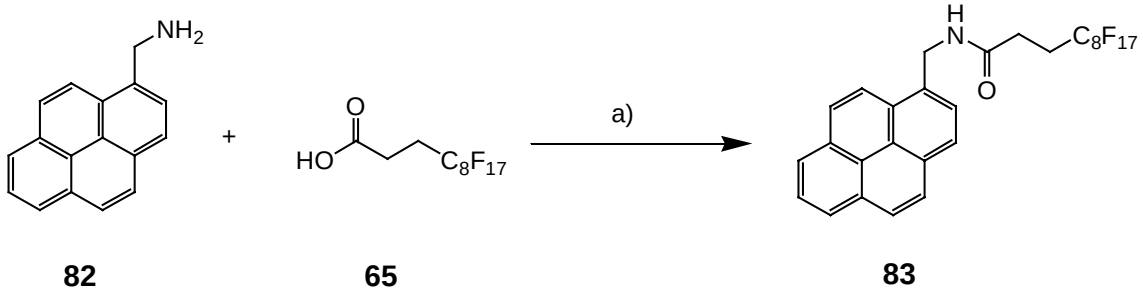


Schema 44: *Synthese eines hochbeladenen Fluorsilans **80** mit drei Fluorketten und anschließender Immobilisierung auf Kieselgel: a) $RhCl(PPh_3)_3$, THF, Rückfluß, 22 h b) p-TsOH, Toluol 1. RT, 12 h 2. Rückfluß, 24 h*

3.2 Darstellung perfluormarkierter Farbstoffe

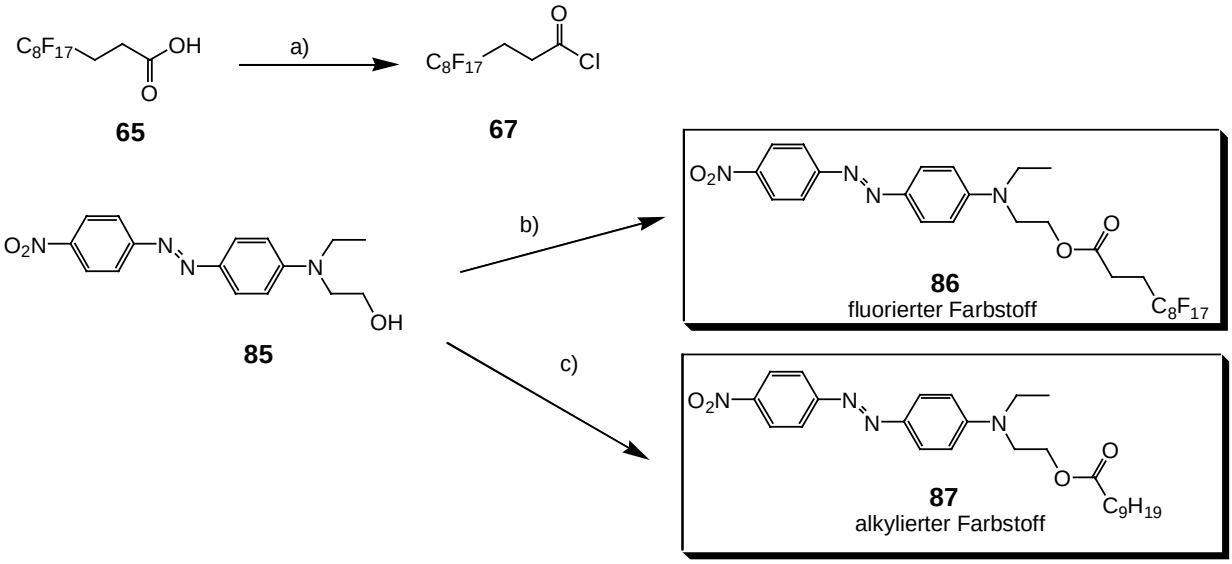
Um den Einfluß der perfluorierten Oberfläche des FRPSG auf die Retention perfluormarkierter Substanzen zu evaluieren, wurden zunächst perfluormarkierte Farbstoffe synthetisiert. Dabei wurde zuerst auf Aromaten zurückgegriffen, deren Detektion auf DC-Platten sehr einfach ist. Dies ist von Bedeutung, da perfluorierte Substanzen im allgemeinen nur unzureichend durch Färbereagenzien wie Phosphormolybdänsäure oder $KMnO_4$ sichtbar gemacht werden können.

Versuche, Perfluorcarbonsäure **65** direkt mit Benzylamin oder Aminomethylnaphtalin unter Verwendung von Dicyclohexylcarbodiimid zu kupplen, scheiterten. Der Einsatz von TBTU- als Kopplungsreagenz erbrachte eine Verbesserung der Ausbeute und so konnte das perfluormarkierte Pyren **83** in guten Ausbeuten erhalten werden.[51]



Schema 45: *Darstellung von permarkiertem Pyren: a) TBTU (**84**), DIEA, RT, 24 h*

Um die Reaktivität der Perfluorcarbonsäure zu erhöhen, wurde diese in das entsprechende Säurechlorid überführt. Diese Reaktion bereitete zunächst jedoch einige Probleme. Der Ansatz, 2*H*,2*H*,3*H*,3*H*-Tridecafluorooctansäure durch Chlorierung mit $SOCl_2$, PCl_3 und $COCl_2$ in das entsprechende Säurechlorid zu überführen, scheiterten, wie sich letztendlich herausstellte, an der hohen Flüchtigkeit des Säurechlorids, so daß bei der destillativen Abtrennung des Säurechlorids jedesmal auch das entstandene Säurechlorid entfernt wurde. Der Einsatz der homologen Carbonsäure **65** ergab schließlich das gewünschte Carbonsäurechlorid **67** in sehr guter Ausbeute.



Schema 46: *Darstellung von Perfluorcarbonsäurechlorid* ***67,*** *fluoriertem Farbstoff* ***86*** *und alkyliertem Farbstoff* ***87:*** *a)* $(COCl)_2$*, Rückfluß, 2 h b)* ***83****, Pyridin, 60 °C, 20 h c)* $C_9H_{19}COCl$*, Pyridin, 60 °C, 20 h*

Mit diesem Carbonsäurechlorid in Händen wurde dann ein perfluormodifizierter Farbstoff **86** durch Umsetzung mit kommerziell erhältlichem Farbstoff **85** synthetisiert. Zusätzlich wurde der gleiche Farbstoff mit Caprinsäurechlorid zum alkylgetaggten Farbstoff **87** umgesetzt, um einen Farbstoff mit gleicher Struktur, jedoch ohne Fluoratome zur chromatografischen Evaluierung zur Verfügung zu haben.

3.3 Chromatografische Tests

Zu Beginn wurde die Evaluierung mittels präparativer Säulenchromatografie durchgeführt. Dazu wurden 5-10 g FRPSG **72** in Acetonitril suspendiert und in die Testsäulen gefüllt. Da eine stark schäumende Suspension erhalten wurde, mußte darauf geachtet werden, dass eine Packung ohne Einschluß von Luftblasen erhalten wurde. Dann wurden die Substanzen in

Acetonitril suspendiert bzw. emulgiert, auf die Säule aufgetragen und dann eluiert. Dabei wurden CH_3CN/Et_2O-Mischungen verwendet. Die Abfolge der dabei verwendeten Mischungen lautet CH_3CN /Et_2O 10:1, 5:1, 3:1, 2:1, 1:1, reiner Et_2O.

Es zeigte sich, dass eine größere Affinität des FRPSG gegenüber fluorierten Substanzen im Vergleich zu nichtfluorierten besteht. Während letztere schon mit Acetonitril eluiert wurden, benötigte man für die fluorierten Substanzen einen mehr oder weniger großen Anteil von Et_2O im Elutionsmittel. Hochfluorierte Substanzen wurden sogar erst mit reinem Et_2O bzw. perfluoriertem Lösungsmittel FC-72 eluiert. Bei welchem CH_3CN/Et_2O-Verhältnis jedoch genau eine Substanz eluiert wird, ist stark von der Anwesenheit polarer Gruppen abhängig.

Tabelle 7 zeigt das Elutionsverhalten verschiedener fluorierter Moleküle. Die polare Amidgruppe in Verbindung **88** bewirkt eine Elution schon bei einem sehr niedrigen Diethylether-Anteil, wohingegen das Silan **80**, welches überdies einen niedrigeren Fluorgehalt hat, erst im 1:1 Gemisch CH_3CN/Et_2O eluiert wird. Der perfluorierte Farbstoff **86**, der immerhin einen Fluorgehalt von 41 % besitzt, wird schon mit reinem Acetonitril vom FRPSG eluiert.

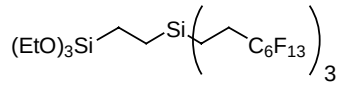
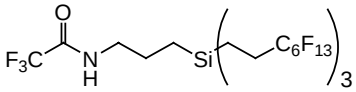
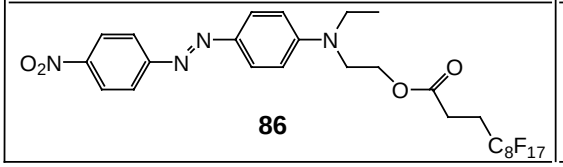
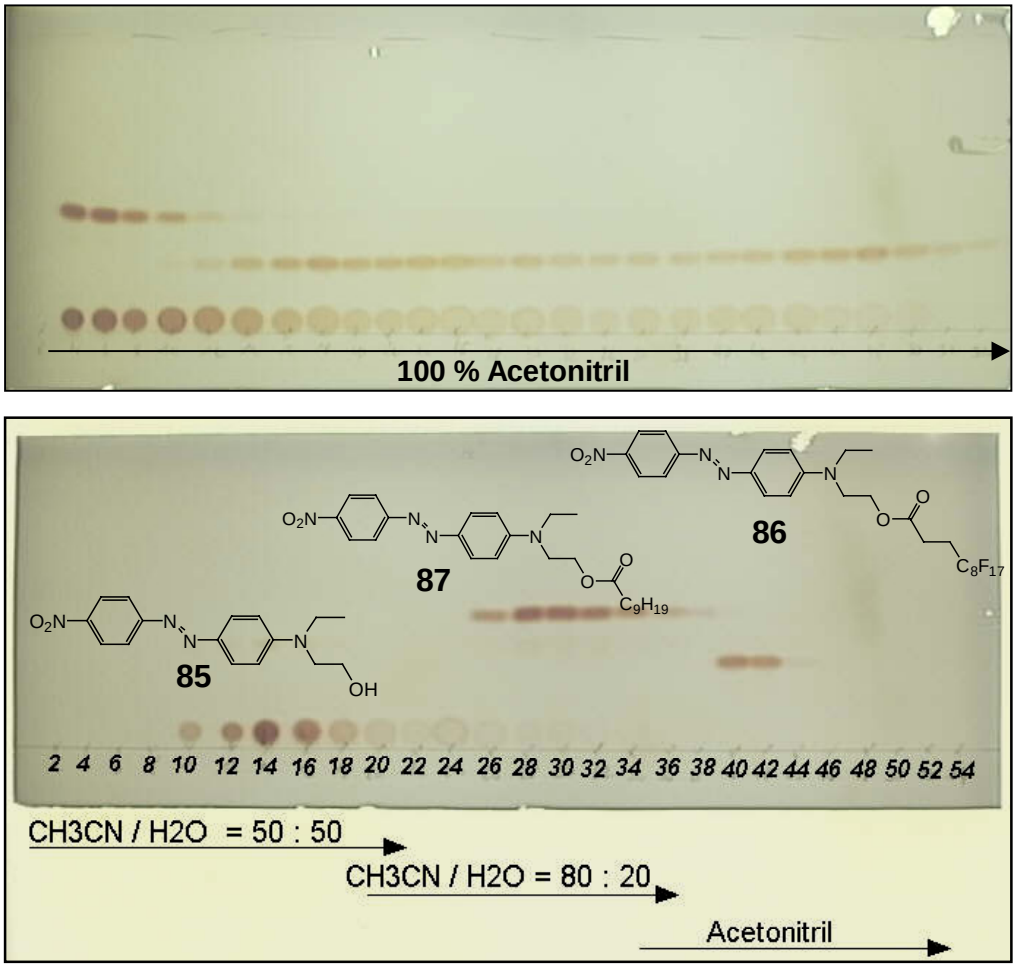
	Fluorgehalt	Et_2O-Anteil im Elutionsgemisch
 **80**	59 %	50 %
 **88**	65 %	10 %
 **86**	41 %	0 %

Tabelle 7: *Vergleich des Elutionsverhaltens unterschiedlich stark perfluorierter Verbindungen*

Vor diesem Hintergrund wurde für die Auftrennung von Verbindungen mit einem niedrigen Fluorgehalt die Verwendung von CH_3CN/H_2O-Mischungen als sinnvoll erachtet. Schema 47 zeigt das Chromatogramm eines Gemisches von Perfluorfarbstoff **86**, Alkylfarbstoff **87** und Farbstoff **85**, welches über eine mit FRPSG gefüllte Kartusche gereinigt wurde. Bei Elution mit reinem Acetonitril läßt sich keine Trennung erreichen (oberes Chromatogramm). Die er-

sten Fraktionen enthalten sowohl Farbstoff **85** als auch alkylgetaggten Farbstoff **87**, während der Perfluorfarbstoff **86** etwas später eluiert wird.

Im unteren Chromatogramm wurde zunächst mit Acetonitril/Wasser 50:50, dann mit Acetonitril/Wasser 80:20 und schließlich mit reinem Acetonitril eluiert. Während der relativ polare Farbstoff **85** schon mit Acetonitril/H_2O 50:50 eluiert wird, ist beim Alkylfarbstoff schon eine Steigerung des Acetonitrilgehalts auf 80 % notwendig. Der perfluorgetaggte Farbstoff kann erst mit reinem Acetonitril eluiert werden. Durch Verwendung eines Acetonitril/Wasser-Gradienten gelingt hier also eine vollständige Trennung der Farbstoffe. Dies ist von Bedeutung, da in der HPLC-Chromatografie Acetonitril/Wasser-Mischungen als Standardlaufmittel verwendet werden und somit die üblichen Aufreinigungsprotokolle übernommen werden können.



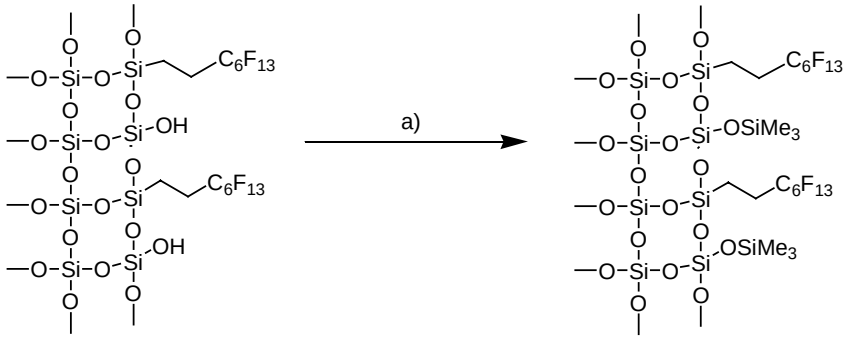
Schema 47: *Chromatografische Trennung von Farbstoffmolekülen mit unterschiedlichem Fluorgehalt über FRPSG*

3.4 HPLC-Testläufe

Um die qualitativen Ergebnisse aus den Tests zur Verwendung von FRPSG für die Säulenchromatografie zu quantifizieren und aussagekräftigere Daten zu gewinnen, wurden HPLC-Kieselgele der Firma Uetikon mit Perfluorsilan **71** und **73** modifiziert und Ihre Anwendung für die Auftrennung perfluorierter Substanzen in der HPLC-Chromatografie ermittelt.

Das HPLC-Kieselgel der Firma Uetikon hatte eine Oberfläche von 272 m^2/g, eine Partikelgröße von 5,3 µm, ein Porenvolumen von 0,84 ml/g und einen durchschnittlichen Porendurchmesser von 124 Å.

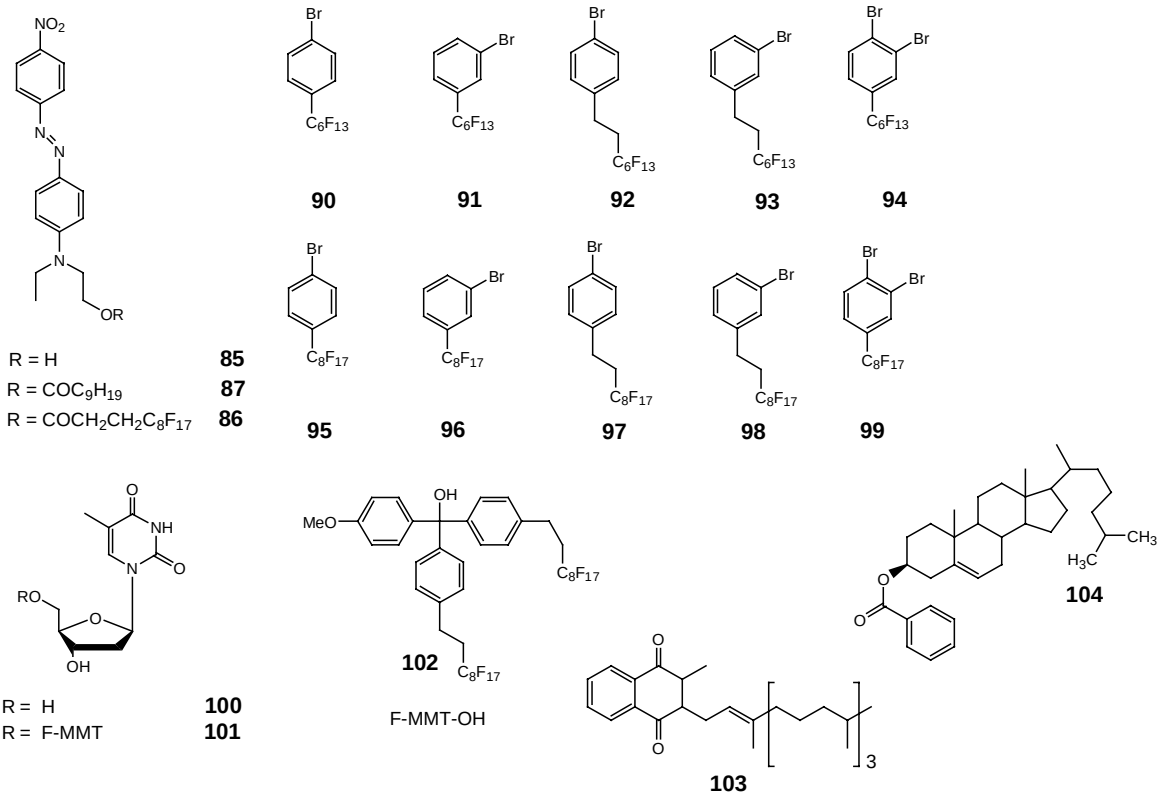
Es wurden zwei verschiedene Varianten des HPLC-FRPSG hergestellt, die den Kieselgelen **72** und **74** in Schema 42 von der Struktur her entsprechen. Um den störenden Einfluß der freien nichtreagierten OH-Gruppen zu reduzieren, wurde mit einer Mischung aus Hexamethyldisilazan (HMDS) und Trimethylsilylchlorid (TMSCl) nach einer Vorschrift aus dem Arbeitskreis Engelhardt das „*Endcapping*“ durchgeführt.[52]



72 **89**

Schema 48*: Endcapping von freien OH-Gruppen auf der Oberfäche von HPLC-Kieselgel: a) HMDS, TMSCl, Toluol, 100 °C, 4 h*

Dieses Material wurde anschließend von Christophe Blay aus dem Arbeitskreis Engelhardt in Saarbrücken in HPLC-Säulen mit einer Länge 12,5 cm und einem Durchmesser von 4 mm gepackt. Zur Evaluierung des Einflusses der Kettenlänge der verwendeten Silane (C_6F_{13} *vs* C_8F_{17}) wurden Substanzen mit unterschiedlichen Fluorketten injiziert und deren Retentionsverhalten beobachtet. Tabelle 8 zeigt, dass die Retentionszeiten maßgeblich von der Kettenlänge beeinflusst werden. Dabei haben die Substanzen mit einer C_6F_{13}-Alkylkette eine kürzere Retentionszeit als diejenigen mit einem C_8F_{17}-Rest. Desweiteren kann man erkennen, dass das C_8F_{17}-Kieselgel die fluorierten Substanzen stärker retardiert als das C_6F_{13}-Material, während es bei dem nicht fluorierten Farbstoff **85** keinen Unterschied gibt.



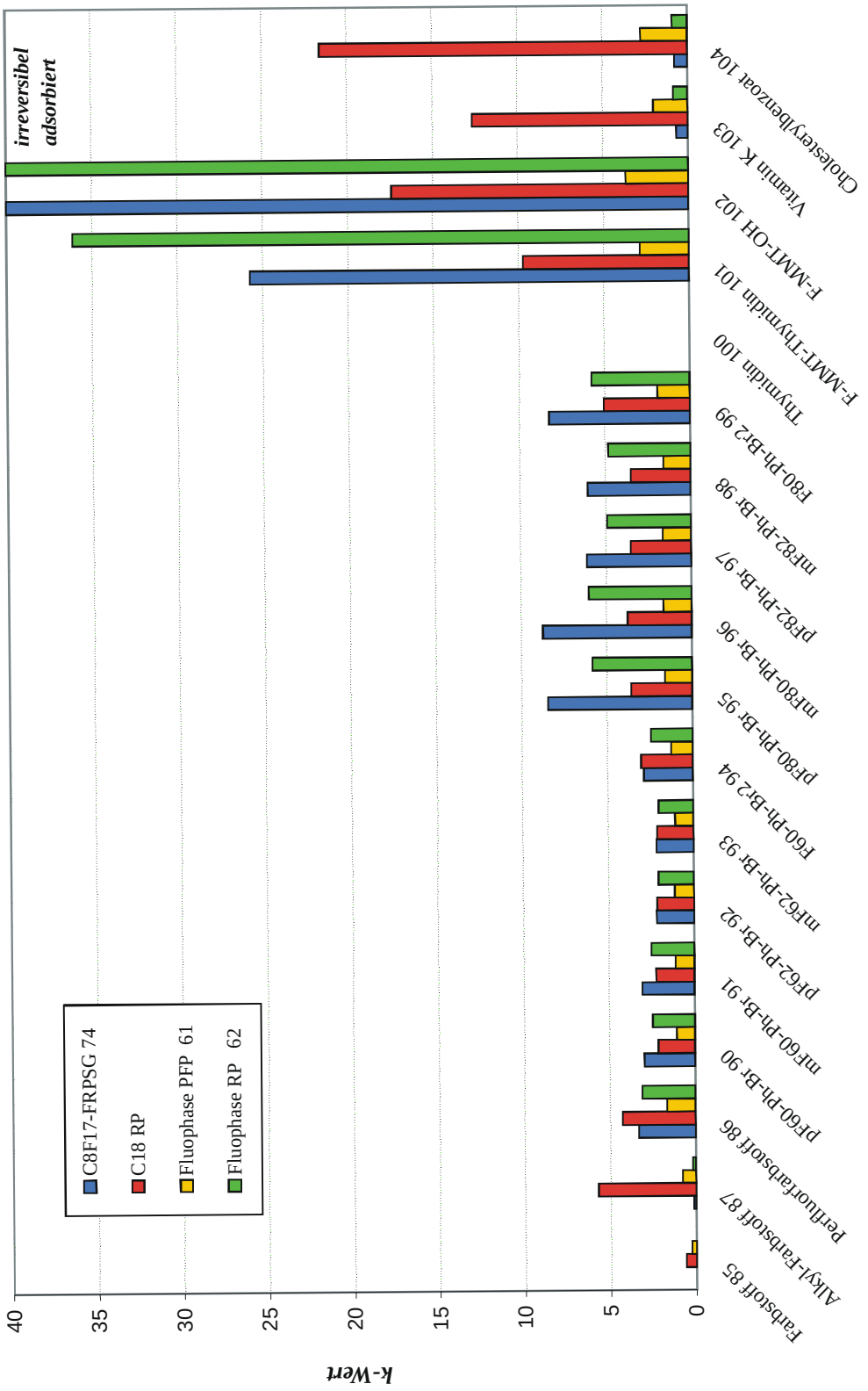
Schema 49: *Die verwendeten Testsubstanzen*

		C_6F_{13}-FRPSG	C_8F_{17}-FRPSG
	Substanz	Retentionszeit (min) **	Retentionszeit (min) **
C_6F_{13}	**92**	19,08	21,11
	93	19,01	20,96
	90	19,64	22,26
	91	19,76	22,32
	94	20,01	22,57
C_8F_{17}	**97**	26,09	29,14
	98	25,98	29,02
	95	27,29	30,92
	96	27,48	31,07
	99	27,45	30,97
	86	23,18	25,79
	102	38,58	> 40*
	85	8,55	8,45

* nach 40 min wurde die Messung abgebrochen

** Elutionsmittel CH_3CN/H_2O; Gradient 60% -100% CH_3CN

Tabelle 8: *Retentionsverhalten fluorierter Verbindungen auf C_6F_{13} - und C_8F_{17} - FRPSG*



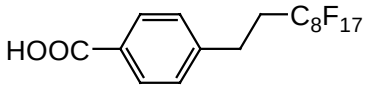
***Schema 50**: HPLC-Evaluation der verschiedenen FRPSG: Laufmittel CH_3CN/H_2O 90:10*

Bei der HPLC-Evaluierung wurde das selbst hergestellte C_8F_{17}-Kieselgel mit normalem C_{18}-RP-Kieselgel und Fluophase PFP bzw. Fluophase RP-Kieselgel verglichen (Struktur s. Schema 37). Um einen korrekten Vergleich der Säulen mit unterschiedlichen Maßen anstellen zu können, mußten die Retentionszeiten in k-Werte umgerechnet werden.[53]

Wie man in Schema 50 auf Seite 47 sieht, ist die Retentionszeit von der Länge und der Anzahl der Fluorketten abhängig. Interessant ist, dass die lipophilen Substanzen Vitamin K **103** und Cholesterylbenzoat **104** auf den Fluorphasen im Unterschied zur C_{18}-RP-Phase kaum zurückgehalten werden. Die perfluorierten Substanzen mit einer C_8F_{17}-Fluoralkylkette (**95-99**) werden hingegen deutlich auf Fluophase RP **62** bzw. selbsthergestelltem C_8F_{17}-FRPSG **74** retardiert. Dies zeigt, dass die Fluorphasen eine Selektivität für fluorierte Moleküle besitzen. Die größten k-Werte besitzen der Perfluormonomethoxytritylalkohol **102** und das monomethoxytritylgeschützte Thymidin **101**, die beide jeweils zwei C_8F_{17}-Perfluoralkylketten tragen.

Das Fluophase PFP-Material **61** erlaubt, wie man in Schema 50 erkennen kann, keine spezifische Unterscheidung zwischen fluorierten und nichtfluorierten Molekülen.

Zur Untersuchung des Einflusses polarer Gruppen auf das Retentionsverhalten fluorierter Verbindungen wurde Perfluorphenylbromid **97** durch Grignardreaktion mit CO_2 in die Carbonsäure **106** überführt. Diese hat bei dem Gradienten 60% $CH_3CN \rightarrow$ 100 % CH_3CN eine Retentionszeit von 4,46 min, während **97** unter gleichen Bedingungen eine Retentionszeit von 29,14 min aufweist. Durch eine Steigerung des Wasseranteils im Gradienten läßt sich die Retentionszeit entsprechend verlängern (Tabelle 9).



106

Gradient (% CH_3CN)	60% > 100%	50% > 100%	30% > 100%	20% > 100%	10% > 100%
Retentionszeit (min)	4,46	5,64	13,31	16,61	19,88

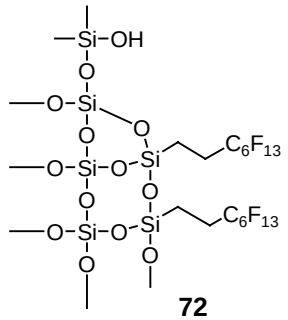
Tabelle 9: *Retentionsverhalten von Perfluorcarbonsäure **106** auf C_8F_{17}-FRPSG bei unterschiedlichen Acetonitril/Wasser-Gradienten*

3.5 Verwendung von FRPSG als Trägermaterial in der Katalyse

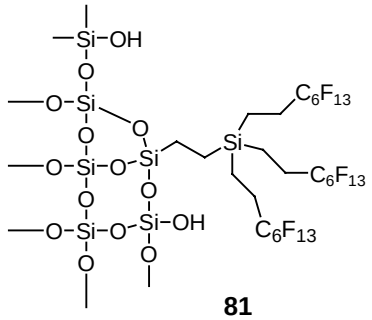
Neben der Verwendung in der HPLC-Chromatografie können die neu synthetisierten FRPSG-Materialien auch als Trägermaterial für die Aufbringung von Katalysatoren mit perfluorierten Liganden verwendet werden. Die bisherigen Methoden zur Immobilisierung von Katalysatoren verwendeten in der Mehrzahl der Fälle eine kovalente Anknüpfung der Liganden an die feste Phase.[3] Neben quervernetztem Polystyrol spielen auch Materialien auf Kieselgelbasis eine immer größere Rolle, was nicht zuletzt auf die Rigidität des anorganischen Basismaterials zurückzuführen ist.[55]

Ziel der im eigenen Arbeitskreis von Christoph Tzschucke ausgearbeiteten Methode war die Immobilisierung perfluorierter Katalysatoren auf FRPSG, um somit auf perfluorierte Lösungsmittel, welche potente Treibhausgase darstellen, verzichten zu können. Dafür wurden die Katalysatoren **7a**, **7c** und **107** auf FRPSG durch Lösen in Diethylether, Zugabe von FRPSG und anschließendem Abrotieren des Lösungmittels immobilisiert.[56] Man erhielt dabei ein luftstabiles, rieselfähiges Pulver. Als Trägermaterial wurden die modifizierten FRPSG mit der Struktur **72** und **81** verwendet, welche auf grobporigem Kieselgel der Firma Grace als Trägermaterial basieren (100-300 µm Partikelgröße; spezifische Oberfläche: 80 m^2/g; durchschnittliche Porengröße: 500 Å).

verwendete Kieselgele:

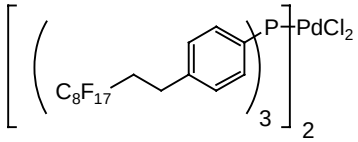


72

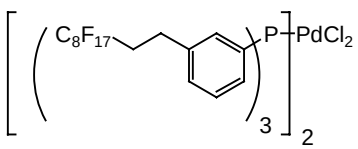


81

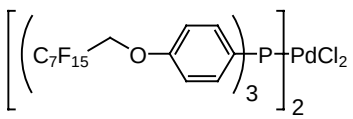
verwendete Katalysatoren:



7a



7c

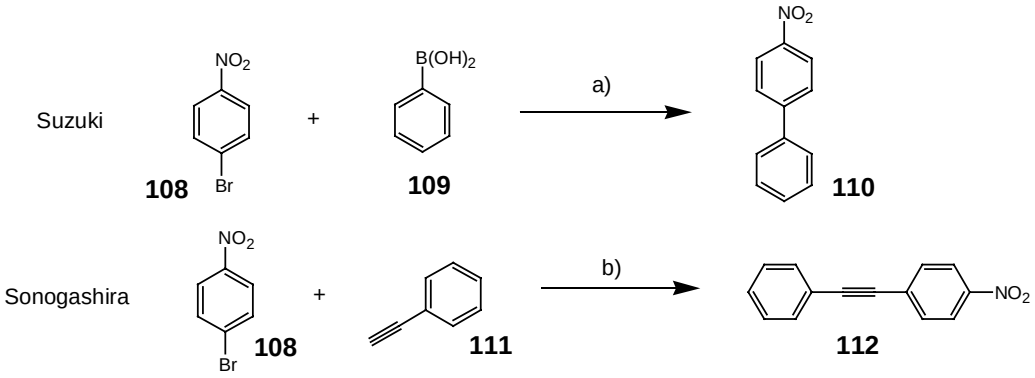


107

Schema 51 : *Für die C-C-Kupplungen verwendete Katalysatoren und Kieselgele*

Mit diesem Material wurden Suzuki- und Sonogashira-Reaktionen durchgeführt (Schema 51), wobei der festphasengebundene Katalysator nach der Reaktion einfach abfiltriert und für den nächsten Lauf wiederverwendet werden kann. Es zeigte sich, daß bei den Suzuki-Reaktionen

schon mit Katalysatormengen von 0.01 mol% vollständige Umsetzungen auch im zweiten und dritten Lauf erreicht wurden (Tabelle 10). Mit einer Katalysatormenge von 0.001 mol% wurden im ersten Lauf eine Umsetzung von 86 % erreicht, welche im zweiten Lauf auf 45 % absank. Dies entspricht einer TON von 131000.



***Schema 52**: Suzuki- und Sonogashirakupplungen, die unter Verwendung der Katalysatoren **7a**, **7c** und **107** immobilisiert auf Kieselgel **72** durchgeführt wurden: a) 0.001-1.5 mol% Katalysator, DME, 2M Na_2CO_3, 80 °C b) 0.002-2 mol% Katalysator, CuI, DME, nBu_2NH, 100 °C, 14 h*

Bei den Sonogashira-Kupplungen wurden bei 2 mol% Katalysator hohe Ausbeuten in drei aufeinanderfolgenden Läufen erhalten, während bei 0.2 mol% schon im zweiten Lauf keine vollständige Umsetzung mehr erreicht wurde (Tabelle 10). Mit noch kleineren Katalysatormengen wurde innerhalb von 14 h schon im ersten Lauf kein vollständiger Umsatz mehr erhalten. Das zurückgewonnene FRPSG zeigte keine katalytische Aktivität mehr.

Eintrag	Katalysatorbeladung des FRPSG [mg g^{-1}]	Katalysatorbeladung [mol%]	Ausbeute [%]
Suzuki			
1	100	1.5	> 98 (>98, 92)
2	10	0.1	> 98 (> 98)
3	1	0.01	> 98 (> 98)
4	0.1	0.001	86 (45)
Sonogashira			
5	100	2	> 98 (97, 71)
6	10	0.2	> 98 (30, 0)
7	1	0.02	22 (0)
8	0.1	0.002	11 (0)

***Tabelle 10:** Suzuki- und Sonogashira-Kupplungen mit unterschiedlichen Mengen an Katalysator **7a**. Die Werte in Klammern geben die Ausbeuten des zweiten (und dritten) Laufs an.*

Zur Untersuchung des „Ausblutens“ des Katalysators von der FRPSG-Oberfläche wurden der anorganische und der organische Rückstand der Reaktion auf ihren Pd-Gehalt hin untersucht. Bei der Verwendung von Kieselgel **72** und 0.1 mol% Katalysator wurde bei der Suzuki-Kupplung ein Pd-Gehalt von 5.4 ppm im organischen Rohprodukt mittels induktionsgekoppelter Plasmamassenspektroskopie (ICP-MS) nachgewiesen, was 1.8 % des verwendeten Pd darstellt. Im anorganischen Rückstand, hauptsächlich bestehend aus Na_2CO_3, wurden 0.2 ppm Pd gefunden, was 0.1 % des gesamten eingesetzten Pd entspricht. Es wurde also pro Lauf 1.9 % Pd vom FRPSG abgewaschen. Mit dem höherbeladenen FRPSG **81** lag dieser Wert bei 1.6 %. Eine deutlich höhere Fluorbeladung auf dem Kieselgel bewirkt anscheinend nur eine geringfügig bessere Adsorption der fluorierten Katalysatoren.

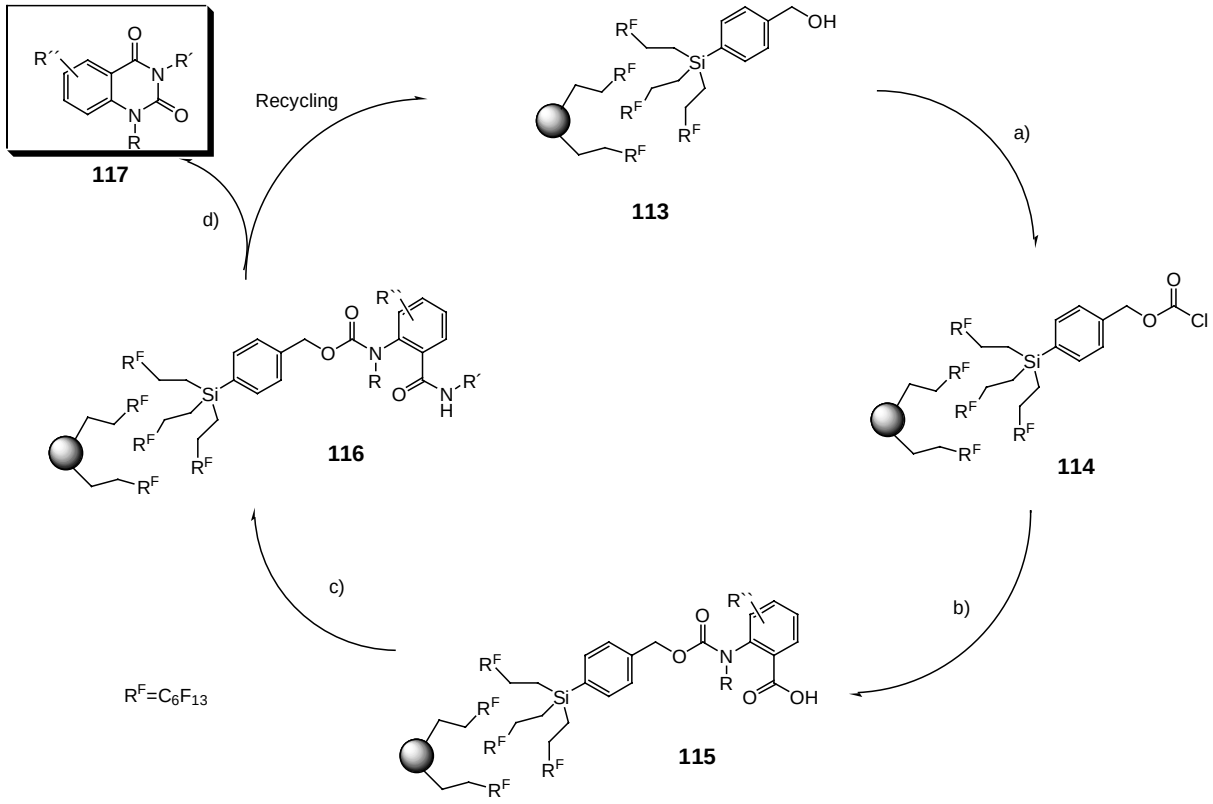
3.6 Perfluoriertes Kieselgel (FRPSG) als Trägermaterial für die festphasenunterstützte Synthese

Neben der Verwendung als Trägermaterial in der Katalyse durch Christoph Tzschucke wurden die während dieser Doktorarbeit dargestellten fluorigen Kieselgele auch von Dominik Schwinn aus der Arbeitsgruppe zur Immobilisierung seines perfluorierten Benzylalkohols verwendet.[57]

Nachdem die Synthesesequenz zur Darstellung von Chinazolindionen erfolgreich unter Verwendung der fluorigen Zweiphasenextraktion etabliert war, wurde die Synthesesequenz auf die Festphase übertragen (Schema 53).[22] Dazu wurde der perfluorierte Benzylalkohol **113** in Diethylether gelöst und nach Zugabe von FRPSG evaporiert. Das erhaltene Material wurde mit Diphosgen zu **114** umgesetzt. Danach wurde das Kieselgel in 4 Portionen aufgeteilt, die parallel mit Anthranilsäurederivaten zu **115** umgesetzt wurden. Diese teilte man erneut in 4 Portionen auf und koppelte unter Verwendung von TBTU [51] als Kopplungsreagenz mit unterschiedlichen primären Aminen, was die Produkte **116** lieferte. Anschließende intramolekulare Cyclisierung ergab eine 16er-Bibliothek von Chinazolindionen **117** in Ausbeuten zwischen 30 % und 90 %.

Das FRPSG stellte bei der Reaktion sozusagen ein Reservoir dar, aus dem sich die perfluorierten Substanzen während der Reaktion ablösen und unter homogenen Reaktionsbedingungen mit den organischen Molekülen reagieren konnten. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurden mit Acetonitril/Wasser (8:1) alle nichtfluorierten Nebenprodukte eluiert, sodass

nur die fluorierten Produkte **113-116** auf dem FRPSG zurückblieben und so für den nächsten Reaktionsschritt zur Verfügung standen.

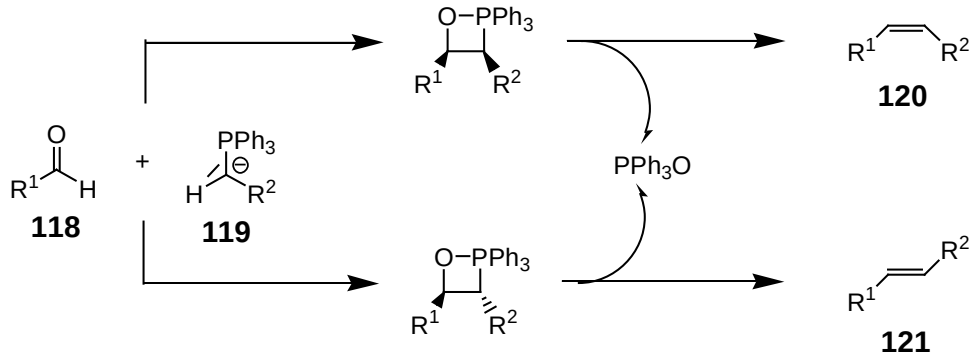


Schema 53: *Darstellung von Chinazolindionen **117** mit auf FRPSG immobilisierter Z-Schutzgruppe [56]: a) Aktivkohle, Diphosgen, THF, RT, 15 h b) Anthranilsäurederivat, DIEA, THF, RT, 16 h c) prim. Amin, DIEA, TBTU, THF, RT, 16 h d) Et_3N, 120 °C, 16 h*

Der bei der Zyklisierung regenerierte perfluorierte Benzylalkohol (**113**) wurde in einem Fall nochmals der gesamten Reaktionssequenz erfolgreich unterworfen. Das durch die Immobilisierung von **113** auf FRPSG erhaltene Material kann als Mimik für hydroxymethyliertes Polystyrolharz angesehen werden und daher für eine Vielzahl von Heterocyclensynthesen unter Verwendung intramolekularer Cyclisierungen verwendet werden.[3]

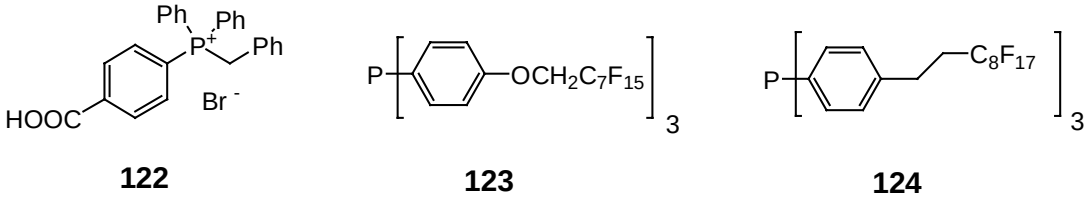
3.7 Wittig-Reaktionen mit auf FRPSG immobilisiertem Perfluorphosphin

Die Wittig-Reaktion, die 1949 von Georg Wittig als neue C-C Verknüpfungsreaktion in die organische Synthese eingeführt wurde, zählt heute mit ihren zahlreichen Varianten zum Standardrepertoire jedes Synthesechemikers.[58] Bei dieser Reaktion wird ein Phosphoniumylid **119** mit einer Carbonylverbindung **118** zu einem Olefin umgesetzt. Je nachdem, wie dabei die beiden Reaktionspartner miteinander reagieren, kann sich dabei ein *cis*- **120** oder *trans*-Olefin **121** bilden.



Schema 54: *Mechanismus der Wittig-Reaktion*

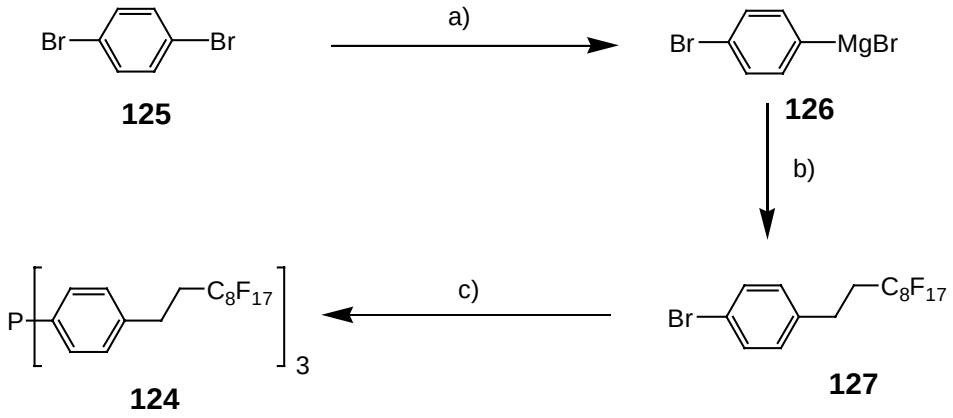
Ein Problem dabei stellt die Abtrennung des entstandenen Phosphinoxids von den Olefinen dar. Um dieses Problem zu umgehen, wurden wasserlösliche Phosphoniumsalze **122** und ionische Lösungsmittel verwendet.[59,60] Sinou *et al.* setzten die perfluorierten Phosphine **123** unter FBS-Bedingungen ein.[61]



Schema 55: *Wasserlösliches Phosphoniumsalz und perfluorierte Phosphine für Wittig-Reaktionen in wässrigem Medium bzw. Perfluorphase*

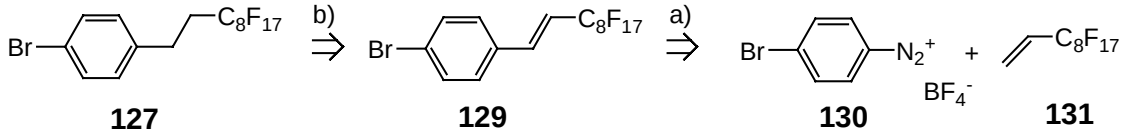
In der vorliegenden Arbeit ging es darum, die Wittig-Reaktion mit dem im Arbeitskreis verwendeten perfluorierten Phosphin **124** auf dem neu entwickelten FRPSG **72** zu immobilisieren und somit eine Art festphasengebundenes Triphenylphosphin zu erzeugen.
Der erste Schritt war die Bereitstellung des Perfluorphosphins **124** in ausreichender Menge und Qualität. Die bisher im Arbeitskreis für dieses Perfluorphosphin benutzte Syntheseroute hatte den Nachteil, dass die kupfervermittelte Kupplung der Monogrignardverbindung **126**

mit dem Perfluoralkyliodid **128** nur sehr unvollständig mit 23 % Ausbeute verlief. Auch die in der Literatur erhaltenen Ausbeuten liegen mit 46-52 % im suboptimalen Bereich.[47]



Schema 56: *Synthese des perfluorierten Phosphins **124**: a) Mg, Et_2O, RT, 1-2 d; b) $C_8F_{17}CH_2CH_2I$ **(128)**, [Cu(cod)Cl], Et_2O, -5 °C → RT, 24h c) n-BuLi, PCl_3, -30 °C → RT*

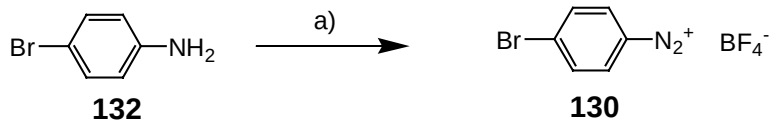
In diesem Zusammenhang stellte die Publikation von Genet *et al.* eine wichtige Verbesserung der bisherigen Syntheseroute dar.[62] Der darin verwendete Ansatz zur Darstellung perfluorierter Triphenylphosphine erwies sich als sichere Route mit guten Ausbeuten.



Schema 57*: Neue Syntheseroute für Perfluorphenylbromid **127**: a) Heck-Reaktion mit Diazoniumsalz und Perfluoralken b) anschließende Hydrierung*

Die entscheidende C-C-Verknüpfung geschieht hier mittels einer Heckreaktion, welche durch die Verwendung eines reaktiven Diazoniumsalzes anstatt der sonst üblichen Arylhalogenide eine hohe Triebkraft erhält.

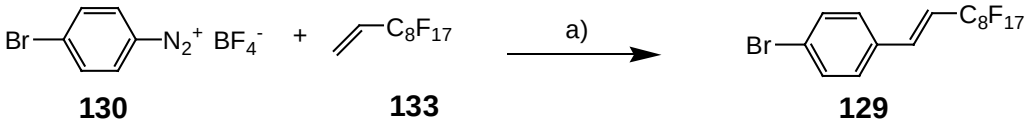
Das für die Darstellung von Phosphin **124** benötigte Diazoniumsalz **130** wurde nach einer Vorschrift von Doyle und Bryker aus *p*-Brom-anilin **132** in sehr guten Ausbeuten dargestellt.[63] Das dabei zugesetzte BF_3 reagierte während der Reaktion mit bei der Diazotierung frei werdenem Wasser zu Borsäure und BF_4^-. Wichtig bei der Durchführung der Reaktion war die Verwendung eines KPG-Rührers, da sich im Laufe der Reaktion eine schwer rührbare Suspension bildete.



132 **130**

Schema 58: *Bildung des Diazoniumsalzes: a) $BF_3 \cdot Et_2O$, ^tBuONO, CH_2Cl_2 , -15 °C→ +5°C, 20 min*

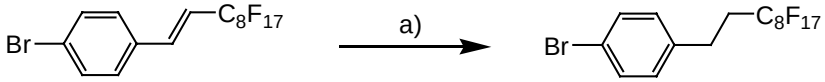
Die anschließende Heck-Reaktion zum ungesättigten Perfluorphenylbromid **129** mit $Pd(OAc)_2$ als Katalysator verlief unterschiedlich heftig. In einem Fall erfolgte starkes Aufschäumen der Lösung durch freigesetztes N_2, im anderen Fall nur eine allmähliche Gasentwicklung über Stunden hinweg. Die Aufarbeitung erfolgte durch einfache Filtration über Kieselgel, wodurch die Verunreinigungen entfernt wurden.



130 **133** **129**

Schema 59: *Heckkupplung: a) PdOAc (1mol%), MeOH, 40 °C, 4 h*

Für die anschließende Hydrierung von **129** bei 50 bar wurde Rh/C verwendet, da Pd/C zu einer Dehalogenierung des Aromaten führte. Auch bei diesem Reaktionsschritt erfolgte eine einfache Reinigung durch Entfernen des Lösungsmittels und Filtration mit Cyclohexan/Et_2O über Kieselgel.

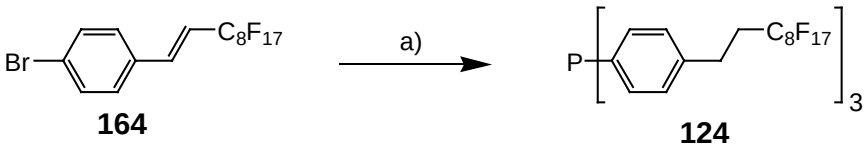


129 **127**

Schema 60: *Hydrierung: a) Rh/C (2 mol%), H_2 (50 bar), CH_2Cl_2, 20 °C, 24 h*

Durch die Abfolge dieser drei Reaktionen war das perfluorierte Phenylbromid **127** in einer Gesamtausbeute von 78 % zugänglich. Im Vergleich zu den 23-52%, die mittels der Cu-katalysierten Kupplung erhalten wurden, stellt dies eine wesentliche Verbesserung dar. Von Nachteil dabei ist die Verlängerung der Syntheseroute von 1 auf 3 Schritte, die jedoch alle unproblematisch verlaufen.

Für die Umsetzung zum entsprechenden Phosphin **124** wurde ein Brom-Lithiumaustausch bei –35°C bis -30°C durchgeführt, gefolgt von einer anschließenden Reaktion mit PCl_3. Die dabei erhaltene Ausbeute von 67 % lag geringfügig über der Ausbeute von 58%, die Siegfried Schneider in seiner Doktorarbeit für diese Reaktion bei –78 °C beschrieb.[64]

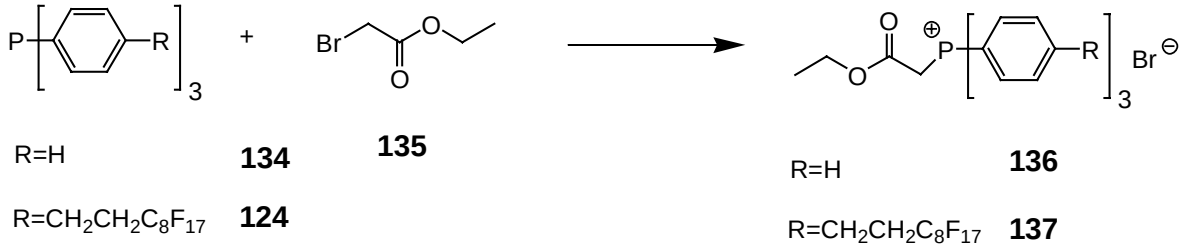


164 **124**

Schema 61: *Brom-Lithium-Austausch und Umsetzung mit PCl_3 : a) 1. nBuLi, THF/Et_2O (1:1), -30 °C, 5 min 2. Zugabe von PCl_3, -30 °C → RT, 3 h*

Bei der Durchführung ist das Arbeiten unter Argon erforderlich, um eine mögliche Oxidation zum Phosphinoxid zu vermeiden.

Nachdem ein praktikabler Syntheseweg für das Perfluorphosphin **124** etabliert war, wurde die Wittig-Reaktion mit diesem untersucht. Der erste Schritt dabei, die Bildung des Phosphoniumsalzes, wurde anhand der Umsetzung des Perfluorphosphins **124** und Triphenylphosphin **134** mit Bromessigsäureethylester **135** untersucht. Während sich mit nichtfluoriertem Phosphin **134** eine gute Umsetzung zeigte, war die Reaktion mit dem perfluorierten Analogon **124** nur sehr unvollständig.



R=H **134**

R=$CH_2CH_2C_8F_{17}$ **124**

135

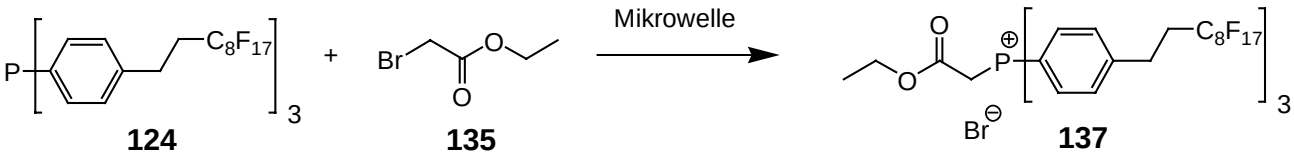
R=H **136**

R=$CH_2CH_2C_8F_{17}$ **137**

Phosphin	Rest (R)	Reaktionsbedingungen	Ausbeute in %
134	H	THF/ 60°C / 20 h	89
124	$CH_2CH_2C_8F_{17}$	THF/ 60°C / 20 h	20
124	$CH_2CH_2C_8F_{17}$	THF/ 80°C / 20 h	33

Schema 62/ Tabelle 11: *Phosphoniumsalzbildung mit normalem Triphenylphosphin **134** und perfluoriertem Triphenylphosphin **124***

Nachdem in der Literatur Hinweise gefunden wurden, dass sich die Bildung der Phosphoniumsalze durch den Einsatz von Mikrowellen beschleunigen lässt, wurde dies auch mit dem perfluorierten Phosphin **124** getestet.[65] Dabei zeigte sich, dass unter optimalen Bedingungen schon bei Reaktionszeiten von 5 min Ausbeuten von bis zu 80 % erreicht werden können (Schema 63). Der Vergleich der Einträge 2, 3 und 4 zeigt, dass die Verwendung von BTF nötig ist, um eine homogene Lösung und damit gute Ausbeuten zu erhalten. Einträge 5, 6 und 7 zeigen jedoch, dass ohne Zusatz von MeOH als polarem Solvens die Ausbeuten niedriger liegen. Diese Beispiele zeigen ferner, dass eine Erhöhung der Temperatur zu einer Erniedrigung der Ausbeute führt. Einträge 8 und 9 zeigen die Ergebnisse mit Perfluorphosphin **124**, welches auf FRPSG **72** immoblisiert wurde. Die Ausbeuten lagen mit maximal 75 % in einer BTF/MeOH 2:1-Mischung nur geringfügig unter dem Wert von 80 %, der in Lösung erhalten wurde.



124 **135** **137**

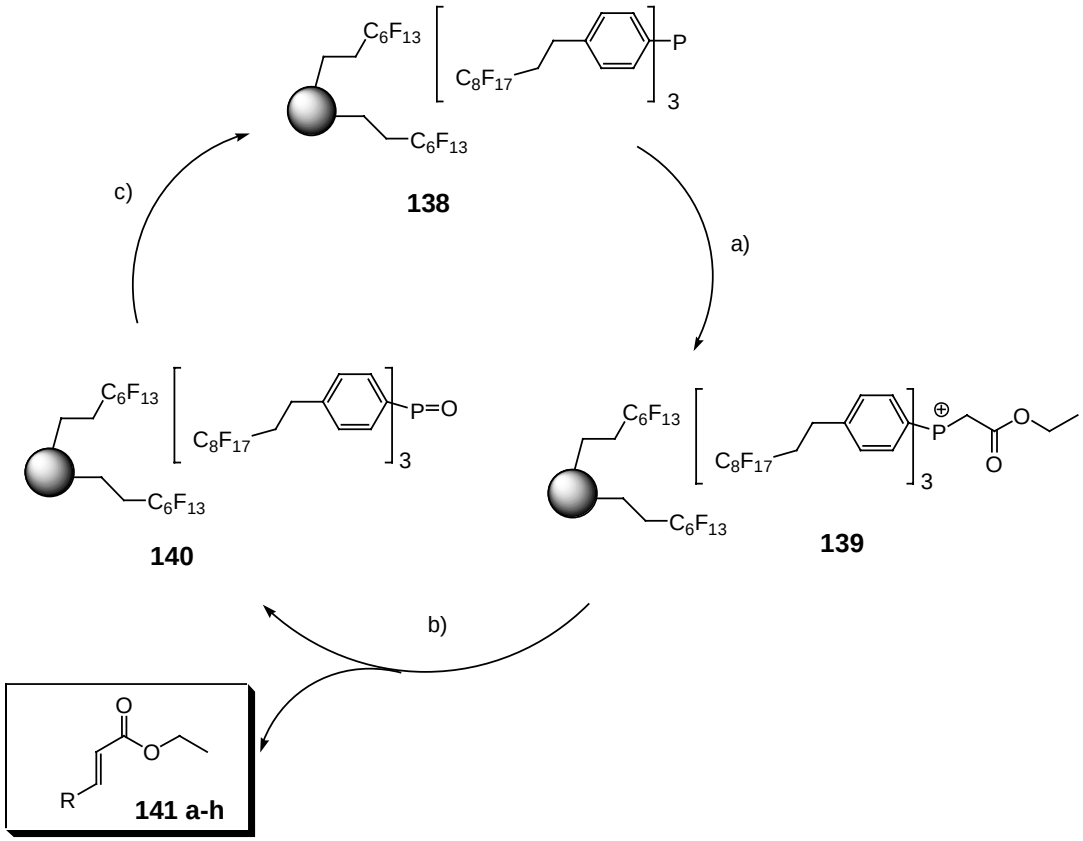
Eintrag	Lösungsmittel	Temperatur (°C)	Reaktionszeit (min)	Ausbeute (%)
1*	*p*-Xylol	100	2	40
2*	MeOH	75	5	50
3	BTF/MeOH 1:2	75	5	80
4	BTF/MeOH 2:1	75	5	80
5	BTF	100	5	51
6	BTF	80	5	62
7	BTF	60	5	72
8	BTF	60	5	58
9	BTF/MeOH 2:1	70	5	75

* nicht homogen gelöst

Schema 63/ Tabelle 12: *Optimierung der Bildung von Perfluorphosphoniumssalz **168** unter Anwendung von Mikrowellenstrahlung*

Nach der Optimierung der Phosphoniumsalzbildung wurden ausgehend von Phosphoniumsalz **137** einige Olefine dargestellt. Für die Immobilisierung des Phosphins **124** wurde dieses in Diethylether gelöst, FRPSG **72** zugegeben und anschließend am Rotationsverdampfer eingeengt. Man erhielt ein farbloses rieselfähiges Pulver, welches unter Argon gelagert wurde, da das auf Kieselgel immobilisierte Phosphin sehr empfindlich gegen Oxidation war. Anschließend wurde dieses Pulver zusammen mit einem 10-fachen Überschuss an Bromessig-

säureethylester in BTF/MeOH 2:1 suspendiert und in einem 50 ml Duran-Braunhalsglas 5 min auf 70 °C in der Mikrowelle unter Druck erhitzt. Da die Temperatur auch nach Beenden derMikrowelleneinstrahlung einige Zeit weiter anstieg, wurde darauf geachtet, dass die Mikrowellenleistung nicht zu hoch gewählt wurde, je nach Ansatzgröße zwischen 50 und 100 Watt. Eine Überhitzung ist auch deswegen zu vermeiden, da sich eine Umesterung von **137** mit MeOH ergeben kann. Nach Entfernen des Lösungsmittels und Trocknen am HV wurde das FRPSG-immobilisierte Phosphoniumsalz mit Et_3N deprotoniert und anschließend mit dem entsprechenden Aldehyd über Nacht bei 80°C in einer Schüttelapparatur umgesetzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Kieselgel in eine Kartusche gefüllt und mit Acetonitril/Wasser 10:1 eluiert. Die organischen Produkte wurden dabei eluiert, das gebildete Perfluorphosphinoxid blieb auf der Säule zurück. Das ebenfalls eluierte Triethylammoniumchlorid wurde durch eine Zweiphasenextraktion mit Essigsäureethylester/Wasser entfernt. Man erhielt die substituierten Zimtsäuren **141 a-g** und 4-Phenyl-2-butensäure **141h** in Ausbeuten zwischen 16 und 82 % (Tabelle 13).



Schema 64: *Synthese von Olefinen mit FRPSG-immobilisiertem Perfluorphosphin: a) $BrCH_2COOC_2H_5$, BTF, MeOH, Mikrowelle, 70 °C, 5 min; b) 1. Et_3N, BTF, 80°C, 1h 2. Zugabe von Aldehyd, 80°C, 12h c) $HSiCl_3$, Et_3N, Toluol, Rückfluß, 3 h (nicht durchgeführt)*

Substanz	R	Umsatz *	Ausbeute **
141a	$C_6H_3O_2CH_2$	65	56
141b	C_6H_4-OMe	60	42
141c	C_6H_4-NO_2	43	16
141d	C_6H_4-Br	92	40
141e	C_6H_4-F	>95	55
141f	C_6H_4-CF_3	>95	56
141g	Ph	94	82
141h	CH_2-Ph	>95	38

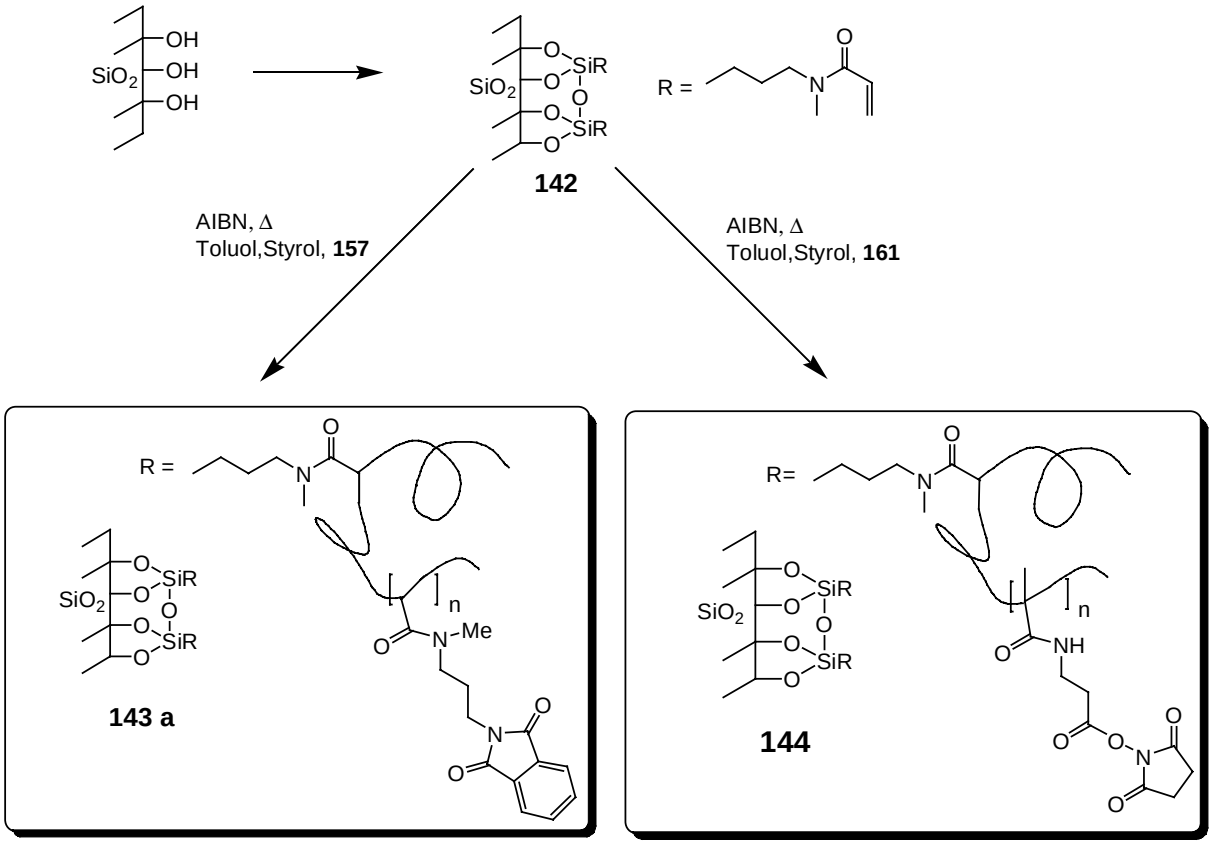
* NMR-spektroskopisch bestimmt
** isolierte Ausbeute (Reinheit > 95 %)

Tabelle 13: *Umsatz und Ausbeute verschiedener substituierter Zimtsäuren* ***141a-g*** *und 4-Phenyl-2-butensäure* ***141h***

Das Perfluorphosphinoxid konnte durch Elution mit Diethylether fast vollständig wiedergewonnen werden und steht einem Recycling durch Reduktion mit Trichlorsilan zur Verfügung.[66]

3.8 Polymerisationen auf Kieselgeloberflächen

Trägermaterialien für die Immobilisierung von Reagenzien, Katalysatoren und Biomolekülen spielen eine immer wichtigere Rolle in der organischen Synthese an fester Phase, speziell in der kombinatorischen Festphasensynthese.[1,3] Neben den Materialien auf Polymerbasis spielen zunehmend auch Materialien auf Kieselgelbasis eine Rolle.[55] In Zusammenarbeit mit Daniel Mägde vom Arbeitskreis Rühe am Institut für Mikrosystemtechnik wurden deshalb während dieser Doktorarbeit polymermodifizierte Kieselgele entwickelt. Dabei wurde die „Grafting to"-Methode benutzt (siehe S.28), bei der ein Monomer kovalent an die Kieselgeloberfläche angebunden wird und anschließend mit den Comonomeren in Lösung copolymerisiert wird, so dass ein auf der Kieselgeloberfläche verankertes Polymer entsteht.

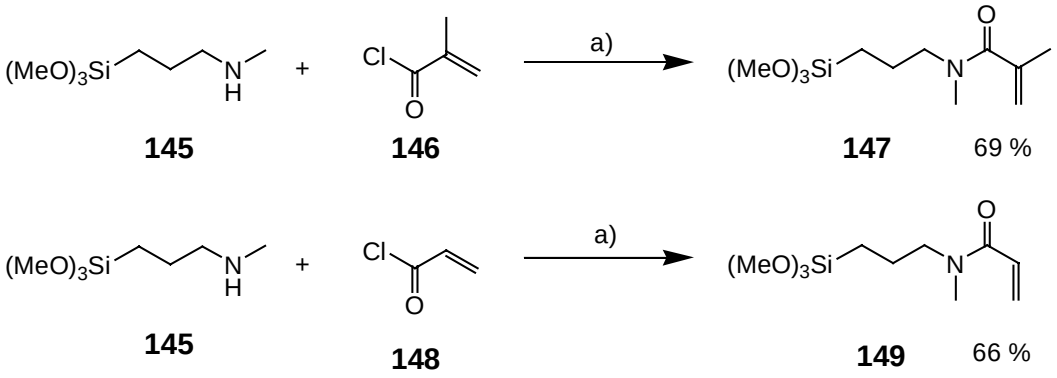


Schema 65: *Darstellung von Kiesegel-Polystyrol-Hybridmaterialien mit geschützter Aminofunktion (**143a**) und Aktivestereinheit (**144**)*

In der vorliegenden Arbeit wurden neben Styrol Comonomere auf Acrylamidbasis verwendet, von denen eines eine geschützte Aminofunktion (**153**) enthielt, das andere eine Aktivestereinheit (**157**) zum Anknüpfen etwa von aminomodifizierten DNA-Bausteinen. Der Vorteil von Trägermaterialien auf Kieselgelbasis liegt in ihrer größeren Rigidität im Vergleich zu dem üblicherweise verwendeten quervernetzten Polystyrol, sodass die Wahl des Lösungmittels keinen Einfluss auf die Quelleigenschaften hat. Dies läßt Ihre Anwendung in kontinuierlich arbeitenden Durchflußsystemen interessant erscheinen.[55]

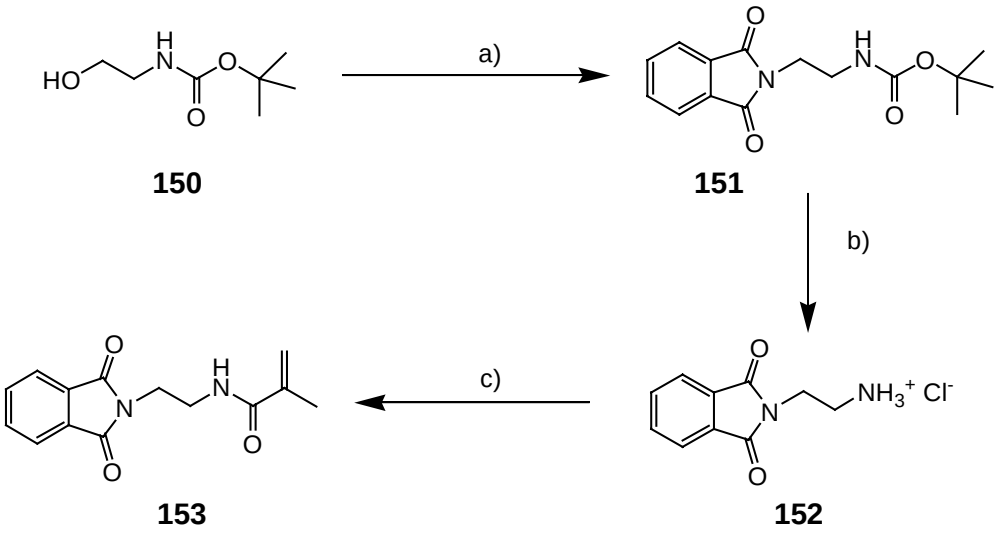
3.8.1 Synthesen der Silane und Monomerbausteine

Zunächst wurden die Silane für die Oberflächenmodifikation von Kieselgelen synthetisiert. Die Silane **147** und **149** konnten dabei in akzeptablen Ausbeuten durch Kupplung von Silan **145** mit Methacrylsäurechlorid **146** bzw. Acrylsäurechlorid **148** als braune Öle gewonnen werden, die durch eine kurze Filtration über Kieselgel aufgereinigt wurden.



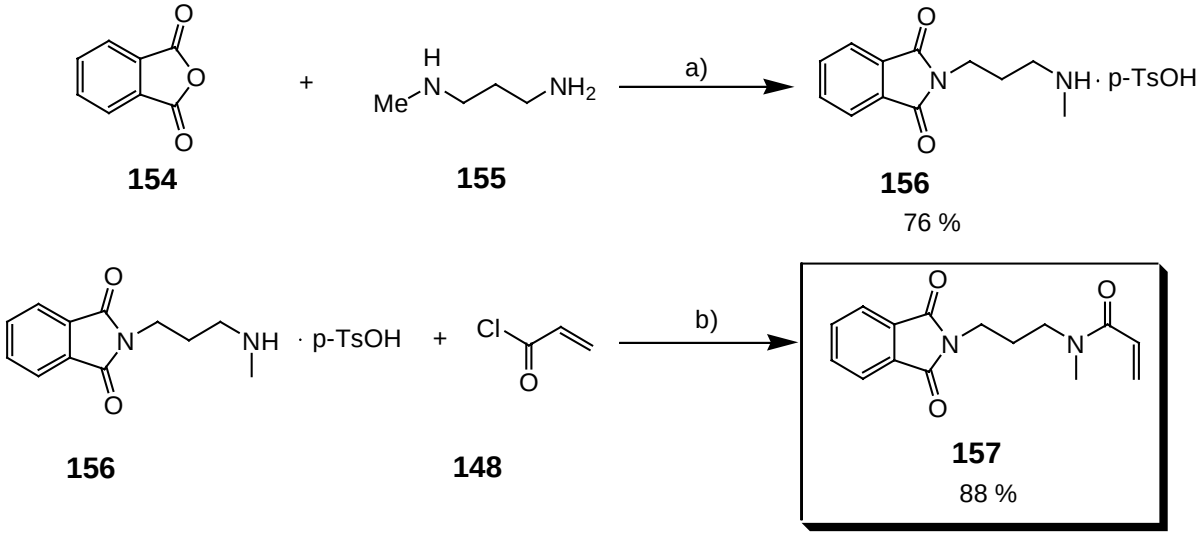
Schema 66: *Darstellung der Silanbausteine: a) Et_3N, DMAP, CH_2Cl_2, 0 °C → RT, 8 h*

Schema 67 zeigt die zuerst ausgearbeitete Synthese für das aminofunktionalisierte Comonomer **153**. Dabei wurde zunächst Aminoethanol an der Aminofunktion BOC-geschützt. Anschließend wurde die Hydroxylfunktion in **150** durch Mitsunobu-Reaktion in eine phtalimidgeschützte Aminofunktion in **151** überführt. Nach Entschützen der Aminofunktion erhielt man **152**, welches schließlich mit Methacrylsäurechlorid zum fertigen Monomer **153** umgesetzt wurde.



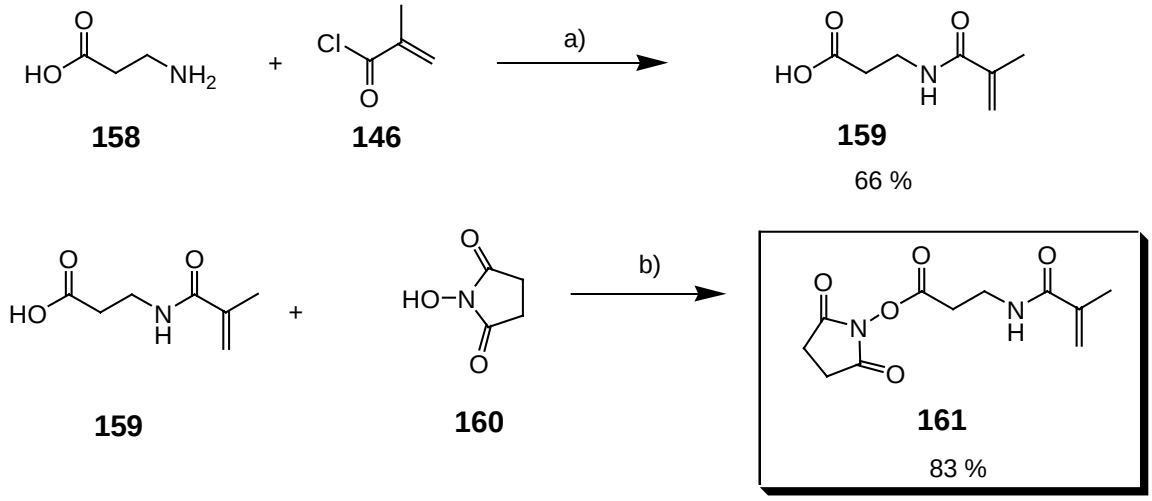
Schema 67: *Zunächst augearbeitete Synthese eines phtalimidgeschützten Aminobausteins: a) Phtalimid, PPh_3, DEAD, THF, RT, 12 h b) THF, 6 M HCl, RT, 12 h c) Methacrylsäurechlorid, DMAP, Et_3N, 8 h, RT*

Im weiteren Verlauf der Doktorarbeit wurde eine kürzere Syntheseroute zu aminofunktionalisiertem Monomer **157** entwickelt (Schema 68). Die freie primäre Aminofunktion in *N*-Methyl-1,3-diaminopropan **155** wurde durch Umsetzung mit Phtalsäureanhydrid **154** unter Verwendung eines Wasserabscheiders in guten Ausbeuten geschützt. Die anschließende Kupplung mit Acrylsäurechlorid **148** zu dem phtalimidgeschützten Aminobaustein **157**, dessen Aminofunktion durch Entschützung mit Hydrazin freigesetzt werden kann, verlief in guten Ausbeuten. Es mußte jedoch bei diesem zweiten Syntheseschritt darauf geachtet werden, dass die Temperatur beim Abrotieren des Lösungmittels nicht über 50°C anstieg, da **157** zur spontanen Polymerisation neigt.



Schema 68: *Synthese des phtalimidgeschützten Aminobausteins **157**: a) p-TsOH, Rückfluß, Dean-Stark-Apparatur b) $NaHCO_3$, CH_2Cl_2 , H_2O, 0 °C → RT, 12 h*

Auch Aktivesterbaustein **161** konnte zügig in einer zweistufigen Reaktion dargestellt werden (Schema 69). Bei der ersten Umsetzung wurde Methacrylsäurechlorid **146** mit *ß*-Alanin **158** gekoppelt. Danach wurde der Aktivesterbaustein **161** durch eine DCC vermittelte Kupplung mit *N*-Hydroxysuccinimid in guter Ausbeute dargestellt.



Schema 69: *Synthese des Aktivesterbausteins **161**: a) $NaHCO_3$, Dioxan, H_2O, 0°C → RT, 12h b) DCC, CH_2Cl_2, 0 °C, 12 h*

3.8.2 Durchführung der Oberflächenpolymerisationen

Die Modifikation der Kieselgele und die Oberflächenpolymerisation wurden von Daniel Mägde am Institut für Mikrosystemtechnik durchgeführt.

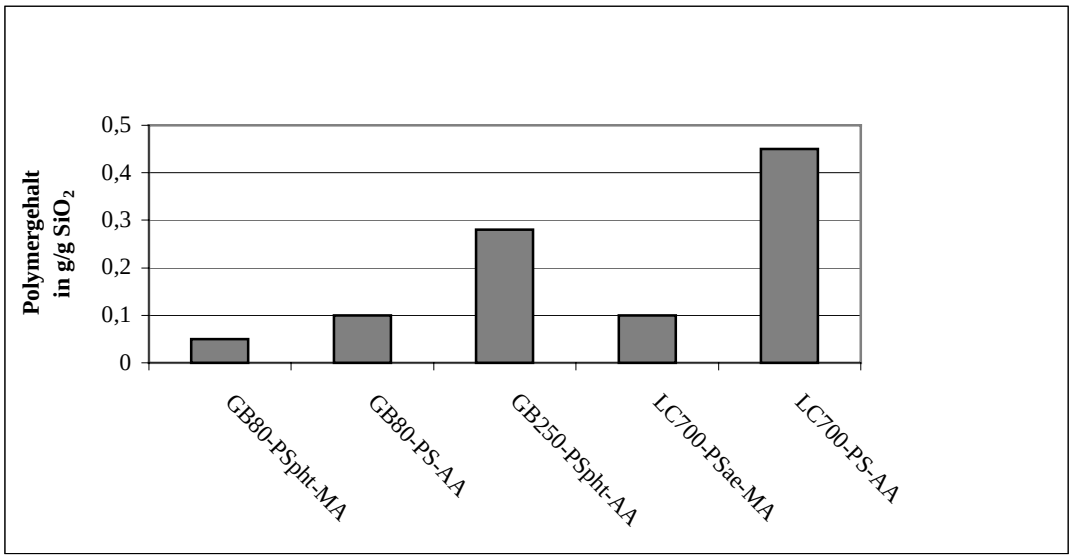
Als Trägermaterial für die Oberflächenpolymerisation wurden folgende Kiesegeltypen eingesetzt:

Bezeichnung	Spezifische Oberfläche (m^2/g)	Porengröße (Å)	Teilchen-durchmesser (µm)
GB 40	40	1000	90-130
GB 80	80	500	100-300
GB 250	250	200	k.A.
LC 700	700	60	15-30

Tabelle 14: *Unterschiedliche Kieselgelsorten, die als Basismaterial für die Oberflächenpolymerisation dienten*

Die Anknüpfung der Silanbausteine **147** und **149** an das Kieselgel erfolgte unter Wasserausschluß in siedendem Toluol und Zugabe von Triethylamin als Base. Die oberflächenmodifi-

zierten Kieselgele wurden in einer Schüttelapparatur in Toluol mit variablen Mengen von Styrol und Comonomer **157** bzw. **161** unter Verwendung von AIBN als Starter copolymerisiert.



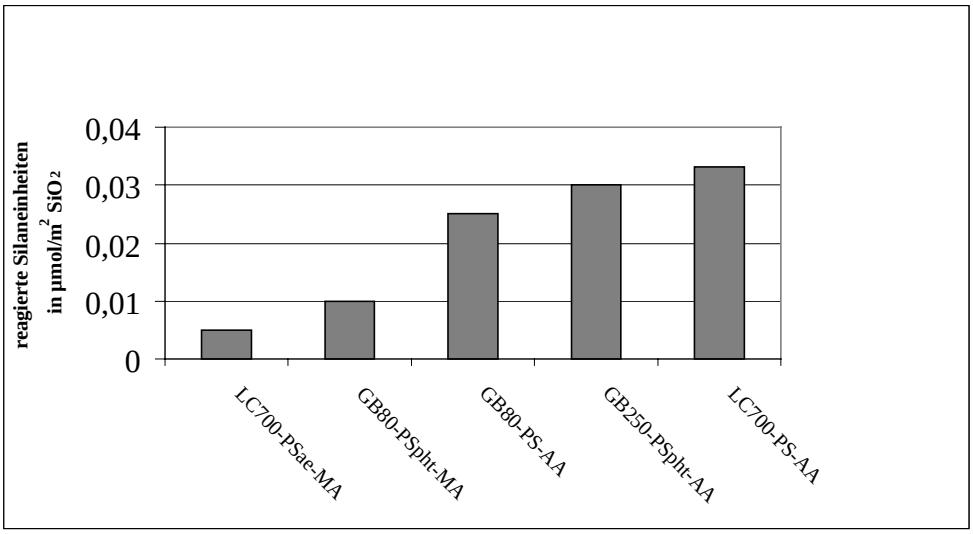
Schema 70: *Anhand von Elementaranalysen bestimmte Werte für die Polymerbeladung des Kieselgels: PS = Polystyrol, pht = Phtalimid-Comonomer **157**, ae = Aktivester-Comonomer **161**, MA = Anbindung an das Kieselgel über Methacrylamid-Silanbaustein **147**, AA = Anbindung an das Kieselgel über Acrylamid-Silanbaustein **149***

Nach der Reaktion wurde das Material abzentrifugiert und in einem Soxhlett-Apparat extrahiert, um sicher zu stellen, dass alles Monomer aus dem Kieselgelmaterial entfernt wurde. Auf diese Weise erhielt man farblose, rieselfähige Materialien, die im Anschluß elementaranalytisch untersucht wurden.

Schema 70 zeigt die bei den Oberflächenpolymerisationen erhaltenen Beladungen der Kieselgele mit Polymer. Man kann aus dem Diagramm entnehmen, dass die erreichbare Beladung mit Polymer mit zunehmender spezifischer Oberfläche des Kieselgels zunimmt, wobei Silan **147** (MA) zu einer deutlich geringeren Beladung als Silan **149** (AA) führt. Anscheinend ist der Methacrylamidbaustein durch die zusätzliche Methylgruppe weniger reaktiv. Dies wird auch in der folgenden Darstellung deutlich, bei der man die Anzahl der Silangruppen, welche in das Polymer eingebaut wurden, für die unterschiedlichen Materialien sieht.

Die durchschnittliche Anzahl der einpolymerisierten oberflächengebundenen Comonomere liegt im Fall des Methacrylamidbausteins **147** unter 0.01 µmol/m^2 (1. und 2. Säule) während sie für den Acrylamidbaustein **149** bei 0.03 µmol/m^2 (3., 4. und 5. Säule) liegt. Vergleicht

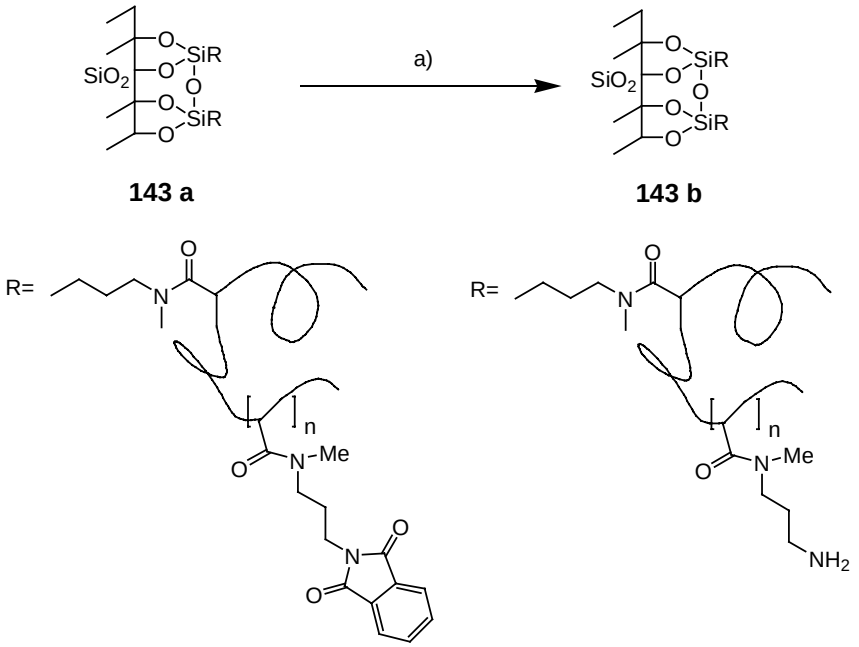
man diese Werte mit der Gesamtzahl der Silaneinheiten, welche immobilisiert wurden und die im Bereich zwischen 1 und 4 µmol/m^2 liegen, dann kann man daraus ersehen, dass nur ein geringer Prozentsatz tatsächlich an der Polymerisation teilgenommen hat.



Schema 71: *Anzahl der auf Kieselgel kovalent immobilisierten Silaneinheiten, welche in das Copolymer eingebaut wurden*

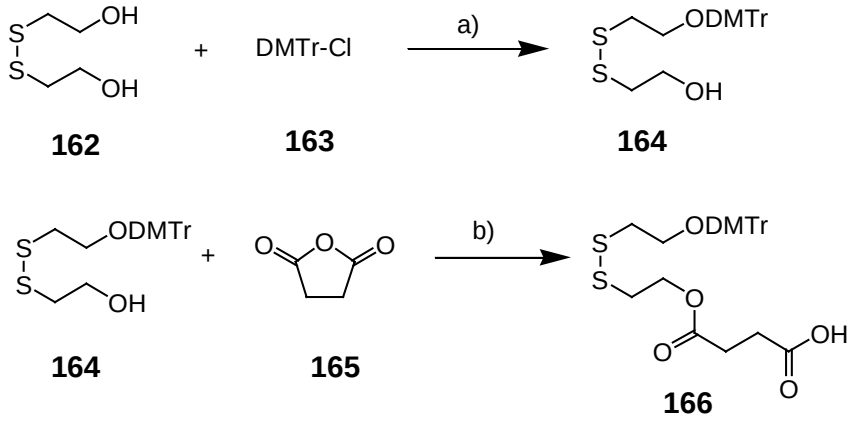
3.8.3 Die Bestimmung der Beladung beim aminofunktionalisierten Material

Zur Entschützung der Aminofunktion wurde das Material **143a** mit Hydrazin behandelt.



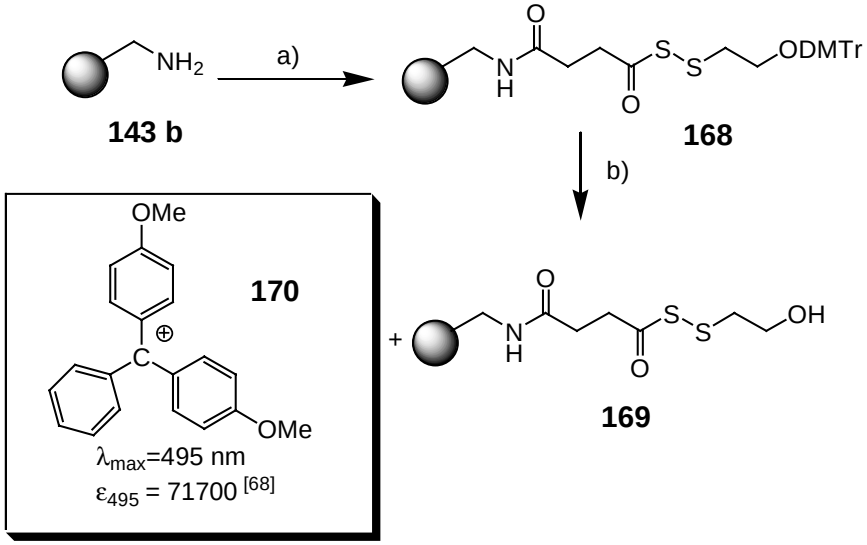
Schema 72*: Entschützung der Aminofunktion von aminomodifiziertem Kieselgel* ***143a****: a)* N_2H_4*, Toluol, 60 °C, 24 h*

Zur Bestimmung der Beladung des entschützten Materials wurde auf einen altbekannten Linker für die Oligonucleotidsynthese an der Festphase zurückgegriffen.[67] Dieser ist in einer zweistufigen Synthese zugänglich. Zunächst wurde dabei Bis-(2-hydroxyethyl)disulfid **162** auf einer Seite mit 4,4´-Dimethoxytritylchlorid **163** geschützt. Danach wurde **164** mit Bernsteinsäureanhydrid zum fertigen Linker **166** umgesetzt.



Schema 73: *Darstellung des DMTr-Linkers: a) Pyridin, RT, 12 h; b) Et_3N, DMAP, Pyridin, RT, 2 h*

Dieser Linker wurde anschließend an aminofunktionalisiertes Kieselgel **143 b** angekoppelt und das erhaltene Material mit $HClO_4$/EtOH behandelt, um anschließend die Absorption des abgespaltenen Dimethoxytritylkations **170** zu bestimmen. Hieraus ließ sich die Beladung in mmol/g berechnen.



Schema 74: *Ankopplung des Linkers und Abspaltung des Dimethoxytritylkations vom Support: a.) Linker **166**, TBTU, DIEA, DMF, RT, 24 h; b.) $HClO_4$/EtOH (3:2), RT, 10 min*

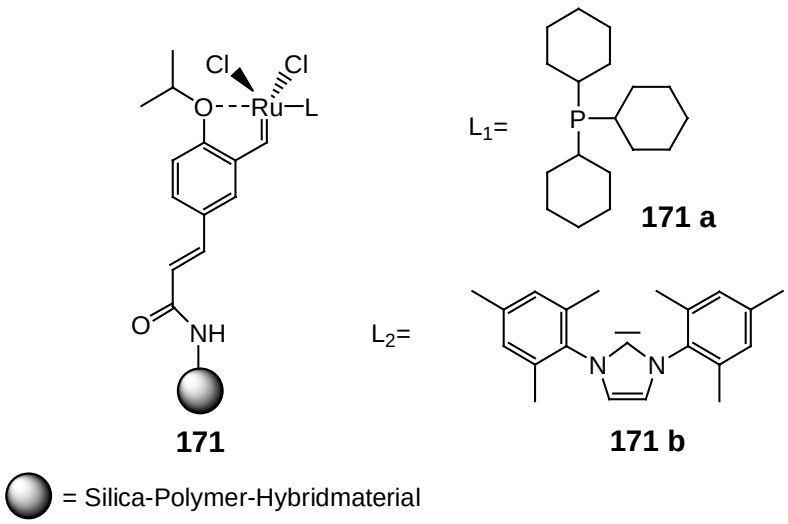
Auf diese Weise erhielt man für die unterschiedlichen Kieselgele folgende Beladungskapazitäten:

verwendetes Kieselgel	spezifische Oberfläche (m^2/g)	Oberflächen-beladung (µmol/g)
GB 80	80	50-80
GB 250	250	120-160

Tabelle 15: *Mittels Dimethoxytritylabspaltung bestimmte Oberflächenbeladungen der aminomodifizierten Kieselgel-Polymer-Patrikel* ***143b***

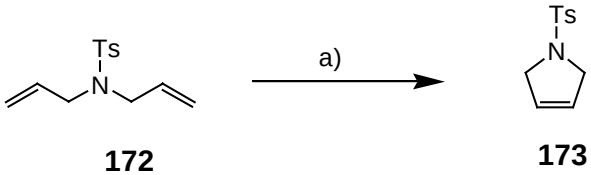
3.8.4 Anwendung des aminofunktionalisierten Kieselgels

Von Florian Michalek im Arbeitskreis wurden die erhaltenen Trägermaterialien verwendet, um darauf Grubbs-Katalysatoren erster und zweiter Generation (**171a, 171b**) zu immobilisieren und diese für Olefinmetathesen einzusetzen.



Schema 75: *Verwendung des aminofunktionalisierten Trägermaterials für die Immobilisierung eines Grubbs-Katalysators (1.Generation* ***171a*** *und 2.Generation* ***171b****) für die Olefinmetathese*

Schema 76 zeigt eine Ringschlußmetathese unter Verwendung von 5 mol% Katalysator **171a**, wobei der Kieselgel-immobilisierte Katalysator leicht durch Filtration abgetrennt werden konnte und auch im 3. Lauf noch eine Ausbeute > 95 % lieferte.

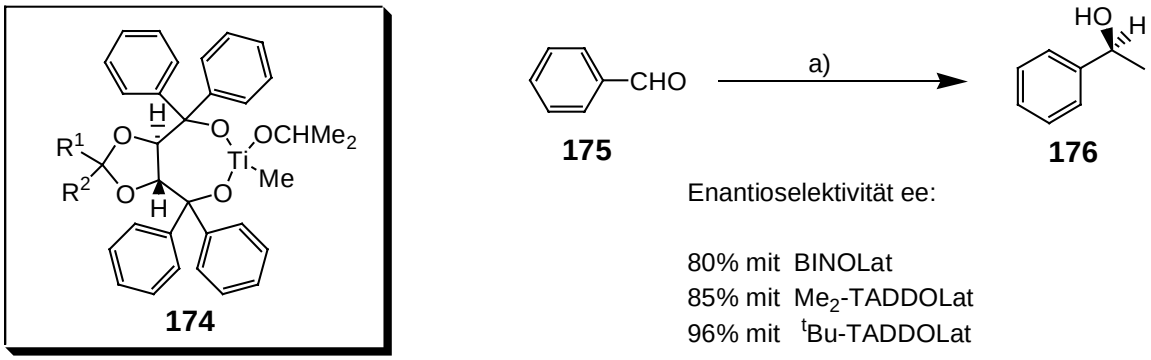


Schema 76: *Ringschlußmetathese: a.) 5 mol%* ***171a****,* CH_2Cl_2*, Rückfluß, 12 h*

3.9 Darstellung eines TADDOL-Liganden

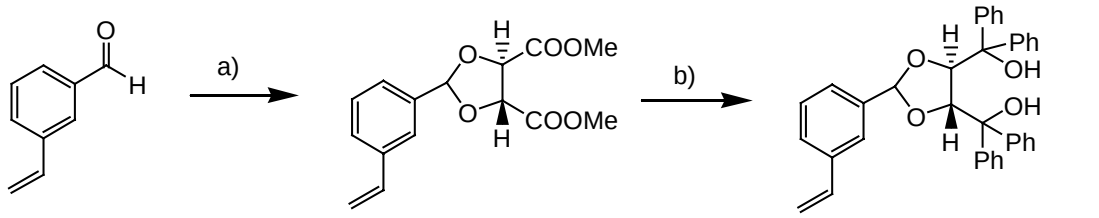
Gegen Ende der vorliegenden Doktorarbeit wurde mit der Synthese eines TADDOL-Liganden begonnen, der eine vinylische Doppelbindung enthält und über diese in ein Polymer auf der Kieselgeloberfläche eingebaut werden kann.

Bei den TADDOLen (*Abk. für* TetraArylDihydroxyDiOxoLan) handelt es sich um von Seebach in die organische Synthese eingeführte chirale Ligandensysteme, die vor allem in Form von Titankomplexen in der enantioselektiven Synthese eine Rolle spielen.[69] Ti-TADDOLate katalysieren zum einen nucleophile Additionen an Aldyhyde, Ketone, α,β-ungesättigte Carbonylverbindungen, Ester, Anhydride, Nitroolefine als auch Lewissäure-katalysierte Umsetzungen, bei denen Elektrophile durch X_2Ti-TADDOLate aktiviert werden, z.B. Sulfoxidierungen, Epoxidierungen, Bayer-Villiger-Oxidationen, Cyclopropanierungen oder [2+2]-, [2+3]-, [4+2] - Cycloadditionen.[70] Schema 77 zeigt die Ti-TADDOLat katalysierte enantioselektive Addition eines Methylatanions an Benzaldehyd.



Schema 77: *Anwendung von chiralen Ti-TADDOLaten in der nucleophilen Addition von Carbanionen an Aldehyde; a) Katalysator* ***174*** *(wurde in situ aus Et_2Zn, $Ti(OCHMe_2)_4$ und TADDOL-Ligand hergestellt), Et_2O, -15°C*

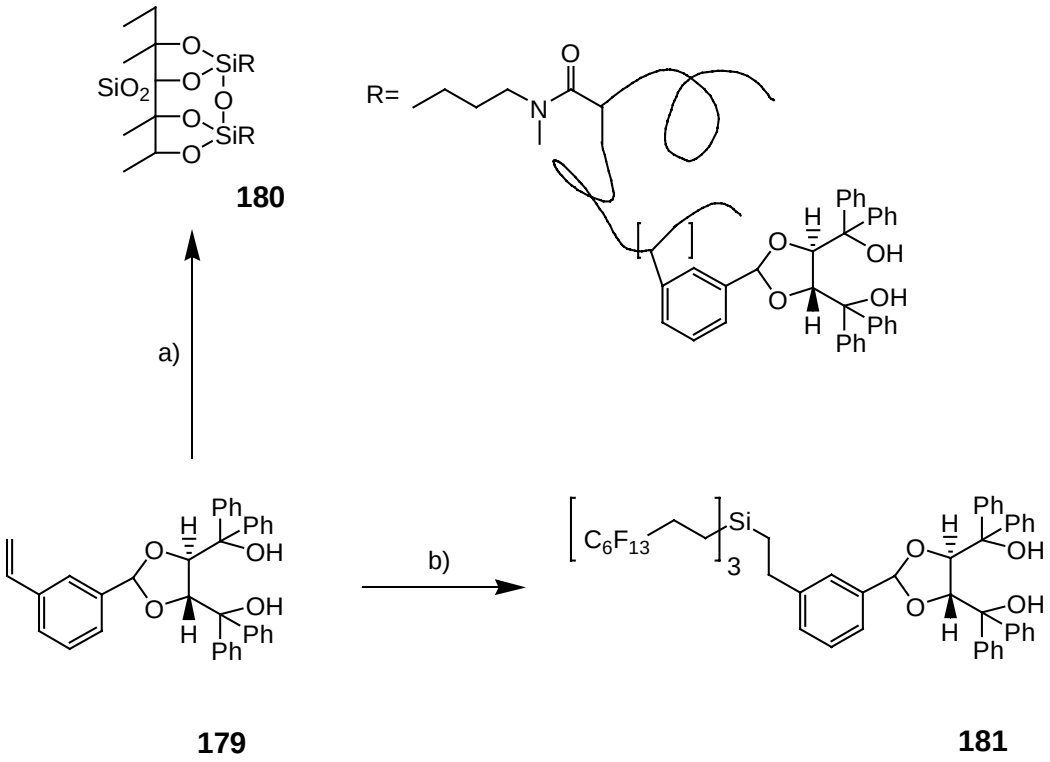
In diesem Zusammenhang wurde in Anlehnung an eine Literaturvorschrift von Seebach *et al.* der TADDOL-Ligand **179** in einer zweistufigen Synthese aus 3-Vinylbenzaldehyd **177**, L-(R,R)-Dimethyltartrat und Brombenzol in guten Ausbeuten dargestellt.[71] Die erhaltenen Ausbeuten lagen deutlich über den in der Literatur publizierten Werten von 40 % für die Ketalbildung und 60 % für die Grignard-Substitution, was eventuell auf die Verwendung von 3-Vinylbenzaldehyd im Unterschied zu 4-Vinylbenzaldehyd in der Literatur zurückzuführen ist.



177 **178** 60 % **179** 92 %

Schema 78: *Darstellung des polymerisierbaren TADDOL-Liganden **179**: a)L-(R,R)-Dimethyltartrat, $BF_3 \cdot Et_2O$, EtOAc, 0 °C → RT, 12 h b) PhMgBr (5 Äq), THF, 0°C→RT, 12h*

Der so dargestellte TADDOL-Ligand kann nun sowohl als Comonomer in der Oberflächenpolymerisation auf Kieselgel eingesetzt werden (**180**) als auch durch Hydrosilylierung mit Perfluorsilan perfluormarkiert und anschließend auf FRPSG immobilisiert werden (**181**).



180

179 **181**

Schema 79: *Anwendungsmöglichkeiten des TADDOL-Liganden **179**: a) Immobilisierung auf Kieselgel durch Oberflächenpolymerisation b) Anbringen eines Perfluorlabels durch Hydrosilyierung mit Perfluorsilan **79** zur Verwendung für die Katalyse unter FBS-Bedingungen*

4 Zusammenfassung und Ausblick

In der vorliegenden Doktorarbeit wurden verschiedene neuartige FRPSGs dargestellt, die für unterschiedliche Anwendungen zur Verfügung stehen. Sie können wie normales Kieselgel in der präparativen Säulenchromatografie verwendet werden. Dabei bieten sie vor allem bei der Aufreinigung perfluorierter Substanzen wie z.B. perfluorierter Liganden Vorteile gegenüber herkömmlichen Kieselgelen wie im Arbeitskreis an verschiedenen Beispielen gezeigt werden konnte.[72,73]

Ein weiteres wichtiges Anwendungsgebiet ist die Immobilisierung von perfluorierten Katalysatoren, Schutzgruppen und Reagenzien.[56,57] Die erhaltenen Materialien können wie kovalent an die feste Phase gebundene Katalysatoren bzw. Reagenzien benutzt werden mit dem Vorteil, dass sie jederzeit unter Verwendung geeigneter Lösungsmittel wie Diethylether abgelöst und somit mit den herkömmlichen Analyseverfahren charakterisiert werden können. Bei der Katalyse selbst können die perfluorierten Katalysatoren durch geeignete Lösungsmittel vom FRPSG abgelöst werden und katalysieren die Reaktion in homogener Lösung. Nach beendeter Reaktion werden sie durch Wechsel des Lösungsmittels wieder auf der Festphase immobilisiert und stehen weiteren Katalysezyklen zur Verfügung.

Um das Potenzial des FRPSG zur Immobilisierung von Reagenzien zu demonstrieren, wurde im Arbeitskreis bereits bekanntes Perfluorphenylphosphin auf FRPSG immobilisiert und damit erfolgreich Wittig-Reaktionen mit verschiedenen Aldehyden durchgeführt. Desweiteren konnte eine neue, effiziente Syntheseroute für dieses Perfluorphosphin etabliert werden.

Anhand von HPLC- und Säulenchromatographie-Experimenten in Kooperation mit Christophe Blay vom Arbeitskreis Engelhardt in Saarbrücken wurde die Retention fluorierter und nichtfluorierter Substanzen auf FRPSG evaluiert. Dabei zeigte sich, dass FRPSG im Unterschied zu normalen, nichtfluorierten RP-Phasen die fluorierten Moleküle deutlich stärker zurückhält als nichtfluorierte Moleküle, was auf spezifische Fluor-Fluor-Interaktionen hindeutet. Dies unterstreicht das Potenzial des FRPSG als Trägermaterial für perfluorierte Katalysatoren, Reagenzien und Scavenger. Darüberhinaus wurde Acetonitril/Wasser als günstiges Laufmittel ermittelt, was insofern einen grossen Vorteil darstellt, dass dies ein Standardlaufmittel der HPLC-Chromatografie ist und somit die üblichen Aufreinigungsprotokolle verwendet werden können.

In einer weiteren Kooperation mit Daniel Mägde vom Arbeitskreis Rühe am Institut für Mikrosystemtechnik in Freiburg konnte ein neuartiges Festphasenmaterial für die Anbindung von Katalysatoren oder zur festphasenunterstützten Synthese von Biomolekülen entwickelt werden. Bei diesem Material handelt es sich um ein Hybridmaterial, dessen Kern aus grobporigem Kieselgel besteht, welches anschließend durch Oberflächenpolymerisation mit einer kovalent angebundenen Polymerschicht modifiziert wurde. Diese Polymerschicht kann durch den Einbau von Comonomeren sowohl mit Aminogruppen als auch mit Aktivestergruppen modifiziert werden. Dabei kann durch Variation der Konzentration des funktionalisierten Comonomers die Beladung des Materials mit funktionellen Gruppen gesteuert werden. Im Vergleich zu den bisher verwendeten Materialien auf Kieselgelbasis (Controlled Pore Glass (CPG)) für die DNA-Synthese läßt sich bei dem neuen Material eine höhere Beladung erreichen. Desweiteren weist dieses Material im Vergleich zu Materialien auf Polystyrolbasis eine hohe Rigidität auf, was seinen Einsatz als Trägermaterial in Durchflusssystemen interessant erscheinen lässt.

5 Experimenteller Teil

5.1 Allgemeine Bemerkungen

Kernresonanzspektren wurden in Perfluorhexan-Isomerengemisch FC-72, DMSO-d6 und in $CDCl_3$ gemessen. Als interne Standards der ^{1}H-Spektren wurde bei der Verwendung von fluoriertem Lösungsmittel (FC-72) eine Kapillare mit C_6D_6 (δ = 7.17 ppm) und für $CDCl_3$ Tetramethylsilan (δ = 0.00 ppm) als Standard verwendet. Bei ^{13}C-Spektren wurde das $CDCl_3$-Signal (δ = 77.00 ppm) und das DMSO-d6-Signal (δ = 39.70 ppm) der jeweiligen Lösungsmittel als Standard verwendet. Die Messungen wurden auf NMR-Spektrometern AC 250 (^{1}H, 250 MHz), AM 400 (^{1}H, 400 MHz; ^{13}C, 100.6 MHz) und DRX 500 (^{1}H, 500 MHz; ^{13}C, 125.8 MHz) der Firma Bruker und auf einem V300 (^{1}H, 300 MHz) der Firma Varian durchgeführt.

Massenspektren wurden durch Elektronenstoßionisierung (EI) auf einem MS-Spektrometer MAT 8200, durch chemische Ionisierung (CI) mit Isobutan oder Ammoniak auf MAT 312 der Firma Finnigan mit den angegebenen Einstellungen gemessen. Elektrospray-Ionisation (ESI) wurde auf einem Spektrometer TSQ 7000 durchgeführt.

Elementaranalysen wurden auf dem Gerät Vario EL der Firma Elementaranalysensysteme durchgeführt.

Infrarotspektren wurden auf einem FT-IR-Spektrometer „Spectrum one“ der Firma Perkin Elmer aufgenommen.

Schmelzpunkte wurden mit der digitalen Schmelzpunktapparatur IA 9000 bestimmt und sind nicht korrigiert.

Dünnschichtchromatogramme wurden mit kieselgelbeschichteten Glasplatten (Merck 60 F_{254}) angefertigt.

Mikrowellenreaktionen wurden am Mono-Mode-Mikrowellengerät *Discover* der Firma CEM durchgeführt.

Perfluorchemikalien

FC-72 wurde von der Firma 3M bezogen und für NMR Zwecke über Aluminiumoxid (Aktivitätsstufe I) filtriert.

Tridecafluorooctyljodid und Heptadecafluorodecyljodid wurden unter den Handelsnamen *Fluowet EI 600* bzw. *Fluowet EI 800* von der Firma Clariant bezogen.

Kieselgele

Für die säulenchromatografische Auftrennung von Substanzen wurde MN Kieselgel 60 der Firma Macherey-Nagel mit einer Partikelgröße von 63-200 µm benutzt.

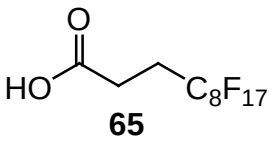
Als Ausgangssubstanz für die Herstellung perfluorierter Kieselgele für die Säulenchromatografie wurde Silice 60 A der Firma sds mit einer Partikelgröße von 35-70 µm und einer spezifischen Oberfläche von 550 m^2/g verwendet.

Für die Verwendung als Trägermaterial für perfluorierte Katalysatoren wurde grobporiges Kieselgel (100-300 µm Partikelgröße, 500 Å Porengröße, 70-90 m^2 spezifische Oberfläche) der Firma Grace Davison benutzt.

Als Ausgangsmaterial für die Darstellung perfluorierter HPLC-Kieselgele wurde Kieselgel der Firma Uetikon (5-6 µm Partikelgröße, 120 Å Porengröße, 272 m^2 spezifische Oberfläche) verwendet.

5.2 Perfluorierte Carbonsäuren und Farbstoffe

2H,2H,3H,3H-Heptadecafluoroundecansäure



65

In einem gut ausgeheizten 1 l-Dreihalskolben mit Rückflußkühler, Tropftrichter und Schliff-olive wurden unter Argon 2.56 g (105 mmol) Magnesiumpulver vorgelegt und 50 g (105 mmol) 1*H*,1*H*,2*H*,2*H*-Tridecafluoro-joddecan, gelöst in 100 ml abs. Diethylether, so zugetropft, dass der Ether immer leicht siedete. Danach wurde 3 h unter Rückfluß erhitzt und schließlich CO_2 eingeleitet, wobei der Ansatz aufschäumte. Für die CO_2-Erzeugung gab man Trockeneis in eine Saugflasche, welche mit einer mit konz.H_2SO_4 gefüllten Waschflasche mit einem Schlauch verbunden war. (Zur Regulierung der CO_2-Produktion wurde die Saugflasche in ein warmes Wasserbad getaucht). Da durch das Durchleiten von CO_2 ständig Ether verdunstete, wurde immer wieder Lösungsmittel nachgefüllt.

Nach 2 h Reaktionszeit wurde der Ansatz in einem 1 l-Becherglas mit 1M HCl gequencht (Starkes Aufschäumen !). Nachdem sich bei weiterer Zugabe von 1M HCl kein Gas mehr entwickelte, wurde mit Diethylether extrahiert (2×200 ml). Die organische Phase wurde zur Entfernung elementaren Jods mit gesättigter Na_2SO_3-Lsg. gewaschen und anschließend über $MgSO_4$ getrocknet.

Zur Abtrennung von Wurtz-Kupplungsprodukt wurde in 400 ml MeOH refluxiert. Es wurde abfiltriert und anschließend mehrere Stunden im Kühlschrank gelagert. Anschließend wurde abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und im HV getrocknet. Man erhielt 26.5 g (53 mmol; 51 % d. Th) **65** als farbloses Pulver. (Schmp. 92 °C; Lit.[72] 95 °C)

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$, TMS, HG 9065)

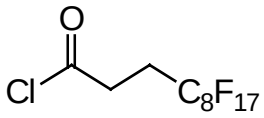
δ = 12.17 (bs, 1H, -COOH), 2.78-2.84 (m, 2H, -CH_2CO), 2.56-2.71 (m, 2H, -$CH_2C_8F_{17}$).

MS (ESI)

m/z (%): 984 (46) [2×M^+], 527 (100) [(M-H)$^+$-H_2O), 491 (38) [(M-H)$^+$).

Die spektroskopischen Daten stimmten mit denen aus Lit.[74] überein.

2H,2H,3H,3H-Heptadecafluoroundecansäurechlorid



67

In einem 100 ml Rundkolben mit Rückflußkühler und Trockenrohr wurden 10 g (21 mmol) **65** in 17.5 g (14 mmol) Oxalylchlorid suspendiert und unter Rückfluß erhitzt. Nachdem die Gasentwicklung und Schaumbildung beendet war, ließ man die rötlich-braune Lösung über Nacht stehen. Überschüssiges Oxalylchlorid wurde zunächst unter Atmosphärendruck, dann bei 100 mbar abdestilliert. Nach Kugelrohrdestillation (1. Fraktion bei 120 °C und 6×10^{-2} mbar) erhielt man in der zweiten Fraktion (140-170 °C; 4×10^{-2} mbar) 9.5 g (19 mmol; 90 % d. Th.) **67** als farblose Flüssigkeit.

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$, TMS, HG 16059-2)

δ = 3.24 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, $-CH_2CO$), 2.42-2.65 (m, 2H, $-CH_2C_8F_{17}$).

MS (CI (NH_3), 220°C, 75 eV)

m/z (%): 510 (13) [M^+], 509 (100) [$(M-H)^+$].

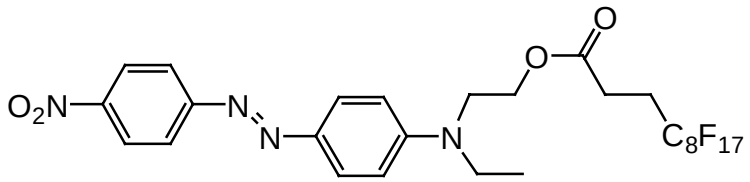
EA ($C_{11}H_4F_{17}ClO$)

Gef.: C: 25.84 H: 0.60

Ber.: C: 25.88 H: 0.79

Die spektroskopischen Daten stimmten mit denen aus Lit.[74] überein.

2H,2H,3H,3H-Heptadecafluoroundecansäure-2-(ethyl-4-(4´-nitrophenyl)-azo-phenyl)-aminoethylester



86

In einem 100 ml-Zweihalskolben mit Rückflußkühler und Trockenrohr wurden 1,6 g (5 mmol) Cellitonscharlach B in 20 ml abs. Pyridin gelöst und anschließend bei 0 °C 2.0 g (4 mmol) **67** zugespritzt. Es wurde 20 h auf 60 °C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde in Eiswasser gegossen und mit konz. HCl auf pH 5 eingestellt. Es wurde mit 3× 50 ml EE extrahiert und die organische Phase mit 50 ml gesättigter $NaHCO_3$-Lösung gewaschen. Anschließend wurde die organische Phase über $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde an Kieselgel chromatografiert (9 g, Ø 1.5 cm, 7 cm Füllhöhe, Cyclohexan/EE 2:1). Man erhielt 1.8 g (2.3 mmol; 58 % d. Th.) **86** als roten, plättchenförmigen Feststoff. (Schmp. 142 °C)

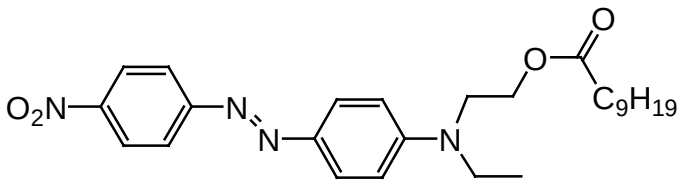
^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, TMS, HG 16078)

δ = 8.30-8.35 (m, 2H, arom.), 7.89-7.95 (m, 4H, arom.), 6.78-6.84 (m, 2H, arom.), 4.36 (t, 2H, *J* = 6.2 Hz, -OCH_2), 3.71 (t, 2H, *J* = 6.2 Hz, -NCH_2), 3.54 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, -NCH_2), 2.60-2.65 (m, 2H, -CH_2CO), 2.37-2.55 (m, 2H, -$CH_2C_8F_{17}$), 1.23 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, -CH_3).

MS (EI, 230°C, 70 eV)

m/z (%): 788 (33) [M^+], 283 (100), 133 (11).

Decancarbonsäure-2-(ethyl-4-(4´-nitrophenyl)azophenyl)-aminoethylester



87

In einem 25 ml-Rundkolben mit Septum und Ballon wurden 314 mg (1 mmol) Cellitonscharlach B in 4 ml abs. Pyridin gelöst und dann 814 µl (4 mmol) Caprinsäurechlorid unter Eiskühlung zugespritzt. Es wurde 20 h auf 60 °C erhitzt. Dann wurde auf Eiswasser gegossen und mit konz. HCl auf pH 5 eingestellt. Es wurde mit 3 × 20 ml EE extrahiert, die organische Phase mit 50 ml konz. $NaHCO_3$ gewaschen und anschließend über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand im HV getrocknet. Anschließend wurde an Kieselgel chromatografiert (Ø 5 cm, 4 cm Füllhöhe, Cyclohexan/EE 2:1). Man erhielt 189 mg (0.4 mmol; 40 % d. Th.) **87** als roten Feststoff. (Schmp. 80°C)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, TMS, HG 16106)

δ = 8.30-8.35 (m, 2H, arom.), 7.87-7.95 (m, 4H, arom.), 6.78-6.84 (m, 2H, arom.), 4.30 (t, 2H, *J* = 6.2 Hz, -OCH_2), 3.63 (t, 2H, *J* = 6.2 Hz, -NCH_2), 3.54 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, -NCH_2), 2.30 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz, -CH_2CO), 1.55-1.65 (m, 2H, -CH_2), 1.20-1.23 (m, 15H, -CH_2 + -CH_3), 0.87 (t, 3H, *J* = 6.9 Hz, -CH_3).

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$, TMS, HG 16106)

δ = 173.8; 156.9; 151.4; 147.6; 144.0; 126.3; 124.8; 122.7; 111.6; 61.2 (-OCH_2); 48.0; 45.7; 34.3; 31.9; 29.5; 29.3; 29.2; 29.0; 24.9; 22.7; 14.2; 12.4.

MS (FIA-ESI)

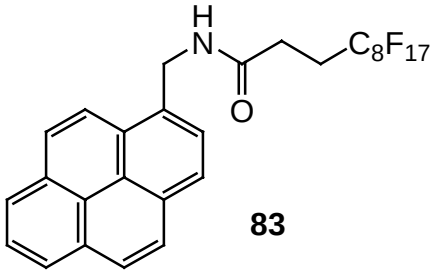
m/z (%): 469 (100) [M^+], 338 (4), 119 (23).

EA ($C_{26}H_{36}N_4O_4$)

Gef.: C: 66.27 H: 7.62 N: 11.87

Ber.: C: 66.64 H: 7.74 N: 11.96

Aminomethylpyren-2H,2H,3H,3H-heptadecafluoroundecylamid



83

In einem 100 ml-Rundkolben mit Trockenrohr wurden 984 mg (2 mmol) **65** in 40 ml Diethylether und 40 ml CH_2Cl_2 gelöst und 540 mg (2 mmol) Aminomethylpyrenhydrochlorid und 964 mg (3 mmol) TBTU zugegeben.[51] Anschließend wurden 700 µl (4.1 mmol) Diisopropylethylamin zugespritzt und 24 h bei RT gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und das Filtrat mit 1 M HCl und 2× mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Trocknen im HV erhielt man 1.11 g (1.5 mmol; 75 % d. Th.) **83** als ockerfarbenes Pulver. (Schmp. 146°C)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, TMS, HG 16027-2)

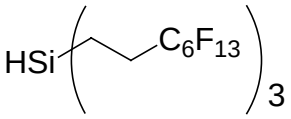
δ = 7.92-8.23 (m, 9H, arom.), 5.87 (bs, 1H, -NH), 5.15 (d, 2H, *J* = 5 Hz, benz.CH_2), 2.46-2.66 (m, 4H, -$CH_2CH_2C_8F_{17}$).

MS (EI, 230°C, 70 eV)

m/z (%): 707 (5) [M^+], 705 (96), 475 (3) [$C_8F_{17}CH_2CH_2CO^+$], 215 (100).

5.3 Perfluorierte Silanbausteine

Tris-(1H,1H,2H,2H-tridecafluoroctyl)silan



79

In einem 250 ml-Dreihalssulfierkolben wurden unter Argon zu 1.28 g (52.7 mmol) Magnesiumspänen 5 ml einer Lösung von 25.0 g (52.7 mmol) 1-Iod-1*H*,1*H*,2*H*,2*H*-perfluoroctan in 70 ml abs. Diethylether unter Rühren zugegeben. Nach beobachtetem Anspringen der Grignard-Reakion, wurde innerhalb 1 h die verbliebene Lösung so zugetropft, dass der Ether

immer leicht siedete. Nach beendeter Zugabe wurde die Suspension für 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung auf RT wurden 6.6 ml (13 mmol) einer 2M Lösung von Trichlorsilan in Diethylether innerhalb von 10 min zugetropft. Der Reaktionsansatz wurde daraufhin 70 h unter Rückfluß erhitzt.

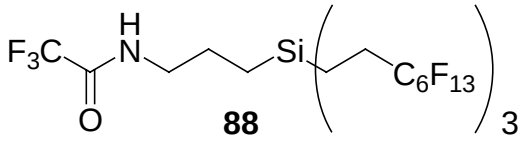
Zur Aufarbeitung wurde das erhaltene Zweiphasengemisch im Vakuum vom Ether befreit, in Dichlormethan aufgenommen und mit ges. NH_4Cl-Lösung versetzt, wobei sich der Kolbeninhalt stark erwärmte und aufschäumte. Nach Abklingen der Zersetzungsreaktion des überschüssigen Grignard-Reagenzes wurde das Zweiphasengemisch mit 5 × 20 ml FC-72 extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden im Vakuum vom Lösungsmittel befreit (Kühlung der Vorlage des Rotationsverdampfers mit flüssigem Stickstoff). Durch eine anschließende Kugelrohrdestillation (240 °C, 1.5×10^{-2} mbar) wurde das Wurtz-Kupplungsprodukt (1. Fraktion, farblose, kristalline Substanz) vom Produkt (2. Fraktion) getrennt. Man erhielt 7.2 g (6.8 mmol; 52 % d. Th.) **79** als farbloses, viskoses Öl.

^{1}H-NMR (400 MHz, FC-72, C_6D_6, HG 9132)

δ = 4.17 (s,1H, -SiH), 2.28-2.43 (m, 6H,-$CH_2C_6F_{13}$), 1.18-1.25 (m, 6H, -CH_2Si).

Das ^{1}H-NMR-Spektrum stimmte mit dem aus Lit.[22] überein.

3-(Trifluoracetamido)propyl-tris(1H,1H,2H,2H-tridecafluoroctyl)silan



88

In einem 20 ml Schlenkrohr wurden unter Argon 424 mg (0.4 mmol) Tris- (1*H*,1*H*,2*H*,2*H*-perfluoroctyl)silan **79** und 140 mg (0.9 mmol) *N*-Allyltrifluoracetamid vorgelegt und 20 µl einer 10 %igen Lösung von H_2PtCl_6 in Isopropanol zugegeben. Nach 14 h bei 80 °C wurden 10 ml FC-72 zugefügt und zweimal mit 5 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die fluorige Phase wurde im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde an FRPSG chromatografiert (4.5 g, Ø 1.6 cm, 3.5 cm Füllhöhe, Acetonitril → Acetonitril/Diethylether (20:1) → Acetonitril/ Diethylether (10:1) → Acetonitril/Diethylether (1:1) → Diethylether → FC-72). Man erhielt 125 mg (0.1 mmol; 26 % d. Th.) **88** als farbloses Öl.

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$, TMS, HG 9129)

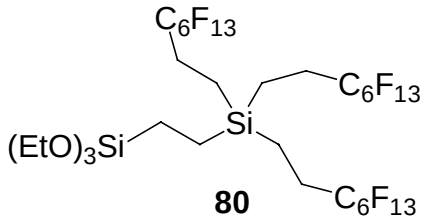
δ= 6.75 (t, 1H, *J* = 6.6 Hz, -NH), 3.55 (dt, 2H, *J* = 6.8, 6.6 Hz, -NCH_2), 2.25-2.40 (m, 6 H, -CH_2), 1.89 (tt, 2H, *J* = 6.8, 4.4 Hz, -CH_2), 1.18 (dt, 6H, *J* = 8.4, 4.4 Hz, -CH_2Si), 0.96 (dt, 2H, *J* = 8.4, 4.4 Hz, -CH_2Si).

MS (EI, 230°C, 70 eV)

m/z (%): 1223 (7) [M^+], 1204 (10), 1154 (19), 876 (100), 548 (30).

Die spektroskopischen Daten stimmten mit denen aus Lit.[75] überein.

2-(Tris(1H,1H,2H,2H-tridecafluorooctyl))silylethyl-triethoxysilan



80

In einem 100 ml Dreihalskolben mit Rückflußkühler, Blasenzähler und Schliffolive wurden unter Argon 7.12 g (6.7 mmol) Tris-(1*H*,1*H*,2*H*,2*H*-tridecafluoroctyl)-silan**,** gelöst in 30 ml abs. THF, vorgelegt und 2.1 ml (10 mmol) Triethoxyvinylsilan und 80 mg (0.8 mmol) Tris(triphenylphosphin)-rhodium-(I)-chlorid zugegeben. Es wurde 22 h unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde abrotiert und der Rückstand in 50 ml FC-72 aufgenommen und mit 5×15 ml MeOH extrahiert. Nach dem Entfernen des FC-72 im Vakuum wurde der Rückstand an FRPSG **72** chromatografiert (55 g, ∅ 4.5 cm, 7 cm Füllhöhe, 10 ml pro Fraktion), (Acetonitril/Diethylether (10:1) → Acetonitril/Diethylether (3:1) → Acetonitril /Diethylether (1:1) → Diethylether → FC-72). Man erhielt 4.23 g (3.4 mmol; 51 % d. Th.) **80** als farbloses Öl.

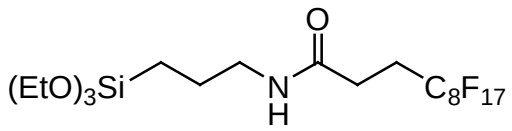
^{1}H-NMR (400 MHz, FC-72, C_6D_6, HG 24095-2)

δ = 4.05 (q, 6H, *J* = 7.0 Hz, -OCH_2), 2.27-2.45 (m, 6H, -$CH_2C_8F_{17}$), 1.42 (t, 9H, *J* = 7.0 Hz, -CH_3), 1.15-1.25 (m, 6H, -CH_2Si), 1.05 (t, 2H, *J* = 8.0 Hz, -CH_2Si), 0.81 (t, 2H, *J* = 8.0 Hz, -CH_2Si).

MS (EI, 230°C, 70 eV)

m/z (%): 1260 (15) [M^+], 910 (20), 487 (9).

3-(2H,2H,3H,3H-Heptadecafluoroundecylcarboxamido)propyl-triethoxy-silan



69

In einem 100 ml-Zweihalskolben mit Rückflußkühler und Tropftrichter wurden 2.21 g (10 mmol) Aminopropyltriethoxysilan und 1.11 g (11 mmol) Triethylamin in 50 ml abs. Diethylether gelöst und bei 0 °C 5.62 g (11 mmol) **67**, gelöst in 20 ml trockenem Diethylether zugetropft. Es bildete sich eine weiße Suspension, die 10 min rückflussiert wurde. Dann wurde durch einen Faltenfilter filtriert und das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Nach Trocknen im HV erhielt man 6.5 g (9 mmol; 85 % d. Th) **69** als hellgelbes Wachs.

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$, TMS, HG 16065)

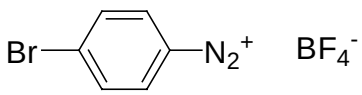
δ = 6.00 (bs, 1H, -NH), 3.83 (q, 6H, J = 6.8 Hz, -OCH_2), 3.28 (q, 2H, J = 6.4 Hz, -CH_2NH), 2.40-2.63 (m, 4H, -$CH_2CH_2C_8F_{17}$), 1.65 (tt, 2H, J = 8.0, 6.8 Hz, -CH_2), 1.23 (t, 9H, J = 7.0 Hz, -CH_3), 0.65 (t, 2H, J = 8.0 Hz, -CH_2Si).

MS (CI(NH_3), 220°C, 75 eV)

m/z (%): 696 (6) [M^+], 537 (11), 509 (100).

5.4 Perfluorphosphine und Vorstufen

4-Bromphenyldiazoniumtetrafluoroborat



130

In einem 500 ml-Dreihalskolben mit Rückflußkühler, Tropftrichter und KPG-Rührer wurden 10.6 g (75 mmol) $BF_3 \cdot Et_2O$ vorgelegt. Dann wurden bei –15 °C 8.6 g (50 mmol) 4-Brom-

anilin, gelöst in 100 ml CH_2Cl_2, zugetropft. Danach wurden innerhalb von 10 min bei –15 °C 6.18 g (60 mmol) *tert*.-Butylnitrit, gelöst in 100 ml CH_2Cl_2, zu der gebildeten Suspension zugetropft. Es wurde 20 min bei 0 - -5 °C gerührt, dann wurde abfiltriert und mit Diethylether gewaschen. Nach Trocknen im HV erhielt man 13.1 g (49 mmol; 97 % d. Th.) **130** als farbloses Pulver. (Schmp. 132 °C (Zers.))

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, TMS, HG 24118)

δ = 8.57 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, arom.), 8.49 (d, 2H, *J* = 9.0 Hz, arom.).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$,TMS, HG 24118)

δ = 136.5; 134.5; 133.9; 115.0.

MS (CI (NH_3), 200°C, 250 eV)

m/z (%): 273 (3) [$(M+H)^+$], 236 (3), 176/174 (99/100).

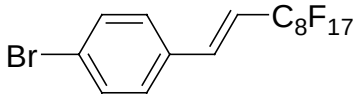
EA ($C_6H_4BBrF_4N_2$)

Gef.: C: 26.46 H: 1.22 N: 9.75

Ber.: C: 26.61 H: 1.49 N: 10.34

Die spektroskopischen Daten stimmten mit denen aus Lit.[63] überein.

1-(4-Bromphenyl)-1H,2H-perfluorodecen



129

In einem 1 l-Dreihalskolben mit Tropftrichter, Rückflußkühler und Schliffolive wurden unter Argonatmosphäre 8.65 g (32 mmol) **130** und 86 mg (0.36 mmol) Pd(II)-acetat in 50 ml entgastem, wasserfreien MeOH suspendiert. Dann wurden 8.6 ml (32 mmol) 1*H*,1*H*,2*H*-Perfluordecen zugetropft. Nach kurzer Zeit setzte Gasentwicklung ein. Die anfänglich gelbe Suspension färbte sich dunkel. Es wurde auf 40 °C erwärmt. Nach 2h wurde das Lösungsmittel abrotiert und der Rückstand im HV getrocknet. Anschließend wurde der Rückstand in

150 ml Cyclohexan/Et_2O (99:1) gelöst, über Kieselgel filtriert und das Filtrat vom Lösungsmittel befreit. Nach Trocknen im HV erhielt man 16.45 g **129** (27 mmol; 85 % d. Th.) als farblose Kristalle. (Schmp. 44 °C; Lit.[62] 45 °C)

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, TMS, HG 24149)

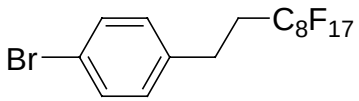
δ = 7.52 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, arom.), 7.33 (d, 2H, *J* =8.4 Hz, arom.), 7.10 (dt, 1H, *J* = 16.0 Hz, 2.0 Hz, vinyl.), 6.18 (m, 1H, vinyl.).

MS (EI, 230°C, 70 eV)

m/z (%): 600/602 (6/6) [M^+], 231/233 (34/31), 152 (66).

Die spektroskopischen Daten stimmten mit denen aus Lit.[62] überein.

1-(4-Bromphenyl)-1H,1H,2H,2H-perfluorodecan



127

Im Technikum wurden von Herrn Lenhard in einem 500 ml-Schüttelautoklaven 25.54 g (43 mmol) **129** in 180 ml wasserfreiem CH_2Cl_2 gelöst und 1.82 g Rh/C (5 mol%) zugegeben. Anschließend wurde H_2 mit 50 bar aufgepresst und 40 h bei RT geschüttelt. Im Anschluß daran wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand im HV getrocknet und in 200 ml Cyclohexan/Et_2O (99:1) gelöst und über Kieselgel filtriert. Danach wurde mit 300 ml Cyclohexan/Et_2O (99:1) nachgewaschen und das gesammelte Filtrat im Vakuum zur Trockene eingeengt. Nach Trocknen im HV erhielt man 25.5 g **127** (42 mmol; 98 % d. Th.) als farblose Kristalle. (Schmp. 56 °C; Lit.[62] 54 °C)

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, TMS, HG 24118)

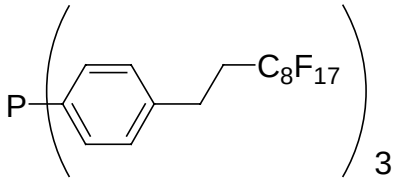
δ = 7.44 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, arom.), 7.07 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, arom.), 2.82-2.90 (m, 2H, benz. CH_2), 2.20-2.44 (m, 2H, -$CH_2C_8F_{17}$).

MS (EI, 230°C, 70 eV)

m/z (%): 602/604 (30/29) [M^+], 523 (10) [M^+-Br], 169/171 (99/100) [$BrC_6H_4CH_2^+$].

Die spektroskopischen Daten stimmten mit denen aus Lit.[62] überein.

Tris-(4-(1H,1H,2H,2H-heptadecafluorodecyl)phenyl)phosphin



124

In einem 250 ml-Zweihalskolben wurden 6.06 g (10 mmol) **127** in 50 ml wasserfreiem Et_2O und 50 ml wasserfreiem THF unter Argon gelöst und bei –35 °C bis -30 °C 4.0 ml 2.5 M Lösung von *n*-BuLi in *n*-Hexan während 10 min zugespritzt. Die Lösung färbte sich zunächst schwach gelb, dann grüngelb. Es wurde 5 min gerührt, anschließend wurden 290 µl (3.3 mmol) PCl_3, gelöst in 2.9 ml THF, langsam zugespritzt. Die Farbe wechselte nach dunkelrot und gegen Ende der Zugabe wieder nach hellgelb. Es bildete sich ein Niederschlag, der beim Aufwärmen der Lösung auf RT wieder verschwand. Es wurde 3 h bei RT gerührt, dann in einer Schlenkfritte unter Argon über Kieselgel filtriert und das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde aus 100 ml Et_2O/ MeOH (1:1) umkristallisiert. Man erhielt 3.61 g (23 mmol; 67 % d. Th.) **124** als leicht gelbes Pulver. (Schmp. 93 °C; Lit.[62] 98 °C)

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, TMS, HG 24158)

δ = 7.15-7.29 (m, 12H, arom.), 2.87-2.96 (m, 6H, benz.), 2.26-2.48 (m, 6H, $-CH_2C_8F_{17}$).

MS (EI, 230°C, 70 eV)

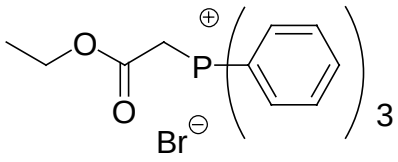
m/z (%): 1599 (100) [M^+-1], 1076 (16) [M+-1-$C_6H_4CH_2CH_2C_8F_{17}$], 152 (66), 612 (14), 592 (12).

^{31}P-NMR (121 MHz)

δ = -7.1.

Die spektroskopischen Daten stimmten mit denen aus Lit.[62] überein.

(Ethoxycarbonylmethyl)triphenylphosphoniumbromid



136

In einem Schlenkrohr wurden 262 mg (1 mmol) Triphenylphosphin in 20 ml wasserfreiem THF gelöst. Dann wurden 110 µl (167 mg; 1 mmol) Bromessigsäureethylester zugegeben und für 20 h auf 60 °C erwärmt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, mit wenig THF gewaschen und im HV getrocknet. Man erhielt 382 mg (0.9 mmol; 89 % d. Th.) **136** als farblose Kristalle. (Schmp. 149 °C; Lit.[74] 153 °C)

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6, HG 24173-1)

δ = 7.73-7.93 (m, 15 H, arom.), 5.32 (d, 2H, *J* = 14.3 Hz, -CH_2P), 4.03 (q, 2H, *J* =7.0 Hz, -CH_2O), 0.97 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, -CH_3).

^{13}C-NMR (125 MHz, DMSO-d6, HG 24173-1)

δ = 164.5; 135.0; 133.2; 129.9; 118.1; 62.2; 29.6; 13.4.

^{31}P-NMR (121 MHz)

δ = 21.5.

MS (EI, 198°C, 70 eV)

m/z (%): 349 (32) [M^+-Br], 303 (19) [M^+-Br-CH_3CH_2OH], 279 (100), 263 (41).

EA ($C_{22}H_{22}BrO_2P$*0.25 H_2O)

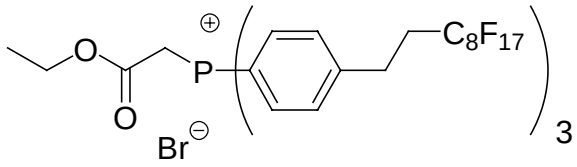
Gef.: C: 60.90 H: 5.09

Ber.: C: 60.91 H: 5.23

Die spektroskopischen Daten stimmten mit denen aus Lit.[76] überein.

5.5 Mikrowellenreaktion

(Ethoxycarbonylmethyl)-tris(4-(1H,1H,2H,2H- heptadecafluorodecyl)phenyl)-phosphoniumbromid



137

In einem dickwandigen Mikrowellenreaktionsgefäß (Ø 1.5 cm, Höhe 9 cm) wurden 50 mg (0.03 mmol) Perfluorphosphin **124** und 40 µl (60 mg; 0.36 mmol) Bromessigsäureethylester in 3 ml Lösungsmittel (1. BTF (3 ml); 2. BTF (2ml) + MeOH (1 ml); 3. BTF (1ml) + MeOH (2 ml)) suspendiert und ein Magetrührfisch zugegeben. Das Gefäß wurde mit einer Bördelkappe mit Septum fest verschlossen, der Drucksensor aufgesetzt und 5 min auf die Zieltemperatur (60 °C, 70 °C, 75 °C, 80 °C, 100 °C) im Mikrowellengerät erhitzt. Nach beendeter Reaktion wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand im HV getrocknet.

Variante für FRPSG-immobilisiertes Perfluorphosphin:

In 5 ml Diethylether wurden 50 mg (0.03 mmol) Perfluorphosphin **124** gelöst, 1 g FRPSG **72** zugegeben und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das so erhaltene farblose Pulver wurde zusammen mit 40 µl (60 mg; 0.36 mmol) Bromessigsäureethylester in 6 ml Lösungsgmittel (1. BTF (6 ml); 2. BTF (4 ml) + MeOH (2 ml)) suspendiert und ein Magnetrührfisch zugegeben. Nach Verschluß des Reaktionsgefäßes mit einer Bördelkappe wurde 5 min auf die Zieltemperatur erhitzt (1. 60 °C; 2. 70 °C). Nach beendeter Reaktion wurde abfiltriert, das FRPSG mit 2 × 20 ml Diethylether gewaschen und das Filtrat im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und im HV getrocknet.

Bestimmung des Umsatzes:

Es wurde das Integral des Methylendupletts bei δ = 5.55 ppm mit dem Faktor 3 multipliziert und durch das Integral der CH_2-Gruppe bei δ = 2.32-2.54 ppm dividiert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 12 auf S. 57 dargestellt.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, TMS, HG 310112)

δ = 7.83-7.95 (m, 6 H, arom.), 7.50-7.58 (m, 6 H, arom.), 5.55 (d, 2H, *J* = 13.5 Hz, $-CH_2P$), 4.05 (q, 2H, *J* = 7.0 Hz, $-CH_2O$), 3.00-3.10 (m, 6 H, benz.), 2.32-2.54 (m, 6 H, $-CH_2C_8F_{17}$), 1.10 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, $-CH_3$).

5.6 Wittigreaktionen mit Perfluorphosphin

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Darstellung substituierter Zimtsäuren mit FRPSG-immobilisiertem Perfluorphosphin (AA1)

Immobilisierung:

600 mg (0.4 mmol) Perfluorphosphin **124** wurden in 40 ml abs. Diethylether gelöst und 4 g FRPSG **72** zugegeben. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand im HV getrocknet.

Bildung des immobilisierten perfluorierten Phosphoniumsalzes:

600 mg (0.4 mmol) Perfluorphosphin **124** immobilisiert auf 4 g FRPSG **72** wurden in einem 50 ml Duran-Schraubdeckelglas in 10 ml BTF und 5 ml MeOH suspendiert und 0.4 ml (3.8 mmol) Bromessigsäureethylester zugespritzt. Dann wurde 5 min in der Mikrowelle bei 50 Watt Einstrahlleistung auf 70 °C Zieltemperatur erhitzt. (Achtung !! Obwohl die Mikrowellenleistung auf 0 Watt zurückgefahren wurde, fand dennoch ein weiterer Temperaturanstieg auf 90 °C statt. Man mußte daher die Zieltemperatur niedriger wählen.)

Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mehrere Stunden im HV getrocknet.

Wittigreaktion:

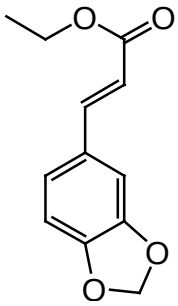
Das auf FRPSG immobilisierte Phosphoniumsalz wurde in einem 100 ml-Schlenkkolben in 15 ml BTF suspendiert und unter Argon 45 mg (0.5 mmol) Triethylamin zugespritzt. Es wurde 1 h bei 80°C geschüttelt, dann 0.3 mmol des entsprechenden Benzaldehyds zugespritzt und über Nacht bei 80°C geschüttelt.

Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand im HV getrocknet. Das erhaltene gelblich gefärbte Kieselgel wurde in eine Plastikkartusche gefüllt und mit 50 ml CH_3CN/H_2O (10:1) eluiert. Die erhaltene Fraktion wurde im Vakuum eingeengt

und der Rückstand in 20 ml EE gelöst und dreimal mit 10 ml H_2O extrahiert. Die organische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand im HV getrocknet. Man erhielt die Zimtsäurederivate **141a-g** und 3-Benzylacrylsäureethylester **141h** als gelbe Öle.

Wiedergewinnung des Perfluorphosphinoxids:
Das FRPSG wurde mit 200 ml Diethylether gewaschen und das Eluat im Vakuum zur Trokkene eingedampft. Man erhielt 500 mg (83 % der eingesetzen Menge) Perfluorphosphinoxid als leicht gelblich gefärbtes Pulver. Anschließend steht das Perfluorphosphinoxid einem Recycling nach Lit.[65] zur Verfügung.

3-(3,4-Methylendioxyphenyl)-acrylsäureethylester



141a

Gemäß AA 1 wurden aus 42 mg (0.28 mmol) Piperonal 35 mg (0.16 mmol; 57 % d. Th.) **141a** als gelbes Öl erhalten.

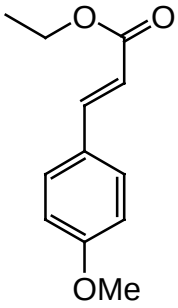
^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, TMS, HG 310662)
δ = 7.59 (d, 1H, *J* = 15.8 Hz, vinyl.), 6.97-7.05 (m, 2H, arom.), 6.75-6.86 (m, 1H, arom.), 6.26 (d, 1H, *J* = 15.8 Hz, vinyl.), 6.00 (s, 2H, -OCH_2O), 4.25 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, -OCH_2), 1.33 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, -CH_3).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$, TMS, HG 310662)
δ = 167.1, 149.5, 144.2, 128.9, 125.7, 124.3, 116.2, 108.5, 106.9, 101.5, 60.3, 14.3.

MS (EI, 230°C, 70 eV)
m/z (%): 220 (27) [M^+], 175 (20), 149 (100) , 121 (38).

Die spektroskopischen Daten stimmten mit denen aus Lit.[77] überein.

3-(4-Methoxyphenyl)-acrylsäureethylester



141b

Gemäß AA 1 wurden aus 38 mg (0.28 mmol) 4-(Methoxy)benzaldehyd 24 mg (0.12 mmol; 43 % d. Th.) **141b** als gelbes Öl erhalten.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, TMS, HG 310663)

δ = 7.65 (d, 1H, *J* = 15.8 Hz, vinyl.), 7.47 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, arom.), 6.90 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, arom.), 6.31 (d, 1H, *J* = 15.8 Hz, vinyl.), 4.25 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, $-OCH_2$), 3.84 (s, 3H, $-OCH_3$), 1.32 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, $-CH_3$).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$, TMS, HG 310663)

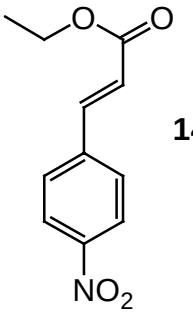
δ = 167.3, 161.3, 144.1, 129.6, 127.2, 115.7, 113.3, 60.2, 55.3, 14.2.

MS (EI, 230°C, 70 eV)

m/z (%): 206 (63) [M^+], 161 (100), 134 (53).

Die spektroskopischen Daten stimmten mit denen aus Lit.[78] überein.

3-(4-Nitrophenyl)-acrylsäureethylester



141c

Gemäß AA 1 wurden aus 42 mg (0.28 mmol) 4-Nitrobenzaldehyd 10 mg (0.05 mmol; 18 % d. Th.) **141c** als gelbes Öl erhalten.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, TMS, HG 310602)

δ = 8.23-8.28 (m, 2H, arom.), 7.64-7.75 (m, 3H, arom. + vinyl.), 6.55 (d, 1H, *J* = 16.1 Hz, vinyl.), 4.30 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, -OCH_2), 1.36 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, -CH_3).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$, TMS, HG 310602)

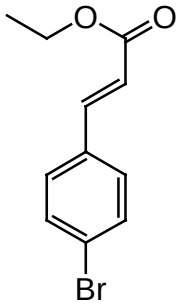
δ = 166.0, 148.6, 141.6, 128.6, 124.2, 123.4, 122.7, 60.7, 14.3.

MS (EI, 230°C, 70 eV)

m/z (%): 221 (28) [M^+], 193 (48), 176 (100) , 130 (57) , 102 (51).

Die spektroskopischen Daten stimmten mit denen aus Lit.[79] überein.

3-(4-Bromphenyl)-acrylsäureethylester



141d

Gemäß AA 1 wurden aus 51 mg (0.28 mmol) 4-Brombenzaldehyd 28 mg (0.11 mmol ; 39 % d. Th.) **141d** als gelbes Öl erhalten.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, TMS, HG 310603)

δ = 7.59 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, vinyl.), 7.49-7.55 (m, 2H, arom.), 7.35-7.41 (m, 2H, arom.), 6.42 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, vinyl.), 4.26 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, -OCH_2), 1.35 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, -CH_3).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$, TMS, HG 310603)

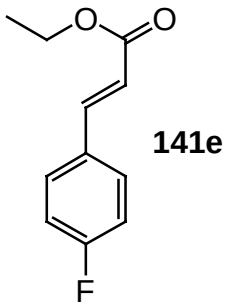
δ = 166.7, 143.2, 133.5, 132.2, 129.4, 124.5, 119.1, 60.6, 14.3.

MS (EI, 230°C, 70 eV)

m/z (%): 256/254 (45/46) [M^+], 211/209 (83/84), 183/181 (23/22).

Die spektroskopischen Daten stimmten mit denen aus Lit.[80] überein.

3-(4-Fluorphenyl)-acrylsäureethylester



141e

Gemäß AA 1 wurden aus 34 mg (0.28 mmol) 4-Fluorbenzaldehyd 30 mg (0.15 mmol; 55 % d. Th.) **141e** als gelbes Öl erhalten.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, TMS, HG 310724)

δ = 7.66 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, vinyl.), 7.47-7.55 (m, 2H, arom.), 7.02-7.11 (m, 2H, arom.), 6.36 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, vinyl.), 4.26 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, $-OCH_2$), 1.34 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, $-CH_3$).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$, TMS, HG 310724)

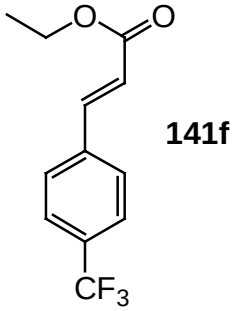
δ = 166.8, 162.2, 143.5, 129.9, 118.0, 116.2, 115.8, 55.3, 14.2.

MS (EI, 230°C, 70 eV)

m/z (%): 194 (15) [M^+], 180 (27), 149 (100), 121 (50), 101 (45).

Die spektroskopischen Daten stimmten mit denen aus Lit.[80] überein.

3-(4-(Trifluormethyl)phenyl)-acrylsäureethylester



141f

Gemäß AA 1 wurden aus 48 mg (0.28 mmol) 4-(Trifluormethyl)benzaldehyd 38 mg (0.16 mmol; 57 % d. Th.) **141f** als gelbes Öl erhalten.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, TMS, HG 310723)

δ = 7.70 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, vinyl.), 7.60-7.65 (m, 4H, arom.), 6.51 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, vinyl.), 4.28 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, $-OCH_2$), 1.35 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, $-CH_3$).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$, TMS, HG 310723)

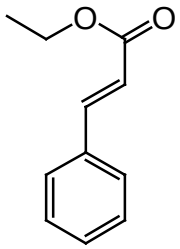
δ = 166.9, 143.0, 138.0, 133.7, 129.8, 127.1, 122.2, 121.0, 60.8, 14.3.

MS (EI, 230°C, 70 eV)

m/z (%): 244 (17) [M^+], 199 (100), 171 (42) , 151 (45).

Die spektroskopischen Daten stimmten mit denen aus Lit.[80] überein.

3-Phenyl-acrylsäureethylester



141g

Gemäß AA 1 wurden aus 30 mg (0.28 mmol) Benzaldehyd 40 mg (23 mmol; 82 % d. Th.) **141g** als gelbes Öl erhalten.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, TMS, HG 310382)

δ = 7.69 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, vinyl.), 7.35-7.55 (m, 5H, arom.), 6.44 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, vinyl.), 4.26 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, $-OCH_2$), 1.27 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, $-CH_3$).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$, TMS, HG 31082)

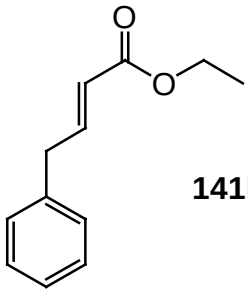
δ = 167.1,144.6, 134.6, 130.3, 129.0, 128.1, 118.4, 60.5, 14.4.

MS (EI, 230°C, 70 eV)

m/z (%): 176 (39) [M^+], 131 (100), 103 (45).

Die spektroskopischen Daten stimmten mit denen aus Lit.[80] überein.

3-Benzyl-acrylsäureethylester



141h

Gemäß AA 1 wurden aus 34 mg (0.28 mmol) Phenylacetaldehyd 19 mg (0.10 mmol; 36 % d. Th.) **141h** als gelbes Öl erhalten.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, TMS, HG 310764)

δ = 7.04-7.35 (m, 6H, arom. + vinyl.), 5.77-5.86 (m, 1H, vinyl.), 4.18 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz, -OCH_2), 3.52 (d, 2H, J = 6.9 Hz, benz. H), 1.27 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, -CH_3).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$, TMS, HG 310764)

δ = 166.9, 147.5, 137.7, 128.8, 128.7, 126.7, 122.4, 60.2, 14.2 .

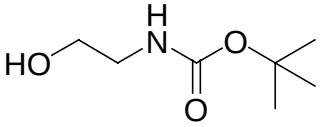
MS (EI, 230°C, 70 eV)

m/z (%): 190 (19) [M^+], 176 (35), 144 (37) , 117 (100).

Die spektroskopischen Daten stimmten mit denen aus Lit.[78] überein.

5.7 Bausteine für die Oberflächenpolymerisation

N-tert.Butyloxycarbonyl-2-aminoethanol



150

5 g (23 mmol) Di-*tert*.butyldicarbonat wurden in 20 ml THF gelöst und bei 0 °C 1.39 ml (23 mmol) Ethanolamin zugegegeben. Die Lösung trübte sich ein, wurde jedoch nach einiger

Zeit wieder klar. Am Boden sammelte sich eine klebrige Masse. Nach 12 h Reaktionszeit wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und danach der Rückstand im HV getrocknet. Man erhielt 3.67 g (23 mmol; 99 % d. Th.) **150** als farbloses, hochviskoses Öl.

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$, TMS, HG 9041)

δ = 5.01 (bs, 1H, -NH), 3.70 (dt, 2H, *J* = 5.0, 4.8 Hz, -CH_2), 3.28 (dt, 2H, *J* = 5.0, 4.8 Hz, -CH_2), 2.64 (bs, 1H, -OH), 1.45 (s, 9H, -$(CH_3)_3$).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$, TMS, HG 9041)

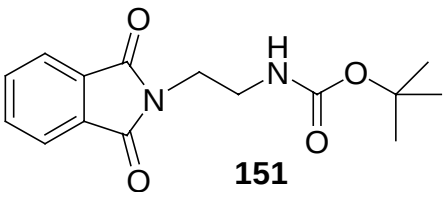
δ = 156.9; 79.7; 62.7; 43.2; 28.4.

MS (CI (Iso), 198°C, 200 eV)

m/z (%): 162 (12) [$(M+H)^+$], 106 (100) [$HOCH_2CH_2NHCO_2H^+$].

Die spektroskopischen Daten stimmten mit denen aus Lit.[81] überein.

N-tert.-Butyloxycarbony-N´-phtalimidodiaminoethan



151

2.5 g (17 mmol) Phtalimid und 5.68 g (20 mmol) Triphenylphosphin wurden unter Argon in 75 ml abs. THF gelöst und 3.34 g (20 mmol) **150**, gelöst in 5 ml abs. THF, zugespritzt. Anschließend wurden bei RT 3.43 ml (20 mmol) DEAD unter Kühlung zugetropft. Nach 12 h wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene gelbe Öl wurde an Kieselgel chromatografiert (Ø 9 cm, 4 cm Füllhöhe, Cyclohexan/EE 2:1). Man erhielt 4.77 g (16 mmol; 97 % d. Th.) **151** als farblose kristalline Substanz. (Schmp. 136 °C; Lit.[82] 136-138 °C)

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$, TMS, HG 9056)

δ = 7.83-7.88 (m, 2H, arom.), 7.69-7.75 (m, 2H, arom.), 4.83 (bs, 1H, -NH), 3.84 (t, 2H, *J* = 5.6 Hz, -CH_2N), 3.43 (dt, 2H, *J* = 5.6, 5.4 Hz, -CH_2NH), 1.34 (s, 9H, -$(CH_3)_3$).

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$, TMS, HG 9056)

δ = 168.5; 155.9; 134.0; 132.1; 123.3; 79.5; 39.6; 38.1; 28.2.

MS (CI (NH_3), 200°C, 40 eV)

m/z (%): 308 (10) [M^++H_2O], 291 (15) [$(M+H)^+$], 252 (100), 235 (54), 191 (49) [$C_6H_4(CO)_2N(CH_2)_4NH_3^+$].

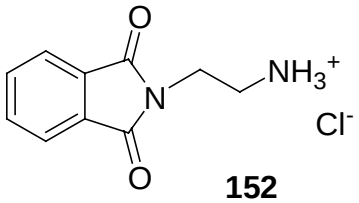
EA ($C_{15}H_{18}N_2O_4$)

Gef.: C: 62.03 H: 6.03 N: 9.55

Ber.: C: 62.06 H: 6.25 N: 9.65

Die spektroskopischen Daten stimmten mit denen aus Lit.[82] überein.

N-Phtalimido-diaminoethanhydrochlorid



152

4.77 g (17 mmol) **151** wurden in 50 ml THF gelöst. Dann wurden 50 ml halbkonzentrierte HCl zugegeben. Nach einiger Zeit fiel ein voluminöser, weißer Niederschlag aus. Nach 12 h Reaktionszeit wurde der Niederschlag abgesaugt und intensiv mit Diethylether gewaschen. Das Filtrat wurde zur Kristallisation ins Eisfach gestellt und der entstandene Niederschlag nach 24 h abgesaugt und ebenfalls intensiv mit Diethylether gewaschen. Der farblose Filterrückstand wurde intensiv im HV getrocknet. Man erhielt 3.19 g (14 mmol; 86 % d. Th.) **152** als farbloses, kristallines Pulver. (Schmp. 268 °C Zers.; Lit.[82] 264 °C)

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d6, HG 9061-2)

δ = 8.00 (bs, 3H, -NH_3^+), 7.65-7.75 (m, 4H, arom.), 3.68 (t, 2H, *J* = 5.9 Hz, -CH_2) 2.91 (t, 2H, *J* = 5.9 Hz, -CH_2).

^{13}C-NMR (125 MHz, DMSO-d6, HG 9061-2)

δ = 167.9; 134.2; 131.9; 122.9; 37.2; 35.2.

MS (CI (NH_3), 200°C, 40 eV)

m/z (%): 191 (100) [$(M+H)^+$].

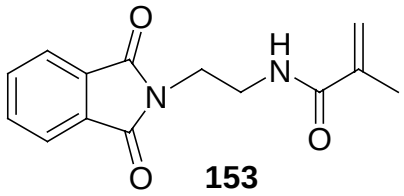
EA ($C_{10}H_{11}ClN_2O_2$)

Gef.: C: 52.79 H: 5.13 N: 12.28

Ber.: C: 53.00 H: 4.90 N: 12.40

Die spektroskopischen Daten stimmten mit denen aus Lit.[82] überein.

N-Phtalimido-diaminoethan-N´-methacrylamid



153

2.38 g (11 mmol) **152** wurden in 200 ml CH_2Cl_2 suspendiert und 3.2 ml (23 mmol) Triethylamin zugegeben woraufhin eine klare Lösung entstand. Anschließend gab man bei 0 °C 1.12 ml (12 mmol) Methacrylsäurechlorid und eine 20 mg (0.16 mmol) DMAP hinzu. Es wurde 12 h bei RT gerührt und dann das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit Wasser gewaschen und 48 h im Exsikkator über P_4O_{10} getrocknet. Man erhielt 2.37 g (9 mmol; 87 % d. Th.) **153** als farbloses Pulver. (Schmp. 153 °C)

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$, TMS, HG 9068)

δ = 7.70-7.88 (m, 4H, arom.), 6.48 (bs, 1H, -NH), 5.70 (dq, 1H, *J* = 1.2, 0.9 Hz, vinyl.), 5.32 (dq, 1H, *J* = 1.5, 0.9 Hz, vinyl.), 3.91-3.96 (m, 2H, -CH_2), 3.57-3.65 (m, 2H, -CH_2), 1.94 (dd, 3H, *J* = 1.5 Hz, 1.2 Hz, -CH_3).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$, TMS; HG 9068)

δ = 167.9; 168.6; 139.6; 134.2; 131.9; 123.5; 119.9; 39.8; 37.4; 18.5.

MS (CI (NH_3), 200°C, 40 eV)

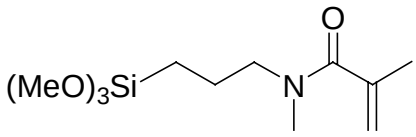
m/z (%): 276 (12) [M^++H_2O], 259 (100) [$(M+H)^+$], 191 (5) [$C_6H_4(CO)_2N(CH_2)_4NH_3^+$].

EA ($C_{14}H_{14}N_2O_3$*0.3 H_2O)

Gef.: C: 63.73 H: 5.55 N: 10.73

Ber.: C: 63.63 H: 5.59 N: 10.60

N-Methyl-methacrylsäure-3-(trimethoxysilyl)propylamid



147

19.8 ml (0.1 mol) N-Methylaminopropyltrimethoxysilan wurden in 100 ml abs. CH_2Cl_2 gelöst und 20.4 ml (0.12 mmol) Triethylamin und 20 mg (0.16 mmol) DMAP zugegeben. Dann wurde unter Eiskühlung 10.3 ml (0.11 mol) Methacrylsäurechlorid zugetropft, wobei sich ein weißer Niederschlag bildete. Die Suspension wurde 8 h bei RT gerührt und dann das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in 200 ml Diethylether gelöst und zweimal mit 50 ml H_2O extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand im HV getrocknet. Man erhielt 17.84 g (0.07 mmol; 68 % d. Th.) **147** als bräunliches Öl.

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$, TMS, HG 24126-2)

δ = 5.15 (bs, 1H, vinyl.), 5.00-5.03 (m, 1H, vinyl.), 3.55-3.60 (m, 9H, -OCH_3), 3.27-3.45 (m, 2H, -CH_2N), 2.90-3.03 (m, 3H, -NCH_3), 1.96 (s, 3H, -CH_3), 1.53-1.75 (m, 2H, -CH_2), 0.50-0.68 (m, 2H, -CH_2Si).

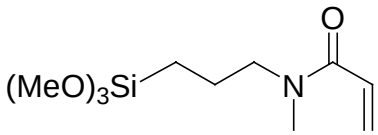
^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$, TMS, HG 24126-2)

δ = 168.8; 141.3; 115.0; 53.2; 50.6; 36.5; 21.8; 20.7; 6.3.

MS (EI, 200°C, 70 eV)

m/z (%): 261 (22) [M^+], 229 (37) [M^+-MeOH)], 160 (37),121 (77) [$(MeO)_3Si^+$], 112 (100).

N-Methyl-acrylsäure-3-(trimethoxysilyl)propylamid



149

10.2 g (54 mmol) *N*-Methylaminopropyltrimethoxysilan wurden in 60 ml abs. CH_2Cl_2 gelöst und 11.2 ml (64 mmol) Triethylamin und 20 mg (0.16 mmol) DMAP zugegeben. Dann wurden unter Eiskühlung 4.6 ml (56 mmol) Acrylsäurechlorid zugetropft, wobei sich ein weißer Niederschlag bildete. Die Suspension wurde 8 h bei RT gerührt und dann das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in 200 ml Diethylether gelöst und zweimal mit 50 ml H_2O extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden über $MgSO_4$ getrocknet. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand im HV getrocknet. Man erhielt 8.5 g (34 mmol; 66 % d. Th.) **149** als bräunliches Öl.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, TMS, HG 24168)

δ = 6.48-6.62 (m, 1H, vinyl.), 6.22-6.34 (m, 1H, vinyl.), 5.60-5.66 (m, 1H, vinyl.), 3.53 (s, 9H, -OMe), 3.26-3.42 (m, 2H, $-CH_2N$), 2.93-3.03 (m, 3H, $-CH_3$), 1.57-1.72 (m, 2H, $-CH_2$), 0.51-0.62 (m, 2H, $-CH_2Si$).

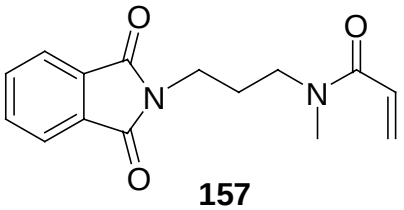
^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$, TMS, HG 24168)

δ = 166.0; 128.1; 127.8; 52.3; 50.6; 35.5; 22.6; 6.4.

MS (CI (Iso), 198°C, 130 eV)

m/z (%): 248 (100) $[(M+H)^+]$, 216 (23) $[(M+H)^+-CH_3OH]$.

N-Phtalimido-N´-methyl-diaminopropylacrylamid



157

In einem 500 ml-Erlenmeyerkolben wurden 19.6 g (50 mmol) *N*-Phtalimido-*N´*methyl-diaminopropyl-*p*-toluolsulfonat **156** und 8.82 g (105 mmol) Natriumhydrogencarbonat in 100 ml CH_2Cl_2 und 100 ml H_2O gelöst. Dann wurden bei 0 °C 5 ml (60 mmol) Acryloylchlorid, gelöst in 20 ml CH_2Cl_2, zugetropft. Es wurde 20 h bei RT gerührt, dann 100 ml CH_2Cl_2 zugegeben. Anschließend wurde dreimal mit 100 ml H_2O, einmal mit 100 ml gesättigter $NaHCO_3$-Lösung, einmal mit 0.5 M HCl und einmal mit gesättigter NaCl-Lösung extrahiert Die organische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt (max. 30 °C Wasserbadtemperatur). Man erhielt 12.56 g (46 mmol; 92 % d. Th.) **157** als farbloses, hochviskoses Öl, welches sich nach 24 stündigem Trocknen im HV in eine feste Substanz umwandelte. (Schmp. 64 °C; Lit.[83] 67-69 °C)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, TMS, HG 24141)

δ = 7.85 (bs, 2H, arom.), 7.72 (bs, 2H, arom.), 6.50-6.64 (m, 1H, vinyl.), 6.25-6.34 (m, 1H, vinyl.), 5.63-5.70 (m, 1H, vinyl.), 3.72 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz, -CH_2N), 3.43-3.56 (m, 2H, -CH_2N), 3.00-3.10 (m, 3H, -CH_3), 1.94-2.03 (m, 2H, -CH_2).

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$, TMS, HG 24141)

δ = 168.2; 166.4; 134.2; 132.0; 123.4; 127.9; 127.8; 47.7; 35.8; 35.4; 26.4.

MS (EI, 200°C, 70 eV)

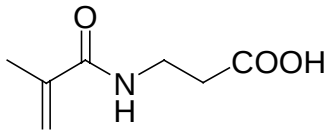
m/z (%): 272 (31) [M^+], 217 (100) [M^+-CH_2CHCO], 188 (14) [$C_6H_4(CO)_2N(CH_2)_4N^+$], 160 (45), 98 (51).

EA ($C_{15}H_{16}N_2O_3$)

Gef.:	C: 65.68	H: 6.43	N: 10.23
Ber.:	C: 66.16	H: 5.92	N: 10.29

Die spektroskopischen Daten stimmten mit denen aus Lit.[83] überein.

N-Methacryloyl-ß-alanin



159

8.9 g (100 mmol) *ß*-Alanin wurden zusammen mit 18.5 g (110 mmol) Natriumhydrogencarbonat in 100 ml H_2O und 50 ml Dioxan suspendiert. Dann wurden bei 0 °C 10.3 ml (105 mmol) Methacrylsäurechlorid, gelöst in 50 ml Dioxan, zugetropft. Es wurde 12 h bei RT gerührt. Anschließend wurden 100 ml H_2O zugefügt und 2 × mit 100 ml Ethylacetat extrahiert, dann wurde mit 6 M HCl bis pH 1 angesäuert und schließlich mit 5 × 100 ml Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel bei unter 30 °C im Vakuum entfernt. Man erhielt 10.42 g (66 mmol; 66% d. Th.) **159** als farblosen Feststoff. (Schmp. 69 °C; Lit.[84] 70-73 °C)

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, TMS, HG 24187)

δ = 9.65 (bs, 1H, -COOH), 6.57 (bs, 1H, -NH), 5.69 (bs, 1H, vinyl.), 5.32 (t, 1H, *J* = 1.2 Hz, vinyl.), 3.57 (dt, 2 H, *J* = 5.9, 5.8 Hz, $-CH_2$), 2.61 (t, 2H, J= 5.9 Hz, $-CH_2$), 1.92 (s, 3H, $-CH_3$).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$, TMS, HG 24187)

δ = 176.7; 169.0; 139.6; 120.4; 35.1; 33.8; 18.6.

MS (EI, 198°C, 70 eV)

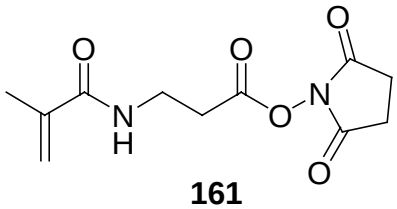
m/z (%): 157 (21) [M^+], 139 (11) [M^+-H_2O], 112 (18) [M^+-CH_2CH_2OH], 69 (100).

EA ($C_7H_{11}NO_3$)

Gef.:	C: 53.42	H: 7.24	N: 8.81
Ber.:	C: 53.49	H: 7.05	N: 8.91

Die spektroskopischen Daten stimmten mit denen aus Lit.[84] überein.

N-Methacryloyl-3-aminopropansäuresuccinimid



161

1.85 g (12 mmol) **159** und 1.36 g (12 mmol) *N*-Hydroxysuccinimid wurden in 150 ml wasserfreiem CH_2Cl_2 und 20 ml Acetonitril gelöst. Anschließend wurden bei 0 °C 2.47 g (12 mmol) DCC zugegeben. Nach 12 h im Eisfach wurde durch einen Faltenfilter filtriert und das Lösungsmittel bei RT im Vakuum entfernt. Das erhaltene Öl wurde in Ethylacetat digeriert und anschließend abfiltriert. Das Filtrat wurde eingeengt, wobei weiteres Produkt auskristallisierte. Nach 24 h Kristallisation im Kühlfach wurde abgesaugt und der Rückstand mit eiskaltem Ethylacetat gewaschen. Man erhielt 2.5 g (10 mmol; 83 % d. Th) **161** als farbloses Pulver. (Schmp. 134 °C; Lit.[84] 125-126 °C)

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, TMS, HG 31010-2)

δ = 6.53 (bs, 1H, -NH), 5.72 (bs, 1H, vinyl.), 5.33 (t, 1H, *J* =1.2 Hz, vinyl.), 3.71 (dt, 1H, *J* = 5.8 Hz, -CH_2NH), 2.80-2.88 (m, 6H, -CH_2CO).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$, TMS, HG 31010-2)

δ = 169.1; 168.6; 167.6; 139.6; 120.2; 35.4; 32.1; 25.5; 18.5.

MS (EI, 200°C, 250 eV)

m/z (%): 255 (100) [$(M+H)^+$], 225 (90), 140 (29).

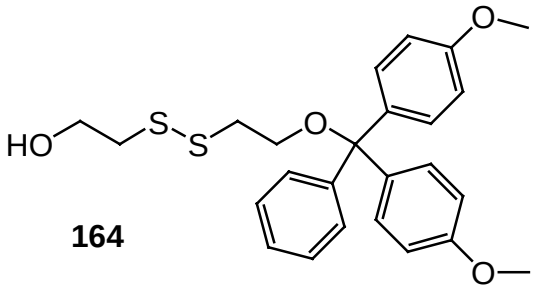
EA ($C_{11}H_{14}N_2O_5$)

Gef.:	C: 52.53	H: 6.14	N: 10.80
Ber.:	C: 51.97	H: 5.55	N: 11.02

Die spektroskopischen Daten stimmten mit denen aus Lit.[84] überein.

5.8 Bestimmung der NH_2-Beladung

2-(Dimethoxytrityloxy)ethyl-2´-hydroxyethyl-disulfid



164

In einem 250 ml-Zweihals-Rundkolben mit Trockenrohr und Tropftrichter wurden 2.95 g (19 mmol) Bis-(2-hydroxyethyl)-disulfid in 25 ml abs. Pyridin gelöst und anschließend 1.62 g (5 mmol) 4,4`-Dimethoxytritylchlorid, gelöst in 10 ml abs. Pyridin, zugetropft. Es wurde 12 h bei RT gerührt. Dann wurden 5 ml abs. MeOH zugespritzt und 10 min gerührt und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt (45°C, 60 mbar). Zur Entfernung überschüssigen Pyridins wurde der Rückstand 2 × in 50 ml Toluol gelöst und das Lösungsmittel erneut im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in 100 ml CH_2Cl_2 gelöst und 2 × mit 15 ml Wasser und 1 × mit 15 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhielt ein gelbes Öl, das an Kieselgel chromatografiert wurde (∅ 5 cm; Füllhöhe 4 cm, Cyclohexan/EE 2:1, Fraktionsgröße 20 ml, Fraktionen 6-15). Man erhielt 1.65 g (4 mmol; 75 % d. Th.) **164** als gelbes Öl.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, TMS, HG 31036)

δ = 7.40-7.47 (m, 2H, arom.), 7.17-7.36 (m, 7H, arom.), 6.80-6.86 (m, 4H, arom.), 3.75-3.85 (m, 8H, $-OCH_3$ + $-OCH_2$), 3.38 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz, $-CH_2$), 2.87 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz, $-CH_2$), 2.72 (t, 2H, *J* =5.8 Hz, $-CH_2$), 1.86 (t, 1H, *J* = 6.2 Hz, -OH).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$, TMS, HG 31036)

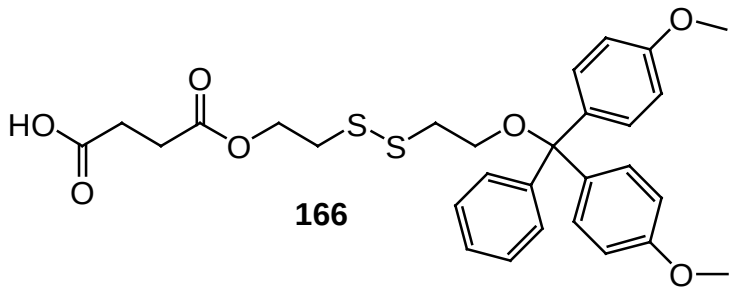
δ = 158.8; 136.3; 129.2; 128.3; 127.9; 127.2; 126.9; 113.3; 86.5; 62.2; 60.5; 55.3; 41.4; 39.7.

MS (CI(Iso), 220°C, 75 eV)

m/z (%): 303 (100) [$DMTr^+$], 213 (8), 197 (29), 155 (23) [$(M+2H)^+$-DMTr], 137 (21).

Die spektroskopischen Daten stimmten mit denen aus Lit.[85] überein.

2-(Dimethoxytrityloxy)ethyl-2´-succinylethyl-disulfid



166

In einem 100 ml-Schlenkkolben wurden 1.48 g (3.2 mmol) **164** unter Argon in 10 ml abs. Pyridin gelöst. In einem zweiten Kolben wurden 1 g (10 mmol) Bernsteinsäureanhydrid, 0.46 g (3.7 mmol) DMAP und 1.4 ml (10 mmol) Triethylamin in 15 ml wasserfreiem CH_2Cl_2 und 4 ml abs. Pyridin gelöst und zur ersten Lösung zugetropft. Es wurde 2 h bei RT gerührt, dann mit insgesamt 100 ml $NaHCO_3$-Lösung versetzt und mit 3 × 50 ml CH_2Cl_2 extrahiert. Die gesammelten CH_2Cl_2-Phasen wurden mit 2 × 50 ml 1%iger wässriger Essigsäure und mit 2× 50 ml gesättigter $NaHCO_3$-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in 3 × 50 ml Toluol gelöst und das Lösungsmittel anschließend im Vakuum wieder entfernt. Dann wurde im HV getrocknet. Man erhielt 1.56 g (3 mmol; 86 % d. Th.) **166** als gelbes, hochviskoses Öl.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, TMS, HG 31042)

δ = 7.40-7.47 (m, 2H, arom.), 7.17-7.36 (m, 7H, arom.), 6.80-6.86 (m, 4H, arom.), 4.29 (t, 2H, *J* = 6.7 Hz, -CH_2), 3.78 (s, 6H, -OCH_3), 3.38 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz, -CH_2), 2.87 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz, -SCH_2), 2.78 (t, 2H, *J* = 6.7 Hz, -SCH_2), 2.56-2.70 (m, 4H, -CH_2CO).

^{13}C-NMR (125 MHz, $CDCl_3$, TMS, HG 31042)

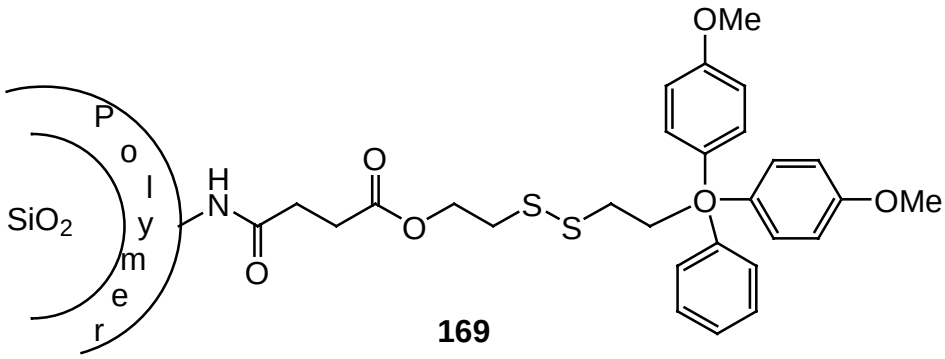
δ = 172.3; 168.4; 158.6; 136.6; 129.2; 128.3; 127.9; 127.1; 126.9; 113.2; 86.4; 62.8; 62.1; 60.6; 39.8; 37.2.

MS (ESI)

m/z (%): 303 (100) [$DMTr^+$], 259 (28).

Die spektroskopischen Daten stimmten mit denen aus Lit.[85] überein.

Bestimmung der NH_2-Beladung von polymermodifiziertem porösen Kieselgel



169

Ankopplung des Linkers 166 zu 169:

30 mg aminofunktionalisiertes Kieselgel **167** wurden zusammen mit 32 mg (0.1 mmol) TBTU in 4 ml DMF p.A. suspendiert und anschließend 20 µl (0.2 mmol) DIEA und 62 mg (0.1 mmol) **166**, gelöst in 2 ml DMF, zugegeben.[51] Nach 24 h wurde abfiltriert, mit DMF/H_2O (1:1), DMF, CH_2Cl_2 und mit Diethylether gewaschen und im HV getrocknet. Der anschließende Kaisertest [50] blieb farblos.

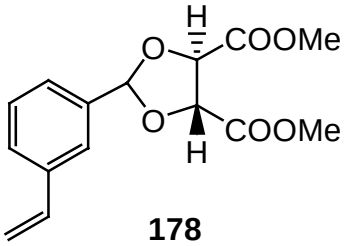
Abspaltung der Tritylschutzgruppe:[86]

In einem 10 ml Meßkolben wurden 4.1 mg des linkermodifizierten Kieselgels **169,** welches auf porösem Kieselgel der Firma Grace mit einer spezifischen Oberfläche von 80 m^2/g, einer Porengröße von 500 Å und einer Partikelgröße von 100-300 µm basierte**,** gegeben und mit $HClO_4$/EtOH (3:2) auf 10 ml aufgefüllt. Man wartete 10 min, wobei immer wieder umgeschüttelt wurde. Nach 10 min wurde 1 ml entnommen und auf 10 ml mit $HClO_4$/EtOH (3:2) verdünnt. Anschließend wurde die Absorption A bei 495 nm gemessen. Nach Multiplikation des Werts mit dem Faktor 100 ergab sich ein Wert von 19 Absorptionseinheiten, was einer Beladung von 0.27 µmol entspricht (71.7 Absorptionseinheiten entsprechen einer Beladung von 1 µmol). Somit ergab sich eine spezifische Beladung von 50 µmol/g.

Bei der Bestimmung der Beladung von linkermodifiziertem Kieselgel **169**, welches auf porösem Kieselgel der Firma Grace mit einer spezifischen Oberfläche von 250 m^2/g und einer Porengröße von 200 Å basierte, erhielt man bei Einwaage von 7.7 mg Material eine Absorption von 86 Absorptionseinheiten was einer spezifischen Beladung von 160 µmol/g entspricht.

5.9 Darstellung des TADDOL-Liganden

Dimethyl-(4R,5R)-2-(3-ethenylphenyl)-1,3-dioxolan-4,5-dicarboxylat



178

In einem ausgeheizten 250 ml Zweihalskolben mit Tropftrichter und $CaCl_2$-Rohr wurden 2.93 g (22 mmol) 3-Ethenyl-benzaldehyd in 50 ml EE gelöst. Dann wurden 4.76 g (27 mmol) L-(R,R)-dimethyltartrat zugegeben. Anschließend wurden bei 0 °C 6.5 ml (52 mmol) BF_3*Et_2O zugetropft und bei RT gerührt. Nach 12 h Reaktionszeit wurde der pH-Wert der Lösung mit 2 M NaOH auf pH 7-8 eingestellt, dann wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit 50 ml EE extrahiert.

Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. $NaHCO_3$-Lösung, mit 50 ml H_2O und mit 50 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde an Kieselgel adsorbiert und an Kieselgel chromatografiert (Cyclohexan/EE 6:1). Man erhielt 3.92 g (13 mmol; 60 % d. Th.) **178** als hochviskoses, gelbes Öl.[71]

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, TMS, HG 31082)

δ = 7.63 (s, 1H, arom.), 7.32-7.50 (m, 3H, arom.), 6.73 (dd, 1H, *J* = 17.9, 10.8 Hz, vinyl.), 6.15 (s, 1H, -CHO_2), 5.78 (dd, 1H, *J* = 17.9, 0.9 Hz, vinyl.), 5.27 (dd, *J* = 10.8, 0.9 Hz, vinyl.), 4.99 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz, -CHO), 4.87 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz, -CHO), 3.86 (s, 3H, -OCH_3), 3.81 (s, 3H, -OCH_3).

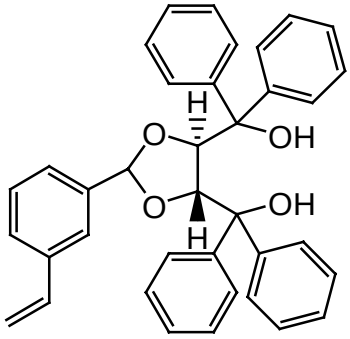
^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$, TMS, HG 31082)

δ = 170.0; 169.4; 137.9; 136.4; 135.7; 128.6; 127.8; 126.5; 125.0; 114.5; 106.6; 77.5; 77.3; 52.8.

MS (EI, 197°C, 70 eV)

m/z (%): 292 (4) [M^+], 233 (20), 148 (96) [$C_6H_4CHCH_2CO_2^+$], 131 (100), 117 (45), 103 (19) [$C_6H_4CHCH_2^+$].

(4R,5R)-2-(3-Ethenylphenyl)-α,α,α´,α´-tetraphenyl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol



179

In einem 100 ml Dreihalskolben mit Rückflußkühler und Tropftrichter wurden unter Argon 1.63 g (67 mmol) Mg-Pulver vorgelegt. Anschließend wurden 5 ml einer Lösung von 7.07 ml (67 mmol) Brombenzol, gelöst in 48 ml THF, zugetropft und gerührt, bis sich das Anspringen der Grignardreaktion durch ein leichtes Sieden des THF bemerkbar machte. Dann wurde die restliche Brombenzollösung zugetropft und 3h unter Rückfluß erhitzt. Daraufhin wurde der Ansatz im Eisbad auf 0°C abgekühlt und 3.92g (13.4 mmol) **178**, gelöst in 20 ml THF, so zugetropft, dass die Temperatur 20 °C nicht überstieg. Es wurde 12 h bei RT gerührt, dann mit 2M HCl gequencht, sodass sich der pH der Lösung auf 7-8 einstellte. Zunächst bildete sich ein Niederschlag, der sich im Laufe der HCl-Zugabe wieder auflöste. Es wurde mit 3 × 50 ml EE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase über $MgSO_4$ wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde an Kieselgel chromatografiert (Cyclohexan/EE 10:1, ∅ 10cm, Füllhöhe: 5 cm). Man erhielt 6.62 g (12 mmol; 91 % d. Th.) **179** als farblosen Schaum.[71] (Schmp. 84 °C)

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, TMS, HG 31080)

δ = 7.02-7.57 (m, 24H, arom.), 6.63 (dd, 1H, *J* = 17.9, 10.8 Hz, vinyl.), 5.65 (d, 1H, *J* = 17.9 Hz, vinyl.), 5.31 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz, -CHO), 5.21 (d, 1H, *J* = 10.8 Hz, vinyl.), 5.18 (s, 1H, -CHO_2), 5.13 (d, 1H, *J* = 4.8 Hz, -CHO), 3.27 (bs, 1H, -OH), 2.30 (bs, 1H, -OH).

^{13}C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$, TMS, HG 31082)

δ = 146.1, 144.3, 144.2, 143.1, 137.7, 137.4, 136.4, 133.3, 129.2, 128.5, 128.3, 128.2, 127.9, 127.7, 127.5, 127.4, 127.3, 127.2, 127.1, 126.9, 126.2, 124.7, 114.3, 106.4, 81.6, 80.9, 78.7, 78.5.

MS (EI, 230°C, 70 eV)

m/z (%): 309 (2) [M^+-3 Ph], 207 (20), 183 (42), 105 (100) [$C_6H_4CH_3CH_3$].

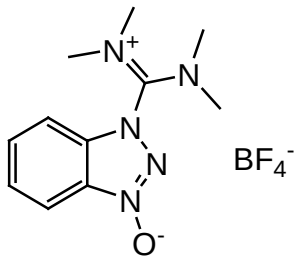
EA ($C_{37}H_{32}O_4$)

Gef.: C: 81.72 H: 6.61

Ber.: C: 82.20 H: 5.97

5.10 TBTU-Synthese

O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N´,N´-tetramethyluronium-tetrafluoroborat (TBTU)



84

Zu einer Lösung von 16.75 g (0.14 mol) Tetramethylharnstoff in 80 ml CH_2Cl_2 und 10 Tropfen DMF wurden unter Eiskühlung 11.8 ml (0.13 mmol) Oxalylchlorid während einer Stunde zugetropft. Die Lösung färbte sich zunächst gelb, dann braun. Es wurde 12 h bei RT gerührt.

Nach Zugabe von 20 ml Acetonitril, 80 ml Dichlormethan und 14.8 g (0.13 mmol) Natriumtetrafluoroborat rührte man weitere 90 min und gab dann 19.9 g (0.13 mmol) Hydroxybenzotriazol hinzu. Es wurde weitere 2 h bei RT gerührt.

Die Reaktionsmischung wurde auf 15 °C abgekühlt und binnen 20 min 18.7 ml (0.13 mmol) Triethylamin zugetropft. Nach weiterem einstündigem Rühren bei RT wurde filtriert und mit insgesamt 100 ml Acetonitril nachgewaschen.

Das Filtrat wurde in 75 ml-Chargen im Vakuum eingeengt. **Dabei ist darauf zu achten, dass die Wasserbadtemperatur keinesfalls 30 °C übersteigt (Gefahr der plötzlichen Zersetzung).**

Der Rückstand wurde in 140 ml Ethanol suspendiert und 30 min bei RT, dann 1 h bei 0°C gerührt. Anschließend wurde abfiltriert und der Filterrückstand 3 × mit 40 ml auf –40 °C ge-

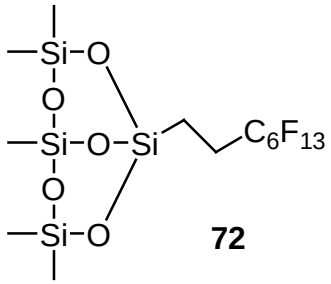
kühltem Ethanol und mit 3 × 50 ml Cyclohexan gewaschen. Nach Trocknen im Hochvakuum erhielt man 21.2 g (75 mmol; 58 % d. Th.) **84** als farbloses, kristallines Pulver.[51]

Schmp. 197 °C (Zers.); Lit.[87] 201 °C (Zers.)

5.11 FRPSG-Synthesen

Alle Kieselgele wurden in einem alten Rotationsverdampfer der Firma Büchi dargestellt (Abbildung siehe Seite 37).

Modifikation von Kieselgelen mit Tridecafluoro-1H,1H,2H,2H-trideca-fluorooctyltriethoxysilan



72

a.) Darstellung von fluoriertem Flash-Kieselgel für die Chromatografie und die Immobilisierung von fluorgetaggten Reagenzien [56]

Es wurde Flash-Kieselgel der Firma sds mit einer Partikelgröße von 35-70 µm, einer Oberfläche von 550 m^2/g und einer Porengröße von 60 Å verwendet.

Aktivierung:[49]

50 g Flash-Kieselgel wurden in 150 ml konz. HCl suspendiert und in einem Rotationsverdampfer (Abbildung S. 36) Firma Büchi 2 h bei RT, dann 3 h bei 50°C umgesetzt. Danach goß man die Suspension in ein 2 l-Becherglas, füllte mit dest. Wasser auf und ließ sedimentieren. Dann wurde der Überstand abgegossen. Dieser Vorgang wurde zweimal wiederholt. Dann wurde abfiltriert und das aktivierte Kieselgel mit 150 ml MeOH/H_2O, mit 150 ml MeOH, mit 150 ml CH_2Cl_2 und schließlich mit 150 ml Et_2O gewaschen. Anschließend wurde im HV getrocknet.

Modifikation:[34]

50 g aktiviertes Kieselgel wurden in 150 ml Toluol (700 ppm H_2O) in einem 500 ml Rundkolben suspendiert und 35.8 g (70 mmol) 1*H*,1*H*,2*H*,2*H*-Tridecafluorooctyl-triethoxysilan und 1.4 g (7.4 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat zugegeben. Es wurde 12 h bei RT, dann 24 h bei 100 °C umgesetzt (Achtung ! starkes Aufschäumen). Danach wurde abfiltriert, mit 300 ml MeOH/H_2O (1:1), 300 ml MeOH, 300 ml CH_2Cl_2, 300 ml Et_2O und 200 ml FC-72 gewaschen. Anschließend wurde im HV getrocknet. Man erhielt 73.94 fluoriges Reversed Phase Kieselgel.

EA

Gef.: C: 10.74 H: < 1

b.) Darstellung von grobporigem, perfluoriertem Kieselgel für die Katalyse [56]

Es wurde mesoporöses Kieselgel der Firma Grace mit einer Partikelgröße von 100-300 µm, einer spezifischen Oberfläche von 80 m^2/g und einer Porengröße von 500 Å verwendet.

Aktivierung:

Es wurde gemäß der Vorschrift für die Darstellung von perfluoriertem Flash-Kieselgel auf S.108 aktiviert.

Modifikation:

10.13 g aktiviertes mesoporöses Kieselgel wurden in 50 ml Toluol (700 ppm H_2O) in einem 250 ml Rundkolben suspendiert und 3 g (6 mmol) 1*H*,1*H*,2*H*,2*H*-Tridecafluorooctyl-triethoxysilan und 300 mg (1.6 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat zugegeben. Es wurde 12 h bei RT, dann 24 h bei 100 °C umgesetzt (Achtung ! starkes Aufschäumen). Danach wurde abfiltriert, mit 100 ml MeOH/H_2O (1:1), 100 ml MeOH, 100 ml CH_2Cl_2, 100 ml Et_2O und 50 ml FC-72 gewaschen und im HV getrocknet. Man erhielt 11.15 g perfluoriertes mesoporöses Kieselgel.

EA

Gef.: C: 2.78 H: 0.74

c.) Darstellung von perfluoriertem HPLC-Kieselgel

Es wurde HPLC-Kieselgel der Firma Uetikon mit einer Partikelgröße von 5-6 µm, einer spezifischen Oberfläche von 272 m^2/g und einer Porengröße von 120 Å verwendet.

Aktivierung:

Es wurde gemäß der Vorschrift für die Darstellung von perfluoriertem Flash-Kieselgel auf S.108 aktiviert.

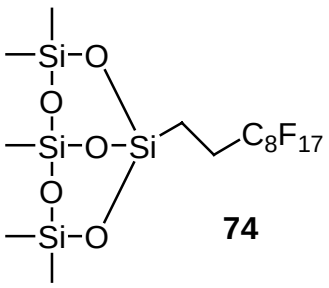
Modifikation:

11 g aktiviertes HPLC-Kieselgel wurden in 100 ml Toluol (700 ppm H_2O) in einem 250 ml Rundkolben suspendiert und 8 g (16 mmol) 1*H*,1*H*,2*H*,2*H*-Tridecafluorooctyl-triethoxysilan und 240 mg (1.6 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat zugegeben. Es wurde 12 h bei RT, dann 24 h bei 100 °C umgesetzt (Achtung ! starkes Aufschäumen). Danach wurde abfiltriert, mit 100 ml MeOH/H_2O 1:1, 100 ml MeOH, 100 ml CH_2Cl_2, 100 ml Et_2O und 50 ml FC-72 gewaschen und im HV getrocknet. Man erhielt 14.01 g perfluoriertes HPLC-Kieselgel.

Endcapping:

13.78 g perfluoriertes HPLC-Kieselgel wurden in 165 ml Toluol p.a. in einem 250 ml Rundkolben suspendiert und 6 ml (47 mmol) Trimethylsilylchlorid und 12 ml (58 mmol) Hexamethyldisilazan zugegeben. Es wurde für 3 h auf 105 °C erhitzt. Anschließend wurde filtriert und mit 100 ml MeOH/H_2O, 100 ml MeOH, 100 ml CH_2Cl_2 und schließlich 100 ml Diethylether gewaschen. Danach wurde im HV getrocknet. Man erhielt 13.9 g des endgecappten HPLC-Kieselgels als farbloses Pulver.

Modifikation von Kieselgelen mit **1*H*,1*H*,2*H*,2*H*-Heptadecafluoro-decyl-triethoxysilan**



74

a.) Darstellung von fluoriertem Flash-Kieselgel

Es wurde Flash-Kieselgel der Firma sds mit einer Partikelgröße von 35-70 µm, einer Oberfläche von 550 m^2/g und einer durchschnittlichen Porengröße von 60 Å verwendet.

Aktivierung:

Es wurde gemäß der Vorschrift für die Darstellung von perfluoriertem Flash-Kieselgel auf S.108 aktiviert.

Modifikation:

50 g aktiviertes Kieselgel wurden in 150 ml Toluol (700 ppm H_2O) in einem 500 ml Rundkolben suspendiert und 42 g (70 mmol) 1*H*,1*H*,2*H*,2*H*-Heptadecadecyl-triethoxysilan und 1.4 g (7.4 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure-monohydrat zugegeben. Es wurde 12 h bei RT, dann 24 h bei 100 °C umgesetzt (Achtung ! starkes Aufschäumen). Danach wurde abfiltriert, mit 300 ml MeOH/H_2O 1:1, 300 ml MeOH, 300 ml CH_2Cl_2, 300 ml Et_2O und 200 ml FC-72 gewaschen. Anschließend wurde im HV getrocknet. Man erhielt 81.8 g FRPSG als farbloses Pulver.

b.) Darstellung von perfluoriertem HPLC-Kieselgel

Es wurde HPLC-Kieselgel der Firma Uetikon mit einer Partikelgröße von 5-6 µm, einer spezifischen Oberfläche von 272 m^2/g und einer durchschnittlichen Porengröße von 120 Å verwendet.

Aktivierung:

Es wurde gemäß der Vorschrift für die Darstellung von perfluoriertem Kieselgel auf S.108 aktiviert.

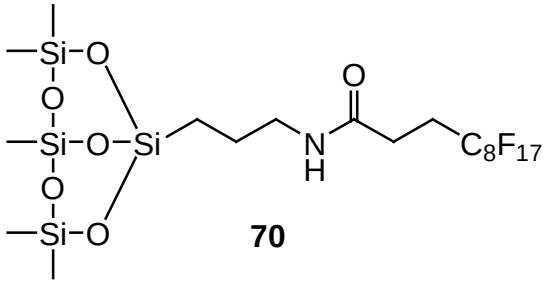
Modifikation:

7 g aktiviertes HPLC-Kieselgel wurden in 100 ml Toluol (700 ppm H_2O) in einem 250 ml Rundkolben suspendiert und 11 g (18 mmol) 1*H*,1*H*,2*H*,2*H*-Heptadecadecyl-triethoxysilan und 240 mg (1.6 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat zugegeben. Es wurde 12 h bei RT, dann 24 h bei 100 °C umgesetzt (Achtung! starkes Aufschäumen). Danach wurde abfiltriert, mit 100 ml MeOH/H_2O 1:1, 100 ml MeOH, 100 ml CH_2Cl_2, 100 ml Et_2O und 50 ml FC-72 gewaschen. Man erhielt 9.79 g perfluoriertes HPLC-Kieselgel als farbloses Pulver.

Endcapping:

Es wurde gemäß der Vorschrift für das C_6F_{13}-HPLC-Kieselgel auf S.108 verfahren.

Modifikation von Kieselgelen mit 3-(2H,2H,3H,3H-Heptadecafluoroundecylcarboxamido)propyl-triethoxysilan



70

a.) Darstellung von fluoriertem Flash-Kieselgel

Es wurde Flash-Kieselgel der Firma sds mit einer Partikelgröße von 35-70 µm, einer Oberfläche von 550 m^2/g und einer durchschnittlichen Porengröße von 60 Å verwendet.

Aktivierung:

Es wurde gemäß der Vorschrift für die Darstellung von perfluoriertem Kieselgel auf S.108 aktiviert.

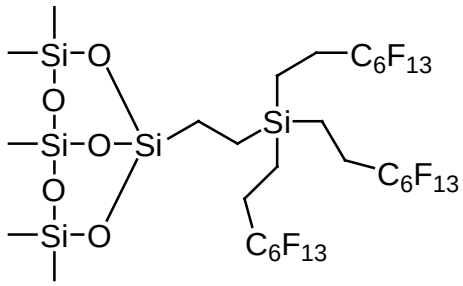
Modifikation:

6.5 g aktiviertes Kieselgel wurden in 30 ml Toluol (700 ppm H_2O) in einem 250 ml Rundkolben suspendiert und 6.5 g (9 mmol) **69** und 260 mg (2 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat zugegeben. Es wurde 12 h bei RT, dann 24 h bei 100 °C umgesetzt (Achtung ! starkes Aufschäumen). Danach wurde abfiltriert, mit 100 ml siedendem DMF, 100 ml MeOH/H_2O 1:1, 100 ml MeOH, 100 ml CH_2Cl_2, 100 ml Et_2O und 50 ml FC-72 gewaschen. Man erhielt 11.3 g perfluoriertes Flash-Kieselgel als farbloses Pulver.

EA

Gef.: C: 13.84 H: 1.33

Modifikation von Kieselgelen mit 2-(Tris(1H,1H,2H,2H-tridecafluoroctyl)-silyl)ethyl-triethoxysilan



81

Darstellung von fluoriertem, porösem Kieselgel [55]

Es wurde mesoporöses Kieselgel der Firma Grace mit einer Partikelgröße von 100-300 µm, einer spezifischen Oberfläche von 80 m^2/g und einer durchschnittlichen Porengröße von 500 Å verwendet.

Aktivierung:

Es wurde gemäß der Vorschrift für die Darstellung von perfluoriertem Kieselgel auf S.108 aktiviert.

Modifikation:

2 g aktiviertes Kieselgel wurden in 20 ml Toluol (700 ppm H_2O) in einem 250 ml Rundkolben suspendiert und 1.1 g (0.9 mmol) **80** und 105 mg (0.6 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure-Monohydrat zugegeben. Es wurde 12 h bei RT, dann 24 h bei 100 °C umgesetzt. Danach wurde abfiltriert, mit 100 ml MeOH/H_2O 1:1, 100 ml MeOH, 100 ml CH_2Cl_2, 100 ml Et_2O und 50 ml FC-72 gewaschen. Man erhielt 2.7 g perfluorierte Glasperlen als farbloses Pulver.

EA

Gef.: C: 7.66 H: 0.44

6 Literaturverzeichnis

[1] W. Bannwarth, E. Felder, *Combinatorial Chemistry: A Practical Approach*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.

[2] H. Glatz, W. Bannwarth, *Tetrahedron Lett.* **2003,** *44,* 149-152.

[3] C.C. Tzschucke, C. Markert, W. Bannwarth, S. Roller, A. Hebel, R. Haag, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3964-4000.

[4] M. Vogt, *Dissertation*, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen, **1991**.

[5] I. T. Horvath, J. Rabai, *Science* **1994**, *266*, 72-75.

[6] L. P Barthel-Rosa, J. A. Gladysz, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, 587-605

[7] C. Rocaboy, D. Rutherford, B. L. Bennet, J. A. Gladysz, *J. Phys. Org. Chem.* **2000**, *13*, 596-603.

[8] B. Richter, E. de Wolf, G. van Koten, B.-J. Deelman, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3885-3893.

[9] B. Richter, B.-J. Deelman, G. van Koten, *J. Mol. Catalysis A: Chemical* **1999**, *145*, 317-321.

[10] a.) J. J. J. Juliette, I. T. Horvath, J. A. Gladysz, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1610-1612.
b.) J. J. J. Juliette, D. Rutherford, I. T. Horvath, J. A. Gladysz, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2696-2704.

[11] L. V. Dinh, J. A. Gladysz, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8995-8998.

[12] G. Pozzi, F. Cinato, F. Montanari, S. Quici, *Chem. Commun.* **1998**, 877-878.

[13] G. Pozzi, M. Cavazzini, F. Cinato, F. Montanari, S. Quici, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *2*, 1947-1955.

[14] S. Colonna, N. Gaggero, F. Montanari, G. Pozzi, S. Quici, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *1*, 181-186.

[15] J.-M. Vincent, A. Rabion, V. K. Yachandra, R. H. Fish, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2438-2440.

[16] I. Klement, H. Lütjens, P. Knochel, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1605-1607.

[17] B. Betzemeier, F. Lhermitte, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7605-7608.

[18] S. Schneider, W. Bannwarth, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4293-4296.

[19] S. Schneider, W. Bannwarth, *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 735-742.

[20] C. Markert, W. Bannwarth, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 1877-1882.

[21] D. P. Curran, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1230-1255.

[22] D. Schwinn, W. Bannwarth, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 255-264.

[23] C. Palomo, J. M. Aizpurnua, I. Loinaz, M. J. Fernandez-Berridi, L. Irusta, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2361-2364.

[24] I. Ryu, S. Kreimerman, T. Niguma, S. Minakata, M. Komatsu, Z. Lou, D.P. Curran, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 947-950.

[25] S. Dandapani, D. P. Curran, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3855-3664.

[26] S. Barthelemy, S. Schneider, W. Bannwarth, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 807-810.

[27] L. L. Hench, J. K. West, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 33-72.

[28] S. Brunauer, P. H. Emmet, E. Teller, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 309.

[29] R. M. Smith, *Gas and Liquid Chromatography in Analytical Chemistry*, J. Wiley & Sons, New York, **1988**.

[30] W. Bannasch, H. H. Stamm, AEC Accession No. 15760, Rep. No. KFK-233, Avail AEC, 54, **1964**.

[31] V. Markova, F. Vydra, *Chem. Listy* **1966**, *60*, 860.

[32] E. P. Pluddemann, *Silane Coupling Agents*, Plenum Press, New York, **1991**.

[33] H. Fratzsch, Schriftenreihe Pigmente, Degussa, **1983**, *23*.

[34] H. Engelhardt, P. Orth, *J. Liq. Chromatogr.* **1987**, *10*, 1999-2022.

[35] G. E. Berendsen, L. de Galan, *J. Liq. Chromatogr.* **1978**, *1*, 561.

[36] Gabor Szepesi, *How to use Reverse-Phase HPLC*, Verlag VCH Weinheim, **1992**.

[37] F. Steiner, C. Niederländer, H. Engelhardt, *Chromatographia* **1996**, *43*, 117-123.

[38] J. Rühe, G. Blackman, V. J. Novotny, T. Clarke, G. B. Street, S. Kuan, *J. Appl. Polym. Sci.* **1994**, *53*, 825.

[39] H. Ishida (Ed.), *Interfaces in Polymer, Ceramic and Metal Matrix Composites*, Elsevier, Amsterdam, **1989**.

[40] J. P. Anrade (Ed.), *Surface and Interfacial Aspects of Biomedical Polymers*, Plenum Press, New York, **1985**.

[41] O. Prucker, J. Rühe, *Macromolecules* **1998**, *31*, 592-601.

[42] R. Geyde, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 279-282.

[43] R. J. Giguere, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4945-4948.

[44] K. D. Raner, C. R. Strauss, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6231-6234.

[45] U. Bremberg, S. Lutsenko, N. Kaiser, M. Larhed, A. Hallberg, C. Moberg, *Synthesis* **2000**, *7*, 1004-1008.

[46] D. P. Curran, S. Hadida, M. He, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6714-6715.

[47] S. Kainz, Z. Luo, D. P. Curran, W. Leitner, *Synthesis* **1998**, 1425-1427.

[48] D. P. Curran, Z. Luo, *J. Am. Chem. Soc*.**1999**, *121*, 9069-9071.

[49] M. D. Matteucci, H. Caruthers, *J. Am Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3185-3191.

[50] E. Kaiser, R. L. Colescott, C. D. Bassinger, P. J. Cook, *Anal. Biochem.* **1970**, *34*, 595.

[51] R. Knorr, A. Trzeciak, W. Bannwarth, D. Gillessen, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1927-1930.

[52] C. Blay, *Synthesevorschrift klassisches Endcapping*, Saarbrücken **2002**.

[53] K. K. Unger, *Handbuch der HPLC, Teil 1 - Leitfaden für Anfänger und Praktiker*, GIT Verlag, **1989**.

[54] B. C. Froehler, M. D. Matteucci, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 469-472.

[55] A. Kirschning, C. Altwicker, G. Dräger, J. Harders, N. Hoffmann, U. Hoffmann, H. Schönfeld, W. Solodenko, U. Kunz, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 4118-4120.

[56] C. C. Tzschucke, C. Markert, H. Glatz, W. Bannwarth, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4678-4681.

[57] D. Schwinn, H. Glatz, W. Bannwarth, *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 188-195.

[58] G. Wittig, U. Schöllkopf, *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 1318-1330.

[59] M. G. Russel, S. Warren, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7995-7998.

[60] V. Le Boulaire, R. Gree, *Chem.Commun.* **2000**, 2195-2196.

[61] A. Galante, P. Lhoste, D. Sinou, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5425-5427.

[62] S. Darses, M. Pucheault, J.-P. Genet, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *6*, 1121-1128.

[63] M. P. Doyle, W. J. Bryker, *J. Org. Chem*. **1979**, *44*, 1572-1574.

[64] S. Schneider, *Dissertation*, Universität Freiburg **2001**.

[65] J. J. Kiddle, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1339-1341.

[66] W. Chen, J. Xiao, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3697-3700.

[67] U. Asseline, T. Thuong Nguyen, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2521-2524.

[68] M. J. Gait, H. W. D. Matthes, M. Singh, B. S. Sproat, R. C. Titmas, *Nucleic Acids Res.* **1982**, *10*, 6243-6254.

[69] D. Seebach, A. K. Beck, M. Schieß, L. Widler, A. Wonnacott, *Pure Appl. Chem.* **1983**, *55*, 1807-1822.

[70] D. Seebach, A. K. Beck, A. Heckel, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 96-142.

[71] D. Seebach, R. R. Marti, T. Hintermann, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1710-1740.

[72] C. C. Tzschucke, *Diplomarbeit*, Universität Freiburg **2001**.

[73] J. Horn, Diplomarbeit, *Diplomarbeit*, Universität Freiburg **2003**.

[74] B. Hungerhoff, H. Sonnenschein, F. Theil, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1781-1785.

[75] B. Linclau, A. K. Sing, D. P. Curran, *J. Org. Chem*. **1999**, *64*, 2835-2842.

[76] J. J. Kiddle, *Synthetic Communications* **2001**, *31*, 3377-3382.

[77] N. J. Lawrence, S. Brown, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 613-619.

[78] T. Yamane, K. Kikukawa, T. Matsuda, *Tetrahedron* **1973**, *29*, 955-962.

[79] C. Xu, G. Chen, C. Fu, X. Huang, *Synth. Comm.* **1995**, *25*, 2229-2233.

[80] Z.-Z. Huang, Y. Tang, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5320-5326.

[81] M. Mayor, R. Scheffold, L. Waldner, *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 1183-1189.

[82] K. Burgess, J. Ibarzo, D. Linthicum, H. Shin, A. Shitangkoon, R. Totani, A. J. Zhang, *J. Am. Chem. Soc*. **1997**, *119*, 1556-1564.

[83] H. Murata, J. Rühe, *Polymer Preprints* **2003**, *44*, 560-561.

[84] H. Murata, J. Rühe, *Polymer Preprints* **2003**, *44*, 558-559.

[85] O. Lack, H. Zbinden, W.-D. Woggon, *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 495-501.

[86] W. Bannwarth, Manual zum Embo-Course, Darmstadt, 10.-20.4.**1983**.

[87] D. Schwinn, *Dissertation*, Universität Freiburg **2002**.

Anhang

Publikationen

„Fluorous Phase Chemistry: Fundamentals and Application in Catalysis“ H. Glatz, M. Köhl, D. Schwinn, C. C. Tzschucke, W. Bannwarth, *GIT Lab. J. Eur.* **2002**, *1*, 23-24.

„Fluorous Biphasic Catalysis without Perfluorinated Solvents: Application to Pd-Mediated Suzuki and Sonogashira Couplings” C.C. Tzschucke, C. Markert, H. Glatz, W. Bannwarth, *Angew. Chem Int. Ed.* **2002,** *33*, 2030-2040.

„A novel linker system for the solid phase synthesis of secondary amines” H. Glatz, W. Bannwarth, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1020-1022.

„Multistep Parallel Synthesis of Quinazoline-2,4-diones by a Fluorous Biphasic Concept without Perfluorinated Solvents“ D. Schwinn, H. Glatz, W. Bannwarth, *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 188-195.

Patentanmeldung DE 10235 225.9: „Verfahren zur Durchführung chemischer Reaktionen unter Beteiligung von an fluorierten Trägermaterialien über Fluor-Fluor-Wechselwirkungen adsorbierten Verbindungen“ W. Bannwarth, C. C. Tzschucke, D. Schwinn, H. Glatz.