

Katalytische Festphasensynthese in Gegenwart von komprimiertem Kohlendioxid

Von der Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften der
Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen
zur Erlangung des akademischen Grades einer Doktorin der Naturwissenschaften
genehmigte Dissertation

vorgelegt von

Diplom-Chemikerin

Annika Stobrawe, geb. Rickers

aus Hannover

Berichter: Univ.-Prof. Dr. W. Leitner

Univ.-Prof. Dr. H.-J. Gais

Tag der mündlichen Prüfung: 26. März 2008

Diese Dissertation ist auf den Internetseiten der Hochschulbibliothek online verfügbar.

Der präparative Teil der vorliegenden Arbeit wurde in der Zeit von Februar 2005 bis Oktober 2007 am Institut für Technische und Makromolekulare Chemie der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen unter Anleitung von Prof. Dr. Walter Leitner angefertigt.

Mein herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater

Herrn Prof. Dr. W. Leitner

für das mir entgegengebrachte Vertrauen, die vielen lehrreichen und anregenden Gespräche, die hervorragenden Arbeitsbedingungen und die Möglichkeit, zahlreiche Konferenzen zu besuchen. Weiterhin bedanke ich mich für die interessante und sehr vielseitige Themenstellung.

Herrn **Prof. Dr. H.-J. Gais** danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferates.

Ich bedanke mich bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Instituts für Technische und Makromolekulare Chemie der RWTH Aachen, insbesondere bei allen Mitgliedern des Arbeitskreises für die freundliche und angenehme Atmosphäre sowie die große Hilfs- und Diskussionsbereitschaft.

Großen Dank schulde ich den Leitern und Mitarbeitern der analytischen Abteilungen sowie den Mitarbeitern der Serviceabteilungen und Werkstätten. Folgenden namentlich aufgeführten Personen möchte ich ganz besonders danken: Frau Hannelore Eschmann (Gaschromatografie) danke ich für die engagierte Hilfestellung bei der Durchführung von GC-Analysen. Herrn Ralf Thelen (Feinmechanik) danke ich für das Anfertigen und die Wartung meiner Hochdruckreaktoren. Herrn Dr. Wolfgang Bettray und der Analytik-Abteilung des Institutes für Organische Chemie danke ich für die Aufnahme zahlreicher IR-Spektren. Herrn Dr. Nils Theysen und der Chromatografie-Abteilung des MPI für Kohlenforschung danke ich für die Durchführung der GC/MS-Analysen.

Meinen Forscherinnen Frau Dipl.-Chem. Martha Pietrowski und Frau Dipl.-Chem. Violetta Terteryan und den Auszubildenden Herrn Mike Schmitkamp, Frau Anja Butterweck, Herrn Kersten Woike und Frau Jennifer Haderup danke ich für die tatkräftige und engagierte Unterstützung im Labor.

Frau Ute Rickers, Herrn Dr. Markus Günter und Herrn Dipl.-Chem. Dirk Reinartz danke ich herzlich für die kritische Durchsicht des Manuskripts.

Meinen Laborkollegen Herrn Dr. Christian Böing, Herrn Dr. Piotr Makarczyk, Herrn Dipl.-Chem. Thomas Harwardt, Herrn Dipl.-Ing. Thomas Pullmann und Herrn Cand.-Chem. Jens Langanke danke ich für die angenehme Atmosphäre im Labor und die vielen Diskussionen auch jenseits der Chemie.

Ganz besonders möchte ich meiner Familie und meinen Freunden für ihre Unterstützung, ihre Geduld, ihr Vertrauen und ihre Liebe danken. Sie haben damit ganz wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

Raney Cobalt: An Effective and Recyclable Catalyst for the Pauson-Khand Reaction, J.-L. Muller, A. Rickers, W. Leitner, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 278-291.

A. Rickers, C. Maillet, W. Leitner, *Katalytikertreffen*, Weimar 2005; „Polymer supported Pauson-Khand reaction in scCO₂” – Poster

A. Rickers, W. Leitner, *Summer School on Green Chemistry*, Venedig 2005; *Conference on Catalysis and Biocatalysis in Green Chemistry*, Cambridge 2005, „Polymer supported Pauson-Khand reaction in scCO₂” – Poster

A. Rickers, P. Makarczyk, W. Leitner, *Katalytikertreffen*, Weimar 2006; „Polymer supported reactions in scCO₂” – Poster

A. Rickers, P. Makarczyk, W. Leitner, *International Symposium on Homogeneous Catalysis*, Sun City 2006; „Polymer supported reactions in scCO₂” – Poster

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Zielsetzung.....	1
1.1	Festphasensynthese	1
1.2	Kohlendioxid in heterogenen Reaktionen	8
1.2.1	Allgemeines.....	8
1.2.2	Das einphasige System: Überkritisches Kohlendioxid	8
1.2.3	Das zweiphasige System: Expanded Liquids.....	12
1.3	Problemstellung und Zielsetzung	15
2	Pauson-Khand Reaktion	16
2.1	Historische Entwicklung und Reaktionsmechanismus.....	16
2.2	Pauson-Khand Reaktion an festphasengebundenen Substraten.....	20
2.3	Problemstellung und Zielsetzung	21
2.4	Auswahl des Trägersystems.....	22
2.4.1	Quervernetztes Polystyrol als Rückgrat.....	22
2.4.2	Die Carboxy-Funktion als Linker	23
2.4.3	Die Trityl-Funktion als Linker	25
2.4.4	Vergleich der verwendeten Linker-Funktionen.....	27
2.5	Pauson-Khand Reaktion an der festen Phase	27
2.5.1	Pauson-Khand Reaktion an Carboxy-Polystyrol.....	27
2.5.2	Pauson-Khand Reaktion an Trityl-Polystyrol	28
2.5.3	Optimierung der Reaktionsbedingungen	29
2.5.4	Parallele Festphasenreaktion	33
2.5.5	Intramolekulare Pauson-Khand Reaktion	35
2.5.6	Festphasensynthese als Test für heterogene Katalysatoren	37
2.6	Zusammenfassung	39
3	Baylis-Hillman Reaktion	41
3.1	Einleitung und Zielsetzung	41
3.1.1	Darstellung von Wang-Polystyrol-Acrylsäure	44
3.2	Baylis-Hillman Reaktion an fester Phase	45
3.3	Zusammenfassung	47
4	Hydrierung	48
4.1	Einleitung.....	48
4.2	Zielsetzung.....	51

4.3	Darstellung des immobilisierten Baylis-Hillman-Produktes	51
4.4	Untersuchungen zur Hydrierung mit 3-H ² F ⁶ TPP.....	52
4.5	Untersuchungen zur Katalysatordeaktivierung.....	53
4.5.1	Katalysatordeaktivierung mit 3-H ² F ⁶ TPP als Ligand.....	53
4.5.2	Katalysatordeaktivierung mit dppe und TPP als Liganden.....	54
4.6	Untersuchungen zur Hydrierung mit TPP und dppe als Liganden	55
4.7	Hydrierung mit TPP	57
4.8	Mehrstufige Festphasensynthese in Gegenwart von CO ₂	59
4.9	Zusammenfassung.....	60
5	Zusammenfassung	61
6	Experimenteller Teil.....	64
6.1	Allgemeines	64
6.1.1	Bemerkung zur Arbeit unter Schutzgasbedingungen	64
6.1.2	Analytik.....	64
6.2	Geräte.....	67
6.2.1	Autoklaven für die Hochdruck-Versuche	67
6.2.2	Spezielle Geräte und Reaktoren für das Arbeiten mit Harzen	67
6.3	Synthese- und Arbeitsvorschriften.....	69
6.3.1	Pauson-Khand Reaktionen in Lösung.....	69
6.3.2	Herstellung der geträgerten Substrate für die Pauson-Khand Reaktion	76
6.3.3	Katalytische Pauson-Khand Reaktionen an fester Phase	81
6.3.4	Parallele Pauson-Khand Reaktion	85
6.3.5	Pauson-Khand Reaktion an fester Phase als Test für heterogene Katalysatoren	87
6.3.6	Baylis-Hillman Reaktion in Lösung	87
6.3.7	Herstellung des geträgerten Substrates für die Baylis-Hillman Reaktion	89
6.3.8	Hydrierung in Lösung.....	91
6.3.9	Hydrierung an der festen Phase.....	91
6.3.10	Baylis-Hillman Reaktion mit anschließender Hydrierung.....	94
7	Literatur.....	96

Abkürzungsverzeichnis

AAS	Atomabsorptionsspektroskopie
abs.	absolut
APT	Attached Proton Test
BHR	Baylis-Hillman Reaktion
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
Bu	Butyl
cod	1,5-Cycloocadienyl
cosy	correlated spectroscopy
d	Dublett
d. Th.	der Theorie
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DC	Dünnschichtchromatografie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
DFT	Density Functional Theory
DIC	<i>N,N'</i> -Diisopropylcarbodiimid
DMAP	4-(Dimethylamino)-Pyridin
DMF	Dimethylformamid
DVB	Divinylbenzol
eq	Äquivalente
Et	Ethyl
FID	Flammenionisationsdetektor
GC	Gaschromatografie
ges.	gesättigt
gew%	Gewichtsprozent
h	Stunde
HETCOR	heteronuclear multiple-quantum correlation
HV	Hochvakuum
ICP	Inductively coupled plasma
m	Multipllett
MAS	Magic Angel Spinning
Me	Methyl
MS	Massenspektrometrie
NMR	Nuclear Magnetic Resonance

Ph	Phenyl
PKR	Pauson-Khand Reaktion
ppm	parts per million
PS	Polystyrol
rpm	rounds per minute
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
sc	supercritical
t	Triplett
TFA	Trifluoro Acetic Acid (Trifluoressigsäure)
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilan
TOF	Turnover Frequency
Tol	Tolyl
Ts	Tosyl
TON	Turnover Number
TPP	Triphenylphosphin
XPL	Expanded Liquid

1 Einleitung und Zielsetzung

1.1 Festphasensynthese

Im Jahre 1963 stellte Merrifield das für die Peptidsynthese, später aber auch für die gesamte organische Synthese revolutionäre Prinzip der Festphasensynthese vor, mithilfe derer die Totalsynthese von Insulin erreicht wurde und für die er im Jahre 1984 den Nobelpreis erhielt.^[1] Was bis dahin in Lösung nur sehr ineffizient möglich war, nämlich der steuerbare, sukzessive Aufbau einer bestimmten Aminosäuresequenz, gelingt durch die Merrifield-Technik auf sehr elegante Art und Weise. Das Prinzip ist in **Abbildung 1** dargestellt.

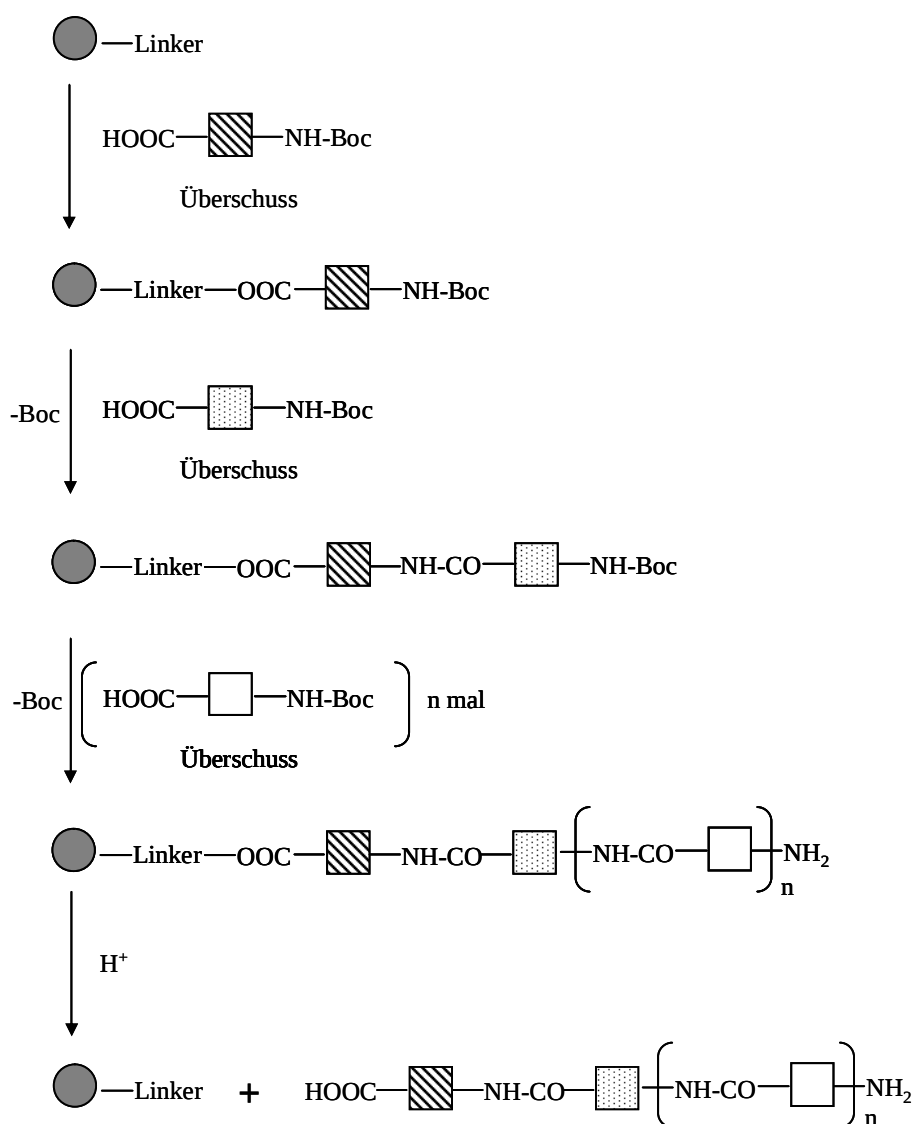


Abbildung 1. Prinzip der Merrifield-Festphasensynthese

Alle zur Knüpfung der Peptid-Bindung notwendigen Schritte werden vorgenommen, während die Aminosäuren bzw. die unfertigen Peptide an einen unlöslichen, quellfähigen Träger (meist

Copolymerisate aus Styrol und Divinylbenzol) gebunden sind. Dazu wird zunächst die erste, an der Amino-Gruppe durch eine Schutzgruppe blockierte, Aminosäure (meist als Boc-Aminosäure) mit ihrer Carboxy-Gruppe an den Träger gebunden. Die Verknüpfung mit dem Harz geschieht über sog. Linker, d. h. funktionelle Gruppen am Copolymer, die eine kovalente Anbindung des Substrates ermöglicht. Die am Träger verankerte Aminosäure wird nach dem Waschen im zweiten Schritt von der Boc-Gruppe befreit und mit der nächsten Boc-Aminosäure verknüpft. Die Peptidsynthese kann so schrittweise fortgeführt und das Zielprodukt am Ende mit Bromwasserstoffsäure in Trifluoressigsäure vom Träger abgespalten werden. Neben der Möglichkeit eines selektiven Aufbaus des Zielmoleküls zeichnet sich die Merrifield-Technik besonders durch eine einfache Aufarbeitung aus, da Extraktions-, Destillations- oder Chromatografieschritte nicht durchgeführt werden müssen. Alle Reagenzien können im Überschuss eingesetzt werden, um so quantitative Umsätze zu ermöglichen. Nach der Reaktion können die Überschüsse dann durch einfache Filtration entfernt werden. Weiterhin können die Syntheseschritte mit wenig Aufwand automatisiert und parallelisiert werden. Von großem Nachteil hingegen ist die Tatsache, dass keine Aufreinigung der Zwischenprodukte möglich ist, was bei nicht quantitativen Umsätzen in einem oder mehreren Reaktionsschritten zu einem stark verunreinigten Produkt führt, das schwer aufzureinigen ist. Weiterhin ist bis heute eine quantitative Analytik der festphasengebundenen Substrate nach klassischen Methoden wie z. B. Dünnschicht- oder Gaschromatografie nicht möglich, was eine Reaktionskontrolle und -optimierung schwierig macht und die Anwendung der Festphasensynthese bislang stark einschränkt.

Merrifields bahnbrechende Arbeiten haben zu völlig neuen Möglichkeiten in der Peptidforschung geführt.^[2] Die Entwicklung kleinerer Ketten, die nach der bis dahin konventionellen Methode in Lösung Monate gedauert hatte, war nun innerhalb von Tagen möglich und auch große Peptidketten konnten synthetisiert werden. Endlich waren Peptide auch für die Pharmaforschung zugänglich und sind aufgrund ihrer hohen Wirksamkeit und Selektivität bei sehr geringer Toxizität in großer Anzahl als „Blockbuster“ in Medikamenten vertreten. Bis heute ist die Festphasensynthese die Methode der Wahl sowohl für die Forschung und Entwicklung der Peptide als auch für klinische Tests. Merrifields Arbeiten sind jedoch nicht nur für die Peptidsynthese von großer Bedeutung. So werden mittlerweile auch Oligosaccharide und Oligonucleotide an der festen Phase hergestellt.

Da Syntheseschritte automatisiert und parallelisiert werden können, hat die Festphasensynthese auch das Gebiet der Kombinatorik entscheidend beeinflusst.^[3] Furka führte im Jahre

1988 die Anwendung der von ihm erfundenen „Mix and Split“- Methode ein, die die Synthese von Peptidbibliotheken in virtuell unbegrenzter Größe ermöglichte, weshalb er als Erfinder der kombinatorischen Chemie angesehen werden kann.^[4,5] In **Abbildung 2** ist der Mix and Split-Prozess schematisch für ein einfaches Beispiel dargestellt.

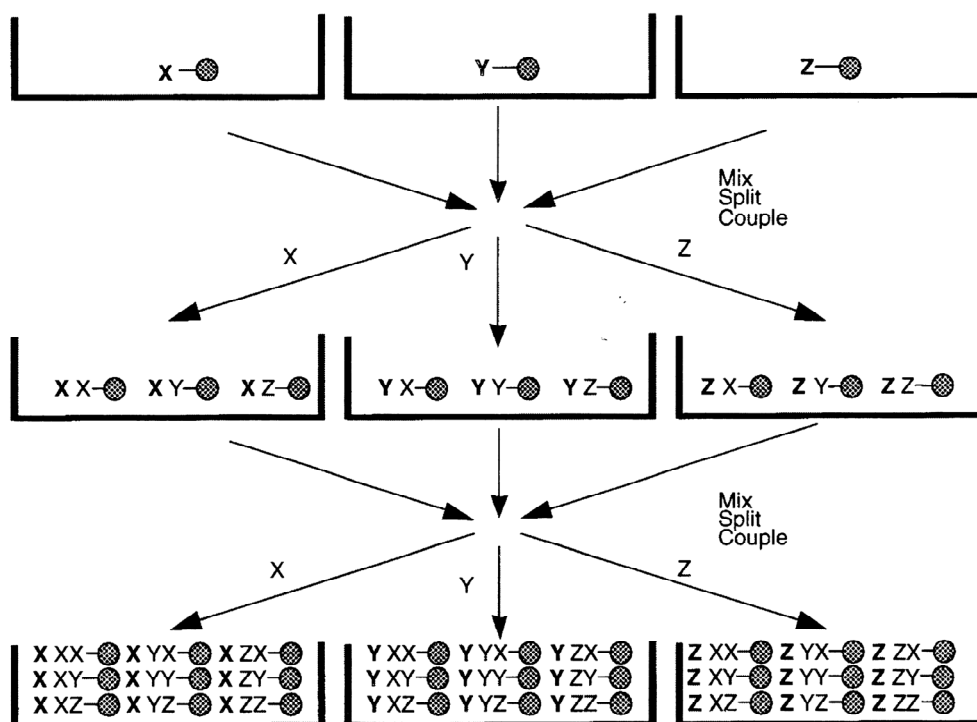
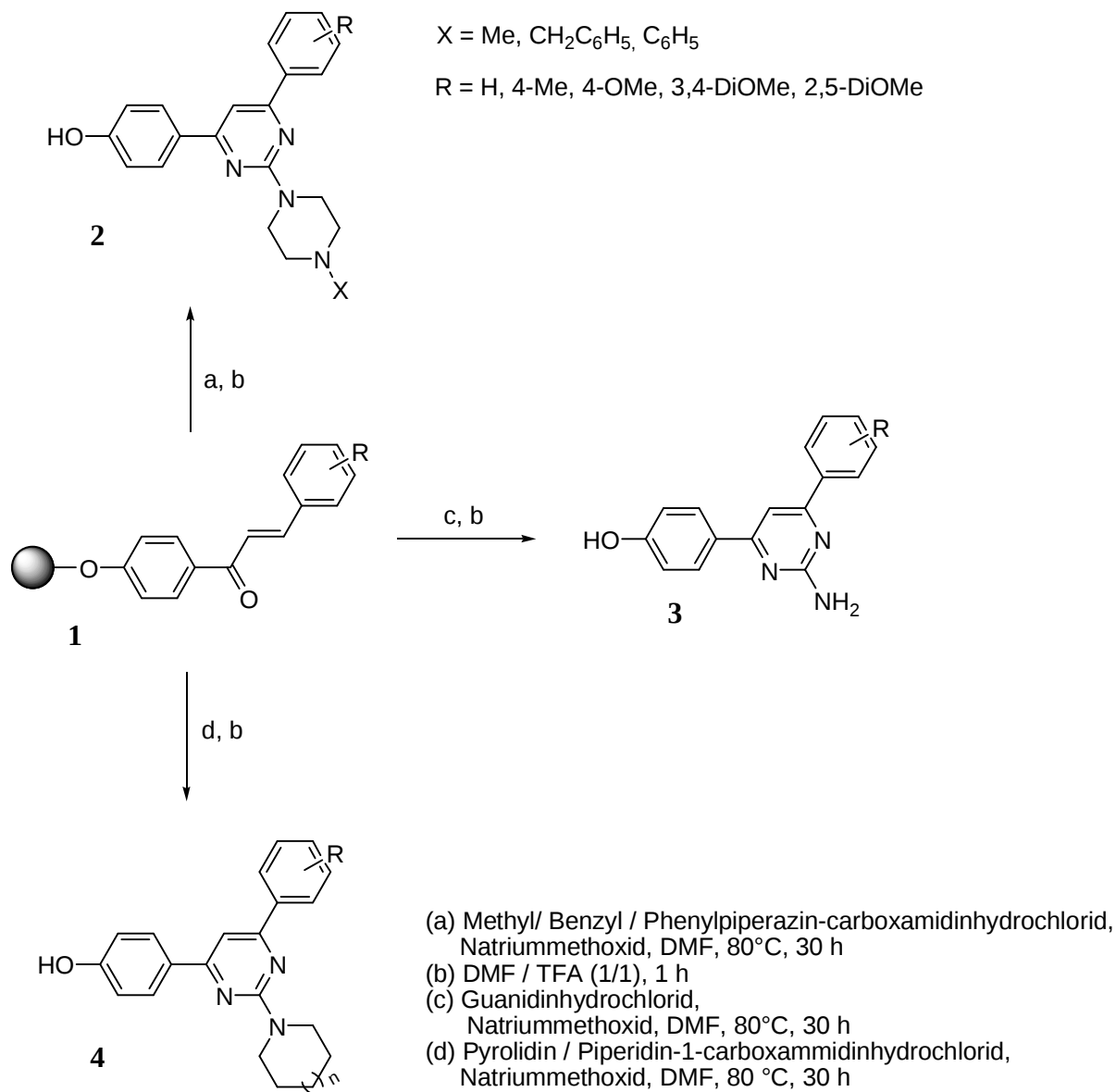


Abbildung 2. Das Schema der Mix and Split-Synthese zur Herstellung einer Molekülbibliothek^[6]

Gezeigt wird eine $3 \times 3 \times 3$ -Bibliothek und alle 27 möglichen Kombinationen des trimeren Produktes der Substrate X, Y, Z. Der Begriff „Kombinatorische Chemie“ für diese Form der Synthese beruht auf den mathematischen Verfahren, die zur Auffindung einer aktiven Verbindung in einer solchen Produktbibliothek angewendet werden müssen. Meistens werden Teilbibliotheken nachsynthetisiert, um die aktive Spezies einzugrenzen. Heute wird der Begriff der Kombinatorischen Chemie sehr viel weiter gefasst, sodass im Prinzip jede simultane Herstellung einer Produktmatrix (bzw. Bibliothek) von $n \times m$ Produkten ausgehend von $n + m$ Edukten als kombinatorische Synthese bezeichnet wird. Sind alle Teilschritte einer Synthese so optimiert, dass sie quantitativ ablaufen, ist durch die kombinatorische Chemie eine effiziente Parallelsynthese möglich, wobei weit mehr chemische Substanzen in Form einer Bibliothek erzeugt werden können, als Syntheseschritte dazu notwendig sind.

Die Festphasensynthese stellt heute ein wertvolles Werkzeug für die parallele und schnelle Darstellung neuer Substanzen dar. Da sich zudem auch die technischen Möglichkeiten im „Screening“ stark weiterentwickelt haben, ist der Bedarf an immer neuen Substanzen sowohl in der chemischen und pharmazeutischen Industrie als auch in der akademischen Forschung groß. Mittlerweile konnten fast alle in Lösung bekannten Reaktionen auf die feste Phase übertragen werden. [7-11] Dennoch ist es in der Regel nicht möglich, die Bedingungen für die Reaktionen in Lösung eins zu eins auf die Festphasenreaktionen zu übertragen.



Schema 1. Synthese einer Bibliothek trisubstituierter Pyrimidine 2-4^[12]

Weiterhin stellt das Prinzip der Festphasensynthese ein wichtiges Werkzeug der klassischen organischen Synthese dar. So können durch Parallelsynthese verschiedene Derivate einer Substanz dargestellt und anschließend getestet werden. Chauhan et al. synthetisierten an der

festen Phase eine Bibliothek von 30 trisubstituierten Pyrimidinen **2-4** (**Schema 1**).^[12] Diese wurden im Anschluss hinsichtlich ihrer in vitro Antimalaria- bzw. Antituberkulose-Aktivität getestet. Von den 30 hergestellten Substanzen zeigten 23 in vitro Antimalaria-Aktivität gegen „Plasmodium Falciparum“ und 16 Antituberkulose-Aktivität gegen „Mycobacterium Tuberculosis“.

Neben der Methode, Moleküle an einem unlöslichen Träger aufzubauen, hat sich gerade in den letzten Jahren auch eine weitere vielversprechende Anwendung der polymeren Träger stark entwickelt, für die Ley et al. im Gegensatz zur klassischen Festphasensynthese den Begriff der Festphasenreagenzien eingeführt hat.^[13] Wie der Name vermuten lässt, findet hier nicht die Reaktion auf dem festen Träger statt, sondern der Träger wird dazu verwendet, bestimmte Reagenzien zu binden. Dies kann der Katalysator sein oder im Falle der sogenannten Scavenger (to scavenge = reinigen) auch ein unerwünschtes Neben- oder Koppelprodukt, das nach der Reaktion selektiv entfernt werden soll. Eine schematische Darstellung dieser beiden Konzepte gibt **Abbildung 3**.

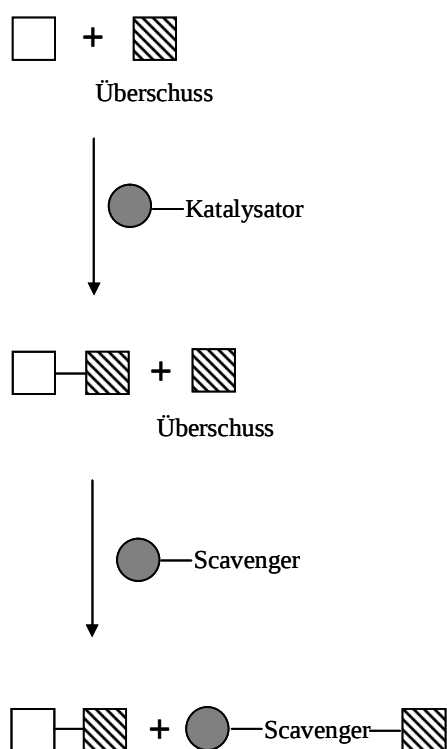
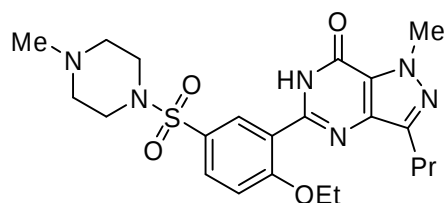


Abbildung 3. Prinzip der Festphasenreagenzien

Wie in **Abbildung 3** bereits angedeutet, ermöglicht das Prinzip der Festphasenreagenzien die Durchführung von Reaktionssequenzen: Die in Lösung vorliegenden Edukte werden so über verschiedene immobilisierte Reagenzien (Katalysatoren, Scavenger) geführt, dass am Ende der Reaktion ausschließlich das saubere Produkt in Lösung vorliegt. Durch geeignete

Kombination verschiedener Festphasenreagenzien ist so auch die Synthese komplexer Moleküle möglich, was Ley et al. für den Naturstoff Sildenafil^[14] (5Viagra, vgl. **Abbildung 4**) aber auch für viele weitere Beispiele demonstrierte.^[13]



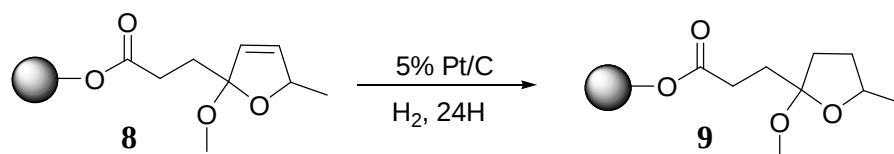
5

Abbildung 4. Sildenafil (Viagra)

Sowohl die Festphasensynthese als auch die Festphasenreagenzien stellen heute wichtige Werkzeuge der organischen Synthese und der kombinatorischen Chemie dar. Ein großes Problem beider Ansätze ist jedoch, dass Reaktionen, an denen immobilisierte Substrate beteiligt sind, häufig durch hohe Massentransportlimitierungen charakterisiert sind. Durch die Immobilisierung am festen Träger sind die Moleküle in ihrer Beweglichkeit stark eingeschränkt und damit auch der Kontakt mit den Reaktionskomponenten in Lösung. Dies führt zu hohen Reaktionszeiten sowie einem erhöhten Bedarf an Substrat- und Katalysatormenge. In der Literatur sind verschiedene Techniken bekannt, um den Massentransport zu erhöhen.

Zu den Standardmethoden zählt die Indizierung des Aufquellens (engl. Swelling) der Polymere durch Zugabe eines Lösungsmittels mit einer dem polymeren Träger ähnlichen Polarität. Der Begriff „Swelling“ bezeichnet die Volumenvergrößerung des Polymers und sorgt dafür, dass aus den festen Harzen eine gelartige Matrix wird, die sowohl zu einer Erhöhung der Beweglichkeit kovalent gebundener Substrate auf dem Träger als auch der Moleküle in den gequollenen Poren des Polymeres führt. Ley et al. erzielten weiterhin erhebliche Steigerungen der Reaktivität von Festphasenreaktionen durch den Einsatz von Mikrowellen. Der erfolgreiche Einsatz dieser Technik konnte sowohl für die Synthese von Substanzbibliotheken^[15] als auch für die Naturstoffsynthese^[16] gezeigt werden.

Die Durchführung von Reaktionen mit gasförmigen Substraten an der festen Phase stellt jedoch trotz der vorgestellten Techniken bis heute eine Herausforderung dar. Bei diesen Reaktionen wird die Massentransportlimitierung durch die zusätzliche gasförmige Phase noch verstärkt: Wie **Abbildung 5** veranschaulicht, müssen die in organischen Lösungsmitteln oft nur schlecht löslichen Gasmoleküle durch das flüssige Lösungsmittel zu den gebundenen Substratmolekülen diffundieren, um reagieren zu können.



Schema 3. Hydrierungsreaktion an löslichen Polymerträgern^[18]

In den vergangenen beiden Abschnitten wurden verschiedene Möglichkeiten vorgestellt, die Massentransferlimitierung von Reaktionen an festphasengebundenen Substraten zu überwinden. Im Rahmen dieser Arbeit soll eine Erhöhung des Massentransportes durch den Einsatz von komprimiertem Kohlendioxid erzielt werden. In Gegenwart von komprimiertem Kohlendioxid nehmen Massentransport und Gaslöslichkeit zu, während Viskosität und Oberflächenspannung verringert werden. Aus diesem Grund stellt das komprimierte Gas ein attraktives Lösungsmittelsystem dar, das bereits in vielen Reaktionen erfolgreich eingesetzt wurde.^[20-23] In den folgenden Abschnitten wird zunächst auf die Eigenschaften von CO₂ sowie auf bisherige Anwendungen und Entwicklungen in heterogenen Reaktionen eingegangen.

1.2 Kohlendioxid in heterogenen Reaktionen

1.2.1 Allgemeines

Für die Verwendung von komprimiertem Kohlendioxid zur Verbesserung des Massentransportes sind prinzipiell zwei verschiedene Systeme möglich: Zum einen kann im überkritischen, einphasigen Bereich gearbeitet werden. Zum anderen ist gerade in den letzten Jahren aber auch das zweiphasige System flüssig-gasförmig intensiv untersucht worden, für das sich der Begriff „Expanded Liquid“ durchgesetzt hat. Hier wird die Reaktion zwar in Gegenwart von komprimiertem CO₂ aber unterhalb des kritischen Punktes der gesamten Reaktionsmischung durchgeführt. Auf beide Systeme soll im Folgenden näher eingegangen werden.

1.2.2 Das einphasige System: Überkritisches Kohlendioxid

Wird eine Flüssigkeit erwärmt, so nimmt ihre Dichte ab, während die Kompression eines Gases zu einer Zunahme der Dichte führt. Ab dem sog. kritischen Punkt sind Dichte von Gas und Flüssigkeit gleich, sodass die Phasengrenze verschwindet. Diesen Zustand bezeichnet man als überkritisch. In **Abbildung 6** wird dieses Phänomen im Phasendiagramm für CO₂ veranschaulicht.

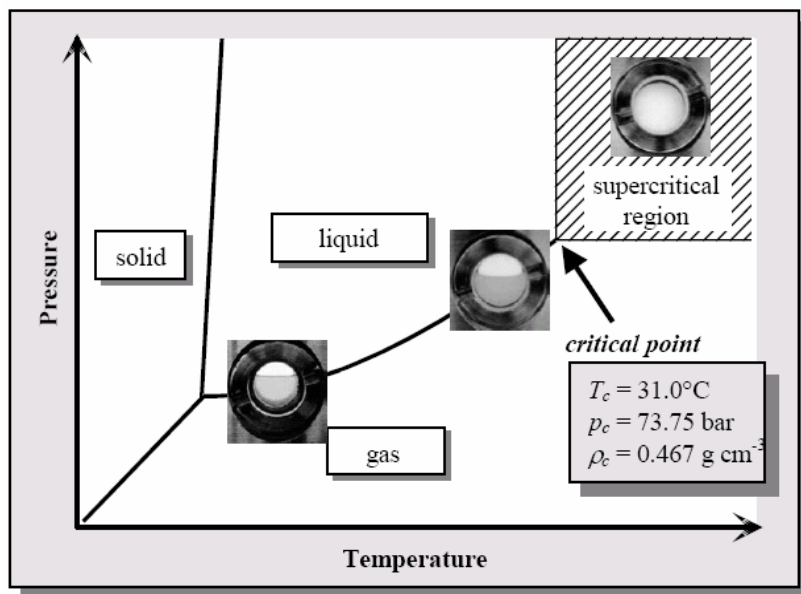


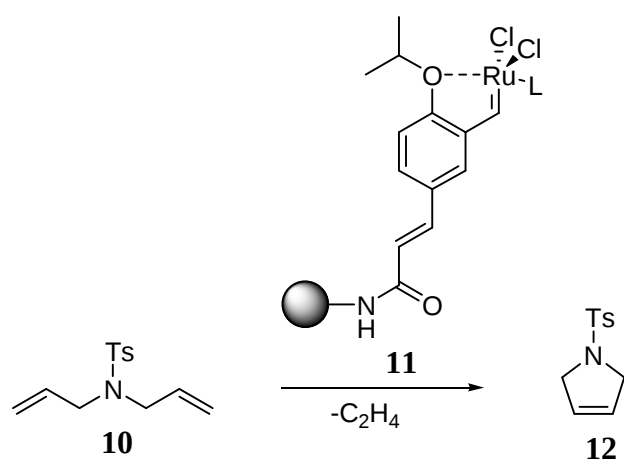
Abbildung 6. Phasendiagramm von Kohlendioxid^[20]

Zu sehen sind die drei Phasengrenzlinien der Sublimations-, Schmelz- und Dampfdruckkurve, die sich im sog. Tripelpunkt treffen. Der Endpunkt der Dampfdruckkurve ist der kritische Punkt; jenseits davon existiert keine Phasengrenze, flüssiger und gasförmiger Zustand werden ununterscheidbar. Zur Verdeutlichung dieses Vorgangs wurden Bilder des Übergangs vom zweiphasigen System (flüssig-gasförmig) in die überkritische, homogene Phase in die Abbildung eingefügt. Um einen besseren Kontrast zu erhalten, wurden kleine Mengen eines Metallkomplexes darin gelöst. Kohlendioxid zeichnet sich durch besonders moderate kritische Werte aus. Sowohl die kritische Temperatur von $T_c = 329.15 \text{ K}$ als auch der kritische Druck $p_c = 73.75 \text{ bar}$ sind technisch gut handhabbar.^[20-22]

Für heterogene Reaktionen sind überkritische Fluide deshalb so attraktiv, weil sie Eigenschaften von Flüssigkeiten und Gasen in idealer Weise in sich vereinen.^[23] Während die Dichte mit der einer Flüssigkeit vergleichbar ist, spiegeln Viskosität und Diffusionskoeffizienten eher die Eigenschaften von Gasen wider. Auf diese Weise ist eine relativ gute Löslichkeit vieler organischer Substanzen einerseits sowie ein im Vergleich zu Flüssigkeiten erhöhter Massentransport andererseits gegeben. Darüber hinaus füllen überkritische Fluide den Gasen entsprechend den gesamten ihnen zur Verfügung stehenden Raum aus. Das überkritische Fluid kann somit effizient gelöste Stoffe in feste Materialien einbringen oder herausextrahieren. Da weiterhin keine Oberflächenspannung mehr vorliegt, sind bei vollständiger Löslichkeit aller Reaktionspartner die Reaktionen an festen Phasen im überkritischen Bereich den Reaktionen in Lösung in vielerlei Hinsicht überlegen.

Industriell wird überkritisches CO_2 hauptsächlich für die Extraktion verwendet.^[24] Die Extraktion von Koffein aus Kaffeebohnen stellt dabei ein herausragendes Beispiel einer „Green Technology“ dar, die allen vorherigen Techniken zudem an Effektivität überlegen ist.

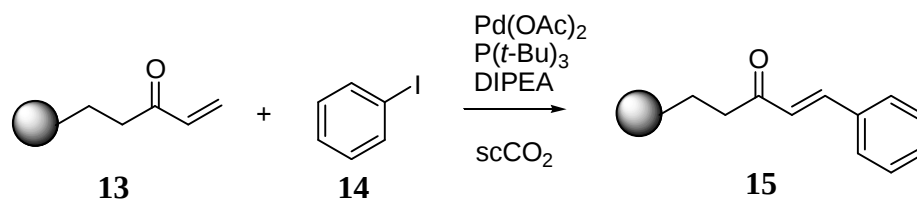
Wissenschaftlich wurde die Verwendung von scCO_2 für Festphasensynthesen bisher kaum untersucht. Es gibt jedoch einige Arbeiten zu immobilisierten Katalysatoren, die in Gegenwart von scCO_2 eingesetzt werden.^[25-29] Als Beispiel seien hier Bannewarth et al. aufgeführt. Die Gruppe verwendete die immobilisierten Hoveyda-Katalysatoren **11** für die Metathese-Reaktion des Dienamins **10** zum Pyrrol **12** und erzielten in scCO_2 Umsätze von bis zu 98 % (**Schema 4**).^[30]



Schema 4. Metathesereaktion mit immobilisiertem Hoveyda Katalysator^[30]

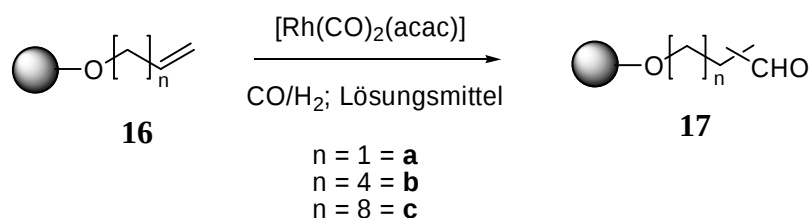
Als Trägermaterial zeichnete sich insbesondere das HypoGel 400 aus, bei dem es sich um Polystyrol mit Einheiten niedermolekularen Oligo(ethylenglycol)s handelt. Bannewarth führt die guten Ergebnisse auf die relativ hohe Beweglichkeit der Oligoethylen-Linkergruppen in scCO_2 zurück, die so die Zugänglichkeit der aktiven katalytischen Zentren im überkritischen Medium begünstigen.^[31,32]

Für Reaktionen mit festphasengebundenen Substraten in Gegenwart von scCO_2 gibt es in der Literatur hingegen lediglich ein einziges Beispiel: Holmes et al. berichten von der Heck-Reaktion, die mit dem immobilisierten, in überkritischem CO_2 hochreaktiven Katalysatorsystem aus Palladiumacetat und dem Phosphinliganden $\text{P}(t\text{-Bu})_3$ zu fast quantitative Ausbeuten führt (**Schema 5**).^[33]



Schema 5. Heck-Reaktion an fester Phase in Gegenwart von scCO_2 ^[33]

Innerhalb unserer Gruppe wurde erstmalig eine Festphasensynthese mit gasförmigen Substraten in überkritischem CO_2 untersucht. Makarczyk beschäftigte sich in Anlehnung an die bereits in Kapitel 1.1 beschriebenen Arbeiten von Taddei et al. ^[17] mit der Hydroformylierung von α -Olefinen an fester Phase (**Schema 6**). ^[34] An Trityl-Polystyrol gebundener Allylalkohol (**16a**), 1-Hexen-5-ol (**16b**) sowie 1-Decen-9-ol (**16c**) wurden jeweils mit Synthesegas und $[\text{Rh}(\text{CO})_2(\text{acac})]$ in Gegenwart von überkritischem CO_2 zu den entsprechenden Aldehyden **17a-c** umgesetzt.



Schema 6. Hydroformylierung an fester Phase ^[34]

Nach Abspaltung mit Trifluoressigsäure wurden Umsätze von weniger als 10% detektiert. Erst die Zugabe geringer Mengen Octen, die der Überprüfung der Katalysatoraktivität dienen sollten, führte interessanterweise sowohl zur Umsetzung des Octens zum Octanal als auch zur Umsetzung des gebundenen Decens auf dem Träger. Eine mögliche Erklärung für diese Beobachtung war, dass das zusätzliche Octen zum Aufquellen (engl. Swelling) des Polymers führte. Es wurde vermutet, dass die Zugabe des Octens das Swelling gegenüber reinem CO_2 erhöhte und somit auch den erhöhten Umsatz der Reaktion bedingte. Um diese Vermutung zu unterlegen, gab Makarczyk geringe Mengen an Dichlormethan und Toluol als Co-Solvens zur Reaktion. Nach Optimierung des Verhältnisses von Co-Solvens zu Polymer konnten für alle untersuchten Reaktionen Umsätze und Selektivitäten zu den entsprechenden Aldehyden von 99% erzielt werden.

Weiterhin erfolgte eine Untersuchung bezüglich der Notwendigkeit der Durchmischung der Reaktionsmischung während der Reaktion. Es zeigte sich, dass die Hydroformylierung von festphasengebundenem Hexenol **16b** in Toluol ohne Schütteln der Reaktionsmischung zu keinem Umsatz führte, während mit Schütteln Umsätze von 99% erreicht werden konnten.

Dahingegen ist bei einer Reaktionsführung in scCO₂ für gleiche Umsätze das Schütteln nicht notwendig. Die wichtigsten Ergebnisse der Arbeit sind in **Tabelle 1** zusammengefasst.

Tabelle 1. Umsätze der Hydroformylierung an fester Phase nach Makarczyk

Substrat	Lösungsmittel	Schütteln	Umsatz [%] ^[a]	n/iso-Verhältnis [%]
16b	Toluol	nein	0	-
16b	Toluol	ja	99	1.1/1
16b	CO ₂	nein	<10	-
16b	CO ₂ + Toluol ^[b]	nein	99	1.3/1
16c	CO ₂ + Toluol ^[b]	nein	99	1.4/1
16a	CO ₂ + Toluol ^[b]	nein	99	1.4/1

Reaktionsbedingungen: 0.1 eq [Rh(CO)₂(acac)], p(CO/H₂) = 40 bar; T = 60 °C ^[a] zu n- und iso-Aldehyden;
^[b] Gesamtdruck 230-250 bar

Dies ist unseren Wissens das bislang einzige Beispiel einer Festphasensynthese mit gasförmigen Substraten. Die Ergebnisse von Makarczyk unterstützen die einleitend gestellten Vermutungen bezüglich einer Erhöhung des Massentransfers in Festphasenreaktionen mit gasförmigen Substraten durch überkritisches CO₂: Bei der Reaktion in der überkritischen Phase ist der Massentransfer soweit erhöht, dass auf das Schütteln des Reaktionsgemisches verzichtet werden kann. Überkritisches CO₂ zeichnet sich also als „green solvent“ aus, das die Massentransferlimitierungen von katalytischen Festphasenreaktionen verringern kann. Dennoch ist seine Anwendung limitiert, da nur wenige organische Substanzen und Katalysatoren in dem sehr unpolaren Lösungsmittel löslich sind. Weiterhin bleibt offen, ob der für die Hydroformylierung beobachtete Trend sich auch für weitere Reaktionen beobachten lässt. Aus diesem Grund soll im folgenden Abschnitt und auch im Rahmen dieser Arbeit auf die seit Kurzem wachsendes Interesse erhaltenden „Expanded Liquids“ eingegangen werden, die eine gute Alternative zu reinem scCO₂ darstellen können.^[35-38]

1.2.3 Das zweiphasige System: Expanded Liquids

Bei den “Expanded Liquids” (XPL) handelt es sich um zweiphasige Systeme aus einer organischen Flüssigkeit (Substrat, Lösungsmittel) in Gegenwart eines komprimierten oder überkritischen Gases. Das Gas kann dabei bei Drücken und Temperaturen unter oder oberhalb der kritischen Daten des reinen Gases vorliegen. Entscheidend ist, dass diese Parameter unterhalb der kritischen Daten der gesamten Reaktionsmischung liegen, sodass ein zweiphasiges System resultiert. An dieser Stelle soll lediglich auf Systeme mit CO₂

eingegangen werden. Da CO_2 in den meisten organischen Lösungsmitteln sehr gut löslich ist, geht die Anwesenheit von komprimiertem CO_2 in der Regel mit einer Volumenzunahme des Lösungsmittels um das 5-10-fache einher, woraus die Bezeichnung „Expanded Liquids“ resultiert.^[35-38]

Durch den Zusatz von CO_2 werden die Eigenschaften der flüssigen organischen Phase ganz entscheidend beeinflusst. Viskosität und Oberflächenspannung nehmen ab, während der Massentransport und die Gaslöslichkeit zunehmen. Gegenüber überkritischem CO_2 ist zudem eine bessere Löslichkeit vieler organischer Substanzen gegeben. **Abbildung 7** beschreibt die drei unterschiedlichen Systeme konventionelles Lösungsmittel, XPL und überkritischer Zustand für eine homogen katalysierte Hydrierung.

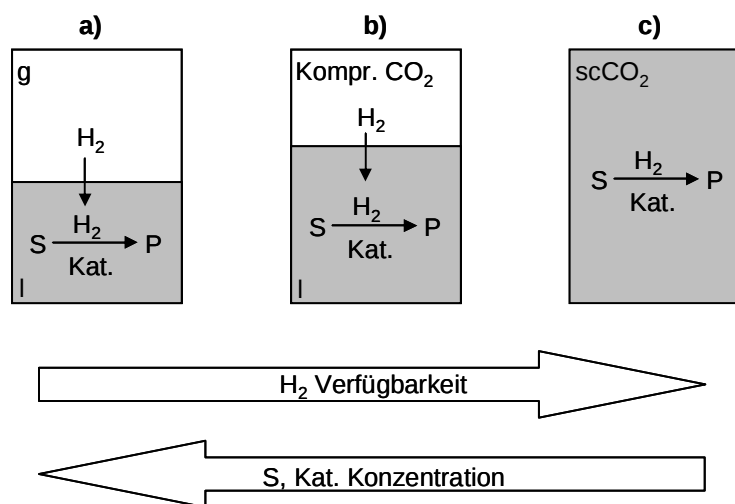
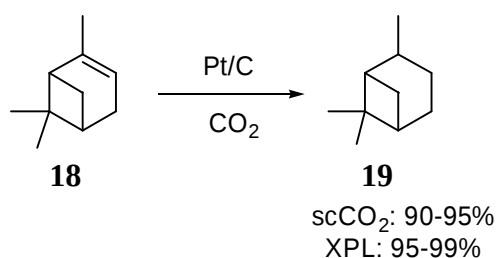


Abbildung 7. Organometallkomplex-katalysierte Hydrierung (a) unter konventionellen Methoden, (b) im XPL und (c) in scCO_2 ^[39]

In **Abbildung 7a** liegt das konventionelle Zweiphasensystem flüssig-gasförmig vor. Im Vergleich dazu nehmen im XPL (**Abbildung 7b**) Gaslöslichkeit und Massentransport zu, was sich für den überkritischen Fall weiter fortsetzt (**Abbildung 7c**). Hier sind alle Massentransportlimitierungen aufgehoben und ein einphasiges Reaktionssystem liegt vor, in dem das Gas vollständig gelöst ist. Während sowohl die Verfügbarkeit des Wasserstoffes als auch der Massentransport von **a**) nach **c**) zunehmen, nimmt die Konzentration der gelösten Substanzen jedoch in der gleichen Richtung ab, da sowohl der Katalysator als auch das Substrat im überkritischen Zustand über ein wesentlich größeres Volumen verteilt sind. Je nachdem, ob für eine vorliegende Reaktion die hohe Gasverfügbarkeit oder aber eine hohe Substrat- und Katalysatorkonzentration von Bedeutung ist, kann also entweder Fall **b**) oder **c**) die Reaktion begünstigen.

Ein Beispiel einer Reaktionsbegünstigung des Falles **b)** wird von Numas da Ponte et al. gegeben.^[40] Sie untersuchten die Hydrierung von α -Pinen (**18**) zu α -Pinan (**19**) mit heterogenen Platin-Katalysatoren in Gegenwart von CO_2 unter Variation des Reaktionsdruckes und beobachtete wesentliche Steigerungen der Reaktionsrate im zweiphasigen XPL gegenüber dem einphasigen scCO_2 (**Schema 7**). Die Autoren begründen diese Ergebnisse damit, dass im zweiphasigen System die Konzentration des expandierten α -Pins (**18**) wesentlich höher ist als im einphasigen System, in dem das gelöste Substrat **18** über den gesamten Reaktorraum verteilt ist (vgl. **Abbildung 7**).



Schema 7. Hydrierung von α -Pinen (**18**) in Gegenwart von CO_2

In den vergangenen Jahren wurden verschiedene weitere katalytische Reaktionen in XPL-Systemen untersucht. Besonderes Interesse fanden dabei Oxidationen,^[41,42] Hydroformylierungen^[43,44] und Hydrierungen.^[45-51] Ein Beispiel einer industriellen Anwendung gibt die Firma Thomas Swan & Co. Die im Jahre 2002 in Betrieb genommene Anlage zur heterogen katalysierten Herstellung von bis zu 1000 Tonnen Feinchemikalien im Jahr entstand als Gemeinschaftsprojekt von akademischer Forschung durch Poliakoff et al. einerseits und Industrie durch die Firma Thomas Swan & Co. andererseits.^[52-54] Die Anlage nutzt eine der Extraktion sehr ähnliche Technologie, um konventionelle Lösungsmittel durch komprimiertes CO_2 zu substituieren. Dabei liegen sowohl ökologische als auch ökonomische Interessen im Blickfeld des Betreibers, denn durch die Vermeidung von flüchtigen, organischen Lösungsmitteln entfallen auch aufwendige Aufarbeitungsschritte. Dies führt zu einer geringeren Abfallerzeugung und senkt so die Produktionskosten.

Aufgrund der erhöhten Fluidität haben XPL weiterhin auch technische Anwendung in Trennprozessen z. B. für HPLC-Anlagen gefunden.^[55,56] Da die Löslichkeit vieler Substanzen durch Variation der CO_2 -Dichte verändert werden kann, können XPL (wie auch reines scCO_2) darüber hinaus auch als Anti-Solvens verwendet werden, um beispielsweise den Katalysator nach einer Reaktion selektiv auszufällen. Auch für die Synthese von Nanopartikeln hat sich dieses „induzierte Ausfällen“ als vorteilhaft erwiesen.^[57,58]

1.3 Problemstellung und Zielsetzung

Im Rahmen dieser Arbeit sollte der Einfluss von komprimiertem Kohlendioxid auf katalytische Reaktionen an festphasengebundenen Substraten untersucht werden. Betrachtet werden sollte dabei sowohl das einphasige, überkritische System als auch das zweiphasige System der Expanded Liquids. Diese Untersuchungen sollten anhand verschiedener Modellreaktionen erfolgen, die in den folgenden Kapiteln näher beschrieben werden.

Als typischer Vertreter einer Reaktion mit gasförmigen Substraten wurde zunächst die Pauson-Khand Reaktion ausgewählt, die sich zudem durch hohe molekulare Diversität auszeichnet (vgl. Kapitel 2). Hier sollte nach einer Optimierung der Reaktionsparameter eine detaillierte Betrachtung der Reaktion in komprimiertem CO₂ aber auch in organischem Lösungsmittel erfolgen. Weiterhin sollte auch die Möglichkeit einer parallelen Reaktionsführung untersucht werden.

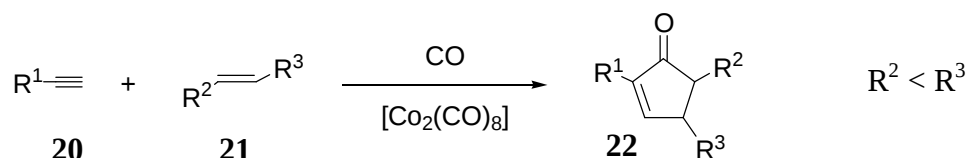
Untersuchungen zur Baylis-Hillman Reaktion an festphasengebundenen Substraten finden sich in Kapitel 3. Die organokatalysierte Reaktion ist aufgrund ihres negativen Aktivierungsvolumens für eine Durchführung in Gegenwart von komprimiertem CO₂ interessant und führt zu den synthetisch attraktiven Allylalkoholen. Sie sollte als weitere Modellreaktion an der festen Phase im ein- und zweiphasigen System mit komprimiertem CO₂ untersucht werden.

Weiterhin sollte durch Kopplung der Baylis-Hillman Reaktion mit einer Hydrierung der festphasengebundenen Baylis-Hillman-Produkte die Durchführung einer Reaktionssequenz an der festen Phase erfolgen. Auf die Hydrierung festphasengebundener Substrate sowie die Durchführung der Reaktionssequenz von Baylis-Hillman Reaktion mit anschließender Hydrierung wird in Kapitel 4 näher eingegangen.

2 Pauson-Khand Reaktion

2.1 Historische Entwicklung und Reaktionsmechanismus

Bei der im Jahre 1971 von Pauson et al. erstmals beschriebenen PKR handelt es sich um eine metallvermittelte [2+2+1]-Cycloaddition eines Alkins **20** und eines Alkens **21** mit Kohlenmonoxid zu Cyclopentenonen **22** (Schema 8).^[59]

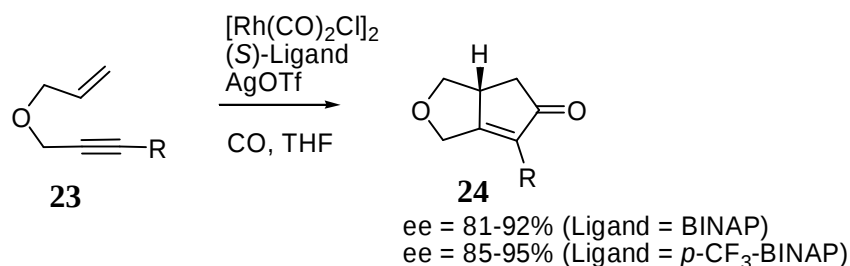


Schema 8. Allgemeines Schema der Pauson-Khand Reaktion

Während diese Reaktion zunächst lediglich mit stöchiometrischen Mengen der toxischen Alkin-Hexacarbonyldicobalt(0)-Komplexe bekannt war, berichteten ebenfalls Pauson et al. im Jahre 1973 über erste Beispiele einer katalytischen Reaktion mit Dicobaltoctacarbonyl.^[60] Allerdings wurden in diesem Ansatz ausschließlich gespannte und reaktive Olefine verwendet, und trotz dieser frühen Beschreibung einer katalytischen PKR wurde lange Zeit in den meisten Anwendungen der stöchiometrische Ansatz gewählt.^[61-65] Erst in den neunziger Jahren veröffentlichte Rautenstrauch seine Untersuchungen zur PKR unter katalytischen Bedingungen. Allerdings lief diese Reaktion nur unter hohen CO-Drücken und hohen Temperaturen ab.^[66] Ende der neunziger Jahre folgten Veröffentlichungen von Livinghouse^[67,68] und Krafft,^[69] die mit CO-Drücken von 1 bar und Temperaturen um 70 °C arbeiten. Während Livinghouse seine guten Ergebnisse über einen hohen Reinheitsgrad des verwendeten Dicobaltoctacarbonyls erklärte, erreichte Krafft eine hohe Effizienz durch Zugabe von Lewis-Basen. Seit dieser Zeit folgte eine Vielzahl von Veröffentlichungen über neue Entwicklungen.^[70-74]

Praktikablere Alternativen zum ursprünglichen Katalysator wurden entwickelt, und die Forschungen zu anderen Übergangsmetallkomplexen auf Basis von Titan, Rhodium, Ruthenium und Iridium haben zu eindrucksvollen Verbesserungen in der katalytischen Aktivität geführt. Asymmetrische Varianten der katalytischen Cycloaddition^[75-78] stehen mittlerweile ebenso zur Verfügung wie eine große Anzahl von Promotoren zur gesteigerten Effizienz bei der stöchiometrischen Reaktionsführung.^[79,80] Als Beispiel von Promotoren seien tertiäre Amin-*N*-oxide genannt, die als Oxidationsmittel einen Kohlenmonoxid-Liganden am Dicobaltoctacarbonyl entfernen und so eine freie Koordinationsstelle am

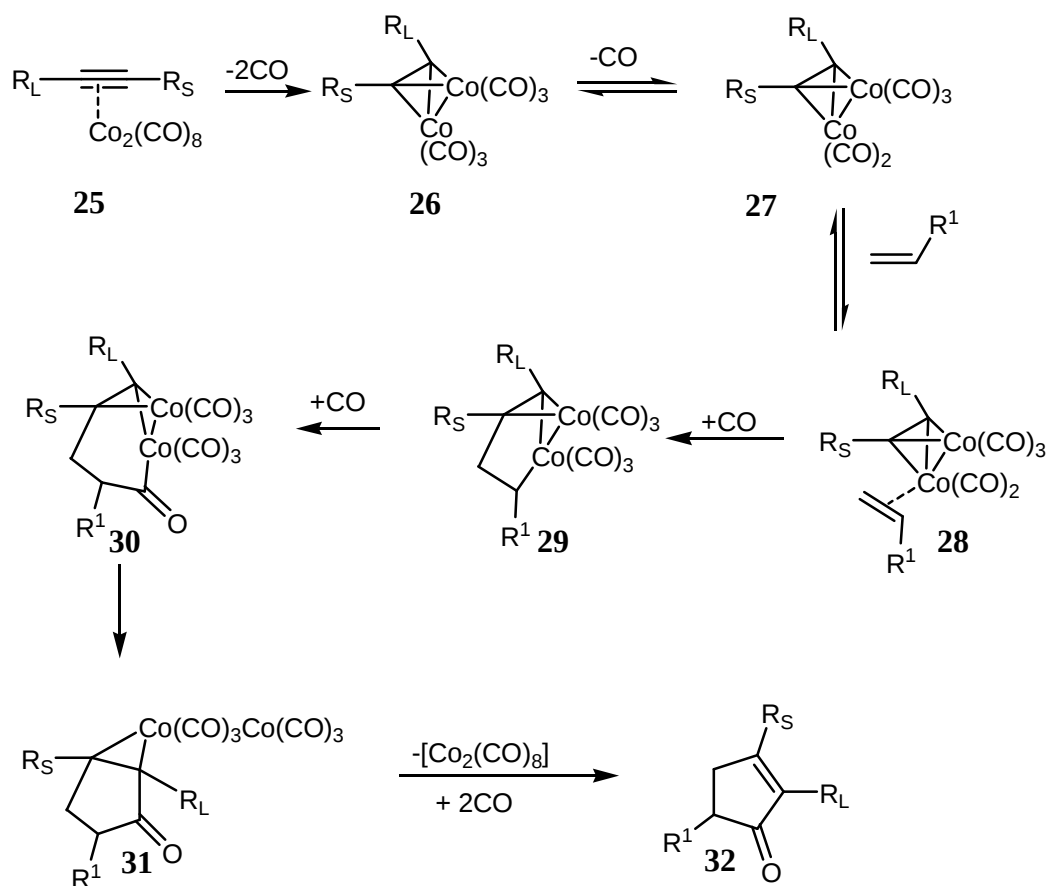
Cobalt-Atom erzeugen. Diese freie Stelle wiederum führt zur Addition des Olefins. Über die asymmetrische katalytische Reaktionsführung wird erstmalig im Jahre 1996 berichtet. Buchwald et al. überführten in der intramolekularen PKR verschiedene Enine in die entsprechenden bicyclischen Cyclopentenone, wobei ein chiraler Titanocen-Komplex als Katalysator verwendet wurde.^[81] Seitdem hat sich die Entwicklung gerade auf dem Gebiet der asymmetrischen Pauson-Khand Reaktion stark weiter entwickelt. Aktuelle Studien beschäftigen sich vielfach mit der Verwendung axial-chiraler Phosphine, unter denen sich insbesondere elektronenarme Binap-Derivate in Verbindung mit elektronenreichen Alkinen **23** bewährt haben (**Schema 9**).^[82]



Schema 9. Asymmetrische PKR mit BINAP-Liganden^[80]

In unserer Gruppe wurde kürzlich erstmals über die erfolgreiche Verwendung des kommerziell erhältlichen Raney-Cobalt als heterogener Katalysator sowohl für die intra- wie auch die intermolekulare Pauson-Khand Reaktion berichtet, worauf in Kapitel 2.5.6 näher eingegangen wird.^[83,84]

Der Mechanismus der Pauson-Khand Reaktion war Gegenstand umfangreicher Studien.^[85-88] Der bis heute allgemein akzeptierte Mechanismus wurde durch Magnus et al. 1985 vorgeschlagen (**Schema 10**).^[89,90] Ausgehend vom Hexacarbonylkomplex **25** ist der erste, stark endotherme Reaktionsschritt der Verlust eines CO-Liganden unter Bildung einer freien Koordinationsstelle im Intermediat **27**.^[91] Das Alken addiert an das Cobaltzentrum in **27** und insertiert anschließend in die weniger gehinderte Co-C-Bindung unter Bildung des Cobaltacyclus **29**. Dieser Schritt legt die regio- und stereochemischen Produkteigenschaften fest und wird überdies als geschwindigkeitsbestimmend angesehen.^[92,93] Die letzten beiden Schritte umfassen die CO-Aufnahme und die reduktive Eliminierung zum Cyclopentenon **32**.



Schema 10. Mechanismus der durch $[\text{Co}_2(\text{CO})_8]$ vermittelten PKR nach Magnus et al.;^[89] R_L = großer Rest; R_S = kleiner Rest

Das große Interesse an der PKR liegt vor allem darin begründet, dass hier in einem Reaktionsschritt einfache Reaktanden mit großer Regio- und Stereoselektivität in die synthetisch nützliche Cyclopentenon-Einheit überführt werden. Der Cyclopentenonring ist Bestandteil vieler Naturstoffe und medizinischer Wirkstoffe und ermöglicht durch die funktionellen Gruppen eine Vielzahl weiterer chemischer Transformationen. Die biologische Aktivität vieler Prostaglandine beispielsweise liegt in der α,β -ungesättigten Carbonylfunktion begründet, was in Studien gezeigt werden konnte, in denen die biologische Aktivität von Cyclopenten-2-on mit den entsprechenden Daten von Cyclopentanon und Cyclopenten verglichen wurde.^[94] Als Beispiel einer bioaktiven Substanz mit einer α,β -ungesättigten Cyclopentenon-Einheit seien das Prostaglandin Δ^7 -PG- A_1 **33** und sein Methyl-Ester **34** genannt, die beide signifikante Anti-Tumor-Aktivität zeigen. Die ungesättigte Δ^7 -Gruppe gilt als Ursache der hohen anti-neoplastischen Aktivität und gibt somit neue Möglichkeiten bei der Chemotherapie, während die C-15 Hydroxyl-Gruppe und ihre Stereochemie keinen starken Einfluss auf die Aktivität zu haben scheinen (**Abbildung 8**).^[95, 96]

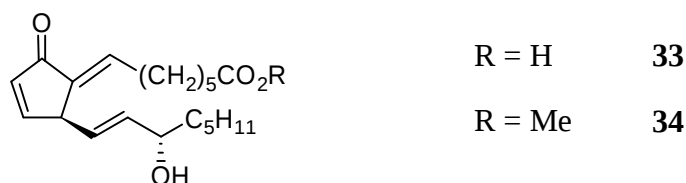


Abbildung 8. Prostaglandin Δ^7 -PG- A_1 (**33**) und sein Methyl-Ester (**34**)

Weiterhin ist der Cyclopentenonring ein nützlicher Baustein für die Synthese anderer biologisch aktiver Stoffe, da die α,β -ungesättigte Carbonylfunktion z. B. für die Darstellung von Cyclopentanon-Einheiten interessant ist. Bereits technisch eingesetzt wird die Pauson-Khand Reaktion u.a. zur Darstellung von Bicyclo[3.3.0]octenonen, welche als Intermediate in der Totalsynthese der antibiotisch wirksamen Naturstoffe Coriolin **35** und Hirsutsäure **36** verwendet werden.^[97]

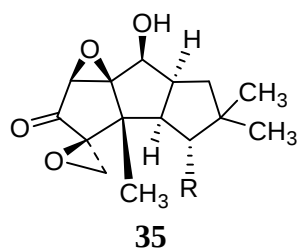


Abbildung 9. Coriolin (**35**)

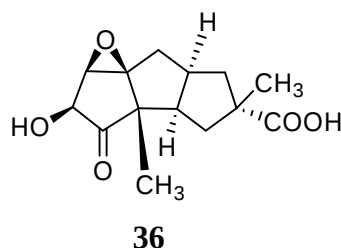


Abbildung 10. Hirsutsäure (**36**)

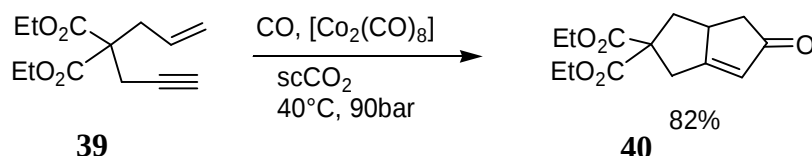
Zu Untersuchungen zur PKR in überkritischen Fluiden existieren bisher nur wenige Veröffentlichungen. Rausch et al. erreichten mit der stöchiometrischen PKR von cyclischen Dienen in überkritischem Ethen eine Verdreifachung der Ausbeute und eine verkürzte Reaktionszeit von 100 h auf 40 h gegenüber der Reaktion in Toluol (**Schema 11**).^[98]



Schema 11. Pauson-Khand Reaktion in überkritischem Ethen^[98]

Auch Jeong et al. berichten von der erfolgreichen Durchführung einer katalytischen PKR in überkritischem Ethen.^[99] Neben A. Wegner,^[100] der sich im Rahmen seiner Dissertation mit der gleichen Reaktion beschäftigte, sind Jeong et al. bis heute die einzige Gruppe, die Pauson-Khand Reaktionen in $scCO_2$ durchführten: Die in **Schema 12** dargestellte intramolekulare Reaktion von 2-Allyl-2-propargylmalonsäurediethylester (**39**) zum entsprechenden

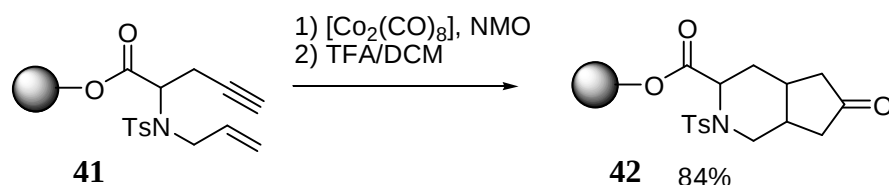
bicyclischen Keton **40** verläuft unter hohen CO-Drücken von 15 - 30 bar mit einer Ausbeute von 82 %.^[101]



Schema 12. Intramolekulare PKR in scCO_2 ^[101]

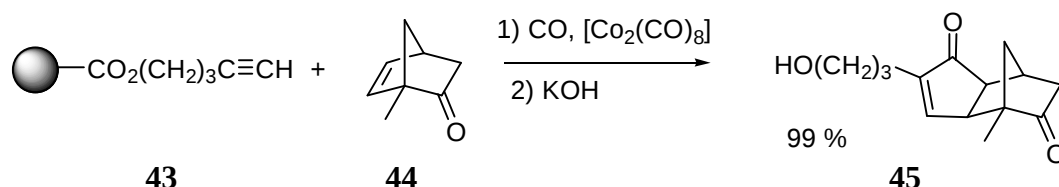
2.2 Pauson-Khand Reaktion an festphasengebundenen Substraten

An der festen Phase ist mit konventionellen Lösungsmitteln sowohl die intra- als auch die intermolekulare Pauson-Khand Reaktion bekannt. Bolton et al. erzielten in der stöchiometrischen, intramolekularen PKR an Wang-Harz Umsätze von bis zu 84 % (**Schema 13**).^[102]



Schema 13. Stöchiometrische, intramolekulare PKR an der festen Phase^[102]

Schore et al. untersuchten die stöchiometrische, intermolekulare PKR immobilisierter Alkine mit verschiedenen Norbornen Derivaten und erzielten wesentlich höhere Umsätze als bei den in Lösung durchgeführten Vergleichsreaktionen.^[103] Durch die Immobilisierung der Alkin-Komponente wird das bei der PKR häufig auftretende Problem der geringen Chemo-selektivität elegant vermieden. So treten zumeist bei der Verwendung acyclischer, gradkettiger Alkine in Lösung Trimerisierungen zu Aromaten auf, die durch die Immobilisierung unterdrückt werden können.

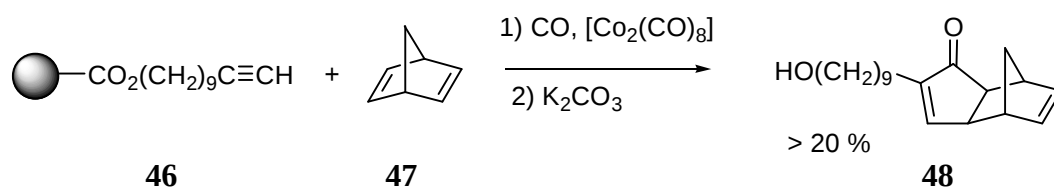


Schema 14. Stöchiometrische, intermolekulare PKR an fester Phase^[103]

Schore erzielte für die Reaktion des polymergebundenen Pentinols **43** mit dem Norbornen **44** Ausbeuten des entsprechenden Cycloadduktes **45** von 99 % (Mischung der Regioisomere),

während für die gleiche Reaktion in homogener Lösung (Benzol) lediglich 8% Ausbeute erhalten wurde (**Schema 14**).

Beispiele einer PKR an der festen Phase in Gegenwart von scCO_2 sind in der Literatur bislang nicht bekannt. Innerhalb unserer Gruppe fanden jedoch erste orientierende Untersuchungen statt.^[104-106] So konnte die PKR von festphasengebundenem 10-Undecin-1-ol (**46**) mit Norbornadien (**47**) und CO mit Umsätzen von 20% durchgeführt werden (**Schema 15**). Diese vorläufigen Ergebnisse bildeten den Ausgangspunkt der in diesem Kapitel beschriebenen experimentellen Arbeiten.



Schema 15. Katalytische, intermolekulare PKR an fester Phase in scCO_2 ^[105]

2.3 Problemstellung und Zielsetzung

Ziel dieser Arbeiten war die Untersuchung der Cobalt-katalysierten inter- und intramolekularen Pauson-Khand Reaktion in Gegenwart von komprimiertem Kohlendioxid an der festen Phase. Dazu sollten zunächst verschiedene Linker untersucht werden, um durch Wahl eines geeigneten Trägersystems die Pauson-Khand Reaktion für die Festphasensynthese zugänglich zu machen. Nach einer Optimierung der Reaktionsbedingungen sollte eine detaillierte Untersuchung der Pauson-Khand Reaktion an der festen Phase erfolgen. Schwerpunkte dieser Untersuchungen sollten dabei zum einen auf dem Vergleich der Reaktionen in organischem Lösungsmittel mit Reaktionen in Gegenwart von CO_2 liegen. Zum anderen sollte auch die Abhängigkeit des Reaktionsumsatzes von der CO_2 -Dichte intensiv untersucht werden. Schließlich sollte auch die Möglichkeit einer parallelen Reaktionsführung der Pauson-Khand Reaktion an festphasengebundenen Substraten überprüft werden.

Neben den Untersuchungen in Gegenwart von komprimiertem CO_2 sollte anhand der Pauson-Khand Reaktion weiterhin gezeigt werden, dass die Festphasensynthese ein effizientes Werkzeug zur Überprüfung des heterogenen Charakters von Katalysatoren darstellt.

2.4 Auswahl des Trägersystems

2.4.1 Quervernetztes Polystyrol als Rückgrat

Die in der Festphasensynthese verwendeten Trägersysteme bestehen in der Regel aus einem Polymer-Rückgrat sowie einem Linker, der die kovalente Verbindung zu den immobilisierten Molekülen ermöglicht (**Abbildung 11**).

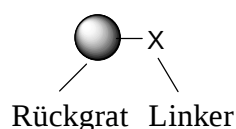


Abbildung 11. Trägersystem mit Polymer-Rückgrat und Linker

In **Abbildung 12** ist als klassisches Trägersystem das Merrifield-Harz dargestellt, in dem Chlorid-Gruppen als Linker fungieren. Im Rahmen dieser Arbeit wurden Derivate des Merrifield-Harzes verwendet, die sich nur in den Linkergruppen voneinander unterscheiden.

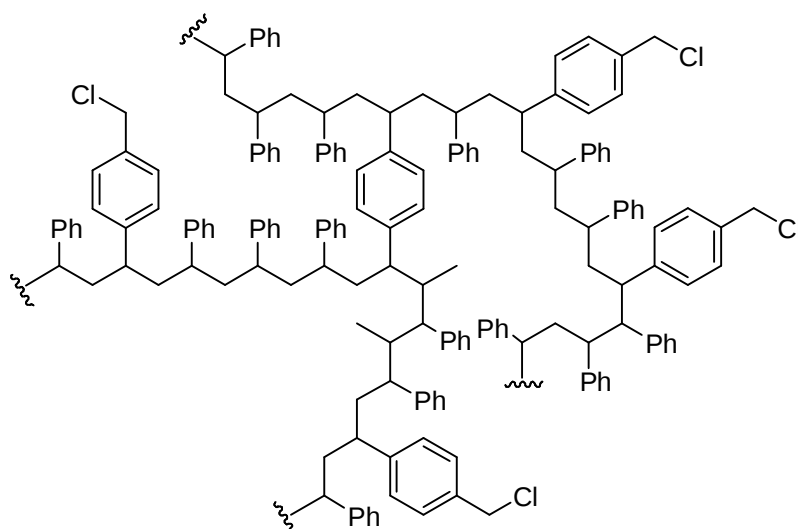


Abbildung 12. Merrifield Harz als klassisches Trägersystem

Das Polymer-Rückgrat ist ein Copolymer aus Styrol und 1% Divinylbenzol. Das Divinylbenzol wird während des Polymerisationsprozesses zugegeben, um die sich bildenden Polystyrolketten zu verknüpfen. Dieser Grad an Quervernetzung reicht aus, um die Ketten zusammenzuhalten und ihnen mechanische Festigkeit und Unlöslichkeit zu verleihen: Das Harz ist in allen gängigen Lösungsmitteln unlöslich, quillt jedoch in unpolaren Lösungsmitteln wie DCM, Et₂O und THF stark auf. In polaren Medien wie Methanol oder Wasser ziehen sich die unpolaren Polymerketten dagegen stark zusammen. Sie können wegen ihres unpolaren Trägergerüstes nur in unpolaren Lösungsmitteln ausreichend solvatisiert werden. Eine gute Solvatisierung ist in klassischen organischen Lösungsmitteln notwendig, um den

Transport der Reagenzien an die aktiven Zentren des Harzes zu ermöglichen (vgl. Kapitel 1.1).

Bei der Pauson-Khand Reaktion bestehen zwei Möglichkeiten einer Immobilisierung des Substrates. Es kann zum einen die Olefin- und zum anderen die Alkin-Komponente immobilisiert werden. Um die bei der Pauson-Khand Reaktion häufig auftretende Nebenreaktion einer Alkin-Trimerisierung zu umgehen, wurde in der vorliegenden Arbeit die Alkin-Gruppe ausgewählt, die über eine Alkohol-Funktion an den festen Träger gebunden werden sollte.^[103] Als Linker wurden hierfür die Carboxy- und die Trityl-Funktion verwendet, auf die in den entsprechenden Kapiteln (2.4.2 und 2.4.3) näher eingegangen werden soll.

2.4.2 Die Carboxy-Funktion als Linker

2.4.2.1 Darstellung des Polystyrol-Alkins 51

Zunächst musste ein geeignetes Alkinol für die Kupplung an den festen Träger gefunden werden. Ausgewählt wurde 4-Pentin-1-ol (**50**), das mit vier Kohlenstoffatomen zwischen Alkohol- und Alkin-Funktion einen genügend großen Abstand zwischen Polymergerüst und funktioneller Gruppe bietet. So ist eine Beweglichkeit der Kette und damit auch die Erreichbarkeit der Alkin-Funktion für die Substrate der Pauson-Khand Reaktion gegeben.

In Analogie zu den Arbeiten von Schore et al. wurde zunächst ein Polystyrolharz mit Carboxyl-Linker (**49**) als Trägersystem verwendet (**Abbildung 13**). Dieses Harz wird in der Festphasensynthese für die Kupplung von Alkoholen und Aminen eingesetzt.^[107-109] Die Kupplung von Alkoholen erfolgt nach Carbodiimid-Aktivierung in Gegenwart von DMAP. Ihre Abspaltung wird durch Hydrolyse im basischen Bereich erzielt.

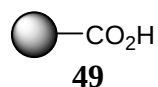
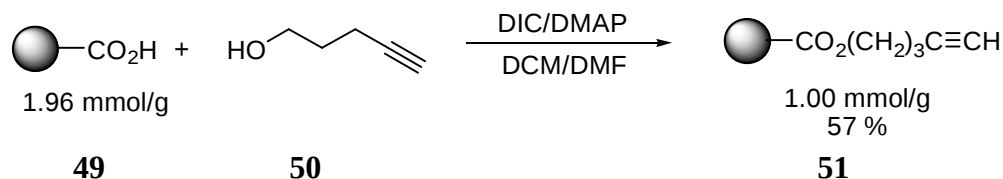


Abbildung 13. Carboxy-Polystyrol Harz **49**

Das Carboxy-Polystyrol **49** wurde in DMF gequollen und mit 5eq (bezogen auf die vom Hersteller angegebene Beladung des Harzes mit Linker-Funktionen) Alkinol **50** in 48 h zum Polystyrol-Alkin **51** umgesetzt (**Schema 16**). Dazu wurde ein speziell für die Festphasensynthese entwickelter Glasreaktor (vgl. **Abbildung 29**, S.68) verwendet, der eine gute Durchmischung der Suspension durch Einleiten eines Inertgases ermöglicht. Das IR-Spektrum des Polystyrol-Alkins zeigt deutlich eine Alkin-Bande bei 2117 cm^{-1} sowie charakteristische Ester-Banden bei 1730 cm^{-1} und 1263 cm^{-1} . Die anschließende Abspaltung

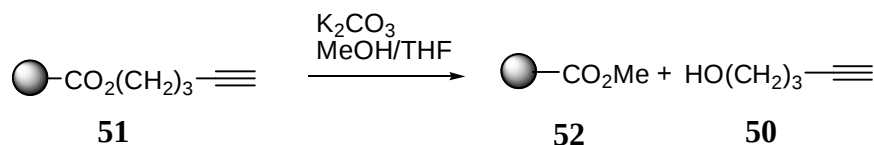
des Alkinols ergab einen Beladungsgrad von 1 mmol/g, was einem Umsatz der Reaktion von 57 % entspricht.



Schema 16. Veresterung des Carboxy-Polystyrols **49** zum Polystyrol-Alkin **51**

2.4.2.2 Optimierung der Abspaltbedingungen

Zur Abspaltung wurde das Polystyrol-Alkin **51** in einem Methanol/THF-Gemisch (2/1) unter Zugabe von 5 eq Kaliumcarbonat für 72 h bei 65 °C unter Rückfluss im Glasreaktor mit Heizmantel mit Inertgas durchmischt (**Schema 17**) und die Reaktionslösung anschließend gaschromatografisch untersucht.



Schema 17. Abspaltung des Alkinols **50** mit Kaliumcarbonat

Dieses Vorgehen wurde solange wiederholt, bis kein Alkinol **50** mehr abgespalten werden konnte. Beim dritten Mal konnte kein weiteres Alkinol **50** mehr detektiert werden. Somit kann davon ausgegangen werden, dass die Abspaltung nach 144 h beendet war. Die Vollständigkeit der Abspaltung konnte mittels IR-Spektroskopie anhand des Fehlens des charakteristischen Alkin-Peaks bei $\tilde{\nu} = 2117 \text{ cm}^{-1}$ bestätigt werden. In **Tabelle 2** sind die abgespaltenen (Gesamt-)Mengen des Alkinols **50** in Abhängigkeit von der Reaktionszeit dargestellt.

Tabelle 2. Abgespaltene Gesamtmengen des Alkinols **50** in Abhängigkeit von der Reaktionszeit

t [h]	Alkinol 50 [mg]
72	17
144	22
216	22

Um die Reaktionszeit zu verkürzen, wurde die Reaktion im Anschluss auch im Ultraschallbad durchgeführt.^[110] Dazu wurde die Reaktionsmischung zunächst für 24 h bei 50 °C im Ultraschallbad erhitzt und die Reaktionslösung anschließend gaschromatografisch untersucht. Auch diese Reaktion wurde so lange wiederholt, bis kein Alkinol mehr detektiert werden

konnte (dreimal). **Tabelle 3** zeigt, dass durch den Einsatz von Ultraschall die Reaktionszeit der Abspaltung von 144 h auf 48 h verkürzt werden kann.

Tabelle 3. Abgespaltene Mengen des Alkinols **50** in Abhängigkeit von der Reaktionszeit im Ultraschallbad

t [h]	Alkinol 50 [mg]
24	10
48	22
72	22

2.4.3 Die Trityl-Funktion als Linker

2.4.3.1 Darstellung von Trityl-Polystyrol Pentin **54**

Ein in der Festphasensynthese häufig verwendetes Trägermaterial für die Immobilisierung von Alkoholen ist das Trityl-Polystyrol **53** (**Abbildung 14**).^[111-113] Dieses ist insbesondere für sehr milde Abspaltbedingungen bekannt, die in der hohen Stabilität der freiwerdenden Trityl-Kationen begründet liegen. Die Kupplung erfolgt nach Standardmethoden in Gegenwart von Pyridin. Für die Abspaltung wird in der Regel ein Gemisch von Trifluoressigsäure (TFA) und Dichlormethan eingesetzt.

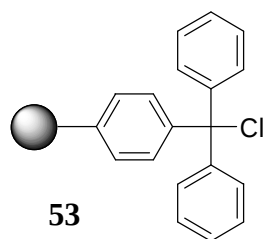
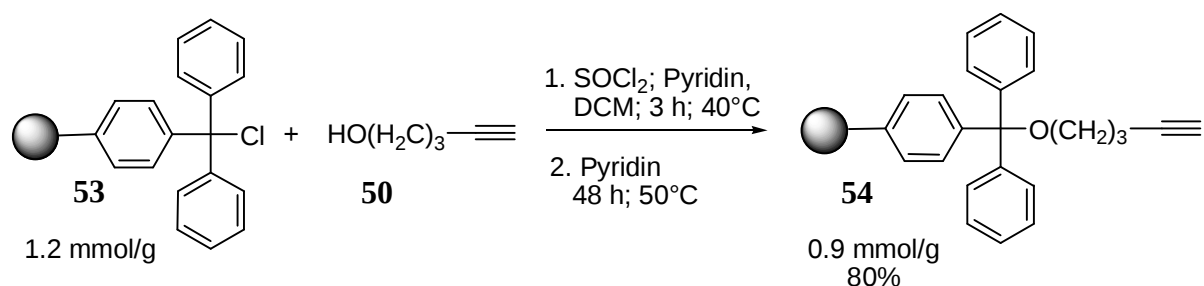


Abbildung 14. Trityl-Polystyrol Harz **53**

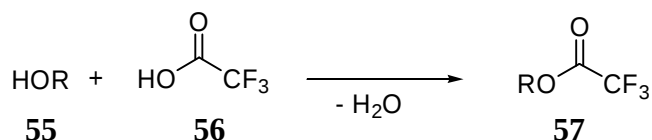
Vor der eigentlichen Kupplungsreaktion wurde das Trityl-Chlorid-Harz **53** zunächst mit 17 eq Thionylchlorid in einer Mischung aus Pyridin und Dichlormethan (1/5) drei Stunden zum Rückfluss erhitzt, um durch Hydrolyse inaktivierte Trityl-Gruppen wieder zu aktivieren. Nach Aufarbeitung wurde das aktivierte Harz mit 24 eq Alkinol **50** in Pyridin bei 50 °C in 48 h zum polymergebundenen Alkinol **54** umgesetzt (**Schema 18**). Abspaltung mit TFA (s. Kapitel 2.4.3.2) ergaben einen Beladungsgrad von 0.9 mmol/g, was einem Umsatz der Kupplungsreaktion von 80% entspricht.



Schema 18. Kupplung von Alkinol **50** an Trityl-Harz **53**

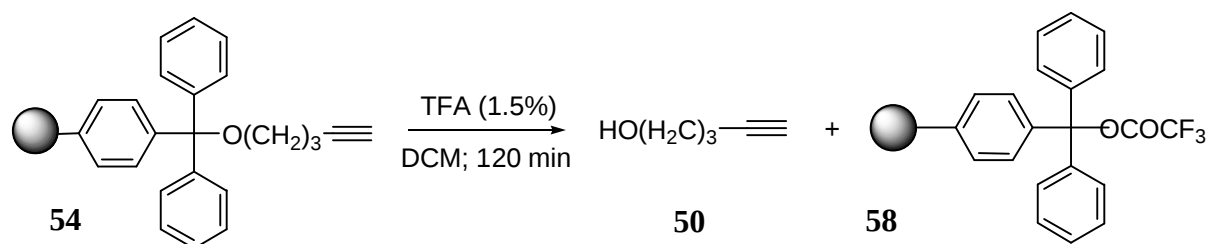
2.4.3.2 Abspaltung des Pentinols **50** vom Trityl-Harz **54**

Ein bei der Abspaltung mit TFA häufig auftretendes Problem ist, dass bereits abgespaltener Alkohol **55** mit überschüssiger Säure **56** zum entsprechenden Trifluor-Ester **57** reagiert (**Schema 19**). Diese Folgereaktion kann durch geeignete Konzentration der Säure einerseits sowie durch optimierte Reaktionszeiten andererseits verhindert werden.



Schema 19. Folgereaktion der Abspaltung mit TFA

Das geträgerte Trityl-Polystyrol **54** wurde in einem Glasreaktor zunächst in DCM zehn Minuten quellen gelassen und anschließend die gleiche Menge TFA-Lösung (3% in DCM) zugegeben und für 60 Minuten leicht mit Argon durchmischt (**Schema 20**). Anschließend wurde die Reaktionslösung abfiltriert und mit Kaliumcarbonat neutralisiert.



Schema 20. Abspaltung des Alkinols **50** mit TFA

Diese Reaktion wurde solange wiederholt, bis kein Alkinol **50** mehr abgespalten werden konnte (dreimal). Da beim dritten Mal kein Alkinol mehr detektiert werden konnte, kann davon ausgegangen werden, dass die Abspaltungsreaktion nach insgesamt 120 Minuten beendet ist. Allerdings ist es nötig, die Reaktion in zwei Schritten à 60 Minuten durchzuführen, da sonst schon abgespaltener Alkohol mit der Trifluoressigsäure verestert (vgl. **Schema 19**).

2.4.4 Vergleich der verwendeten Linker-Funktionen

Eine Übersicht über die untersuchten Linker hinsichtlich der Kupplungs- und Abspaltungsbedingungen gibt **Tabelle 4**.

Tabelle 4. Bedingungen der Kupplung und Abspaltung an Carboxy- und Trityl-Linker

	Kupplung		Abspaltung	
	Reaktionszeit [h]	Ausbeute [%]	Reaktionszeit [h]	Ausbeute [%]
Carboxy	48	57	144 48 ^[a]	>99 >99 ^[a]
Trityl	48	80	2	>99

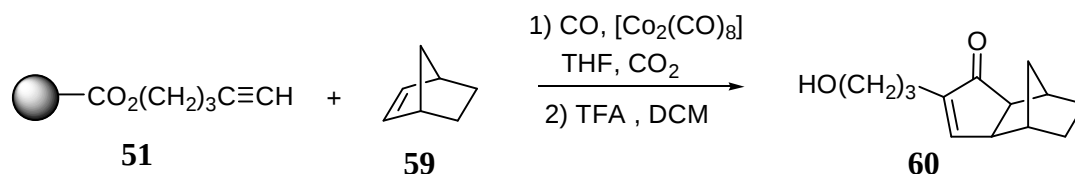
^[a] Abspaltung im Ultraschallbad

Prinzipiell eignen sich beide Linker für die folgenden Untersuchungen zur Pauson-Khand Reaktion. Für beide wurden milde Abspaltbedingungen gefunden, die zudem eine Bestimmung der Beladung ermöglichen. Allerdings zeichnet sich der Trityl-Linker gegenüber dem Carboxy-Linker sowohl durch höhere Ausbeuten bei der Kupplungsreaktion als auch durch eine sehr viel effektivere und zeitsparendere Abspaltung aus.

2.5 Pauson-Khand Reaktion an der festen Phase

2.5.1 Pauson-Khand Reaktion an Carboxy-Polystyrol

In Anlehnung an die Ergebnisse von Schore et al. wurde die Reaktion zunächst mit einem Kohlenmonoxid-Druck von 2 bar und einer Reaktionstemperatur von 80 °C durchgeführt.^[103] Dazu wurden 250 mg des geträgerten Pentinols **51** mit 10 eq Norbornen **59**, 0.1 eq Dicobaltoctacarbonyl und 1 ml THF als Co-Solvens in den Autoklaven gegeben. Anschließend wurden 2 bar Kohlenmonoxid und 3.4 g Kohlendioxid aufgepresst und die Reaktionsapparatur für 17 h auf 80 °C erhitzt. Der Umsatz der Reaktion wurde nach Abspaltung mit TFA gaschromatografisch bestimmt (**Schema 21**). Im zweiphasigen XPL konnten so Umsätze von 30 % erzielt werden.



Schema 21. PKR an Carboxy-Polystyrol

Es ist bekannt, dass die Pauson-Khand Reaktion erst bei hohen Reaktionstemperaturen und hohen CO-Drücken quantitative Umsätze erzielt. Aus diesem Grund wurde zunächst der CO-

Druck auf 20 bar erhöht, was die Ausbeute der Reaktion auf 80 % verbesserte. Nach Erhöhen der Reaktionstemperatur auf 120 °C konnten Ausbeuten des Cycloadduktes **60** von 99 % erzielt werden (**Tabelle 5**). Das *exo/endo*-Verhältnis des Cycloadduktes **60** lag bei allen durchgeführten Pauson-Khand Reaktionen an fester Phase bei 10/1 und entspricht damit dem Verhältnis, das für die analoge PKR in Lösung erhalten wurde.

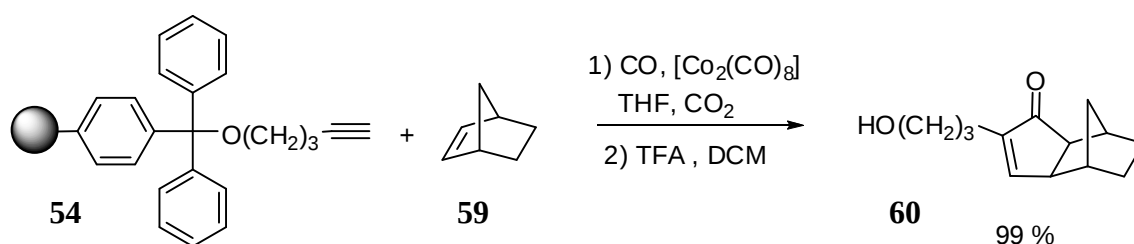
Tabelle 5. Einfluss von CO-Druck und Temperatur auf die PKR

p_{CO} [bar]	p_{gesamt} [bar]	T [°C]	<i>exo/endo</i> -Verhältnis	Ausbeute [%]
2	100	80	10/1	30
20	125	80	10/1	80
20	220	120	10/1	>99

Tabelle 5 zeigt, dass die PKR mit dem Trägersystem Carboxy-Polystyrol in Gegenwart von CO₂ mit quantitativem Umsatz möglich ist und diese Reaktion ein vielversprechendes System für weitere Untersuchungen darstellt.

2.5.2 Pauson-Khand Reaktion an Trityl-Polystyrol

Analog der bereits durchgeführten PKR am Carboxy-Polystyrol wurden 250 mg des Trityl-Polystyrol-Alkins **54** mit 10 eq Norbornen **59**, 0.1 eq Dicobaltoctacarbonyl und 20 bar CO im XPL mit THF als Co-Solvens bei 120 °C in 17 h umgesetzt und das Reaktionsprodukt **60** mit TFA abgespalten. Auch mit diesem Trägersystem wurde eine Ausbeute von 99 % erzielt (**Schema 22**).



Schema 22. PKR an Trityl-Polystyrol

Sowohl die PKR an Trityl-Polystyrol als auch die Reaktion an Carboxy-Polystyrol verläuft mit quantitativen Ausbeuten. Die Wahl des Linkers hat in diesem Fall keinen Einfluss auf die Reaktion an der festen Phase, da die für die PKR wichtige Alkin-Funktion über drei Kohlenstoffatome vom Linker entfernt ist. Schore et al. stellten analoge Trends bei der Untersuchung der PKR an 2 %-quervernetztem Carboxy- und Trityl-Polystyrol fest und erhalten bei 80 °C und 2 bar CO für die beiden Linker 56 % und 55 % Ausbeute in Benzol.^[103]

Zur genaueren Untersuchung des Einflusses von CO_2 sollten nun systematische Studien unter vergleichbaren Bedingungen durchgeführt werden. Aufgrund der wesentlich kürzeren Reaktionszeiten für die Abspaltung von Trityl-Polystyrol (vgl. Kapitel 2.4.4) wurden alle weiteren Pauson-Khand Reaktionen an der festen Phase mit diesem Trägersystem durchgeführt.

2.5.3 Optimierung der Reaktionsbedingungen

2.5.3.1 Variation des Lösungsmittels

Eine Kernfrage dieser Arbeit war, ob der Massentransfer in Festphasensynthesen durch die Gegenwart von komprimiertem Kohlendioxid erhöht werden kann. In Analogie zu den Arbeiten von Makarczyk wurde darum der Einfluss des Lösungsmittels sowie der Einfluss des Schüttelns der Reaktionsapparatur auf die Pauson-Khand Reaktion an fester Phase untersucht. Zum Schütteln des Autoklaven wurde eine speziell angefertigte Apparatur verwendet, die in **Abbildung 15** dargestellt ist.

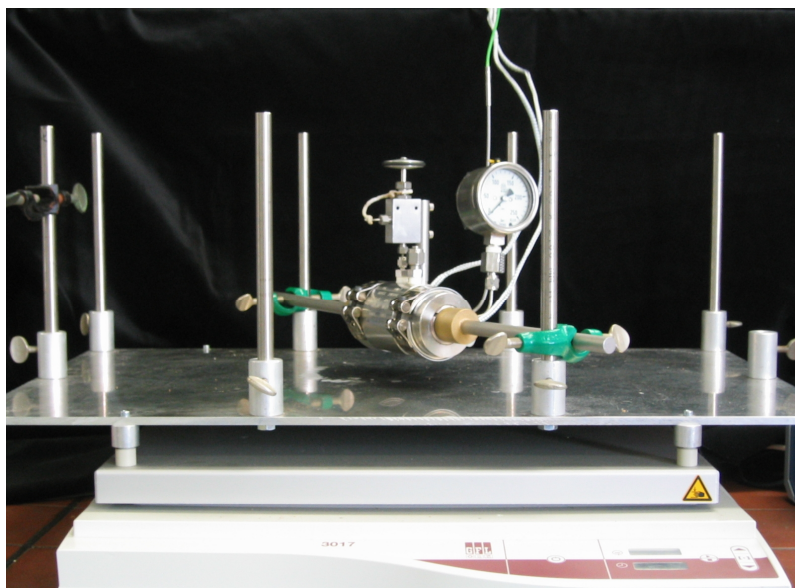
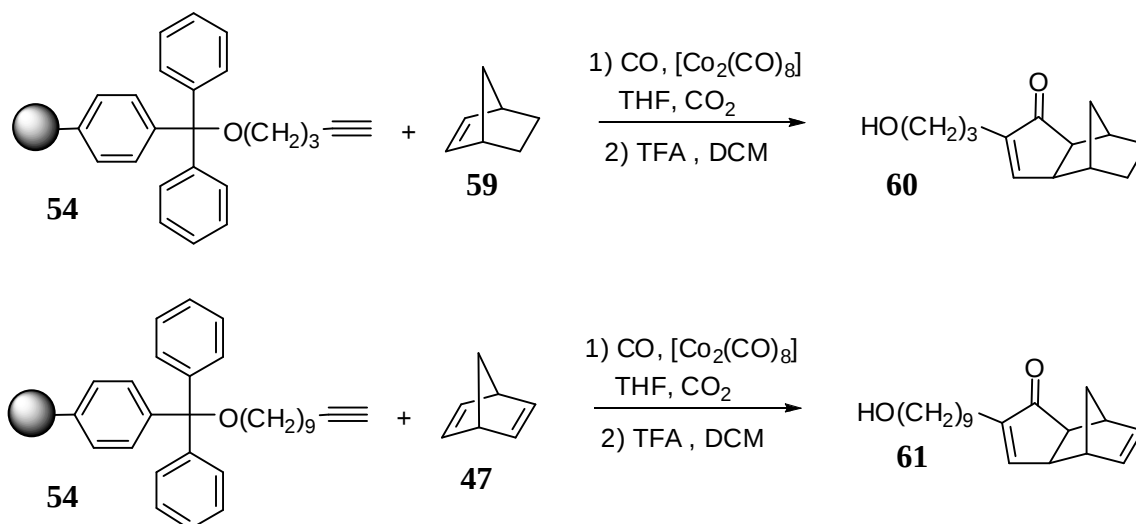


Abbildung 15. Befestigung des Autoklaven auf dem Schüttler

Die Untersuchungen wurden sowohl mit Norbornen (**59**) als auch mit Norbornadien (**47**) als Olefin-Komponente durchgeführt (**Schema 23**). Die Ergebnisse sind in **Tabelle 6** zusammengefasst.



Schema 23. Pauson-Khand Reaktion mit Norbornen (59) und Norbornadien (47)

Tabelle 6. Variation des Lösungsmittels in der PKR

Substrat	Lösungsmittel	Schütteln	Ausbeute [%] ^[a]
59	THF	ja	99
59	THF	nein	80
59	CO ₂ + THF	nein	99
59	CO ₂	nein	70
47	THF	ja	56
47	THF	nein	42
47	CO ₂ + THF	nein	64

Reaktionsbedingungen: 0.1 eq [Co₂(CO)₈], p(CO) = 20 bar; T = 120 °C; ^[a] *exo/endo*-Verhältnis = 10/1

Tabelle 6 bestätigt den von Makarczyk für die Hydroformylierung beobachteten Trend: Mit beiden Substraten führt die Pauson-Khand Reaktion in Gegenwart von CO₂ ohne Schütteln des Autoklaven zu höheren Umsätzen als die Vergleichsreaktion in organischem Lösungsmittel. Weiterhin begünstigt auch in der PKR die Zugabe eines organischen Co-Solvens die Ausbeute. Allerdings sind die Unterschiede nicht so groß wie für die Hydroformylierung. Ein möglicher Grund dafür ist die wesentlich bessere Löslichkeit von Kohlenmonoxid in organischen Lösungsmitteln als die Löslichkeit des im Synthesegas enthaltenen Wasserstoffes, der für die Hydroformylierung von Bedeutung ist.

2.5.3.2 Variation von Katalysatormenge und Reaktionszeit

In der Regel zeichnen sich Festphasenreaktionen aufgrund ihres heterogenen Charakters durch einen relativ hohen Bedarf an Katalysator im Vergleich zu Reaktionen in Lösung aus, weshalb auch bei der PKR zunächst mit 0.1 eq Dicobaltoctacarbonyl gearbeitet wurde. Nun

wurde die Katalysatormenge auf 0.01 eq verringert (vgl. **Tabelle 10**, S. 83). Da der Umsatz der Reaktion jedoch drastisch von 99% auf 4% sank und in organischem Lösungsmittel gar kein Umsatz mehr zu sehen war, wurde auf eine eingehendere Untersuchung verzichtet und bei allen weiteren Reaktionen mit 0.1 eq Katalysator gearbeitet.

In Analogie zur Variation der Katalysatormenge wurde auch der Einfluss der Reaktionszeit der Pauson-Khand Reaktion variiert. Dabei wurde sie zunächst von 17 h auf 8 h und anschließend auf 4 h verkürzt (**Abbildung 16**).

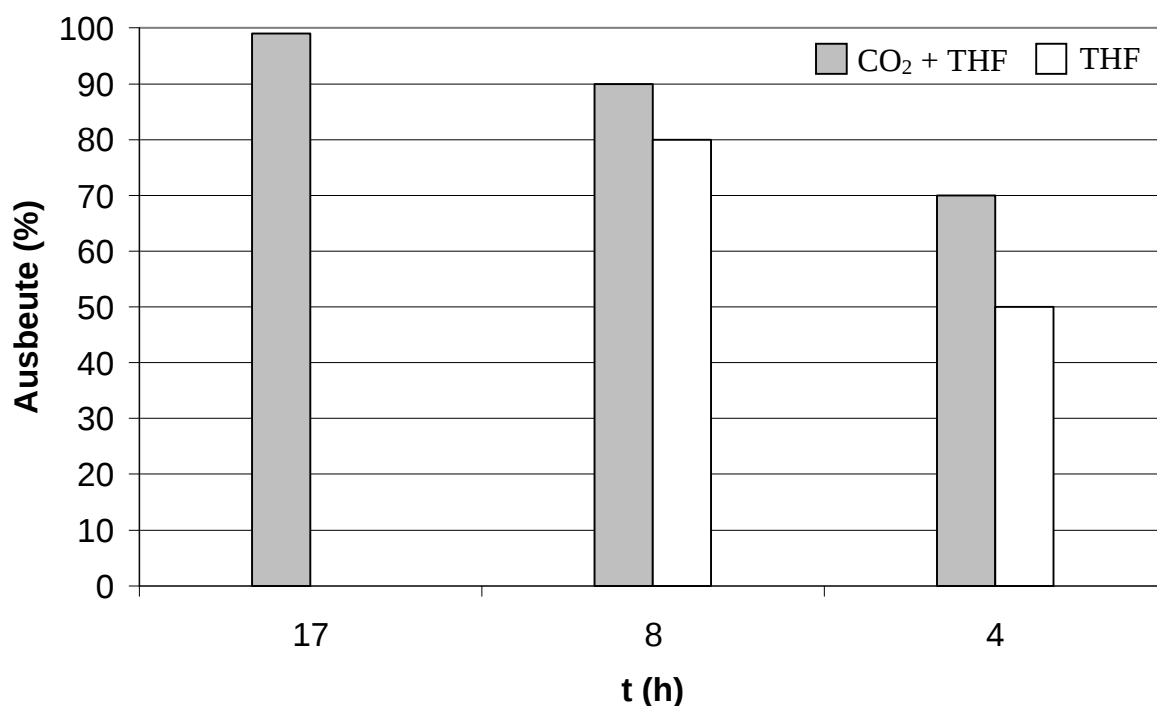


Abbildung 16. Variation der Reaktionszeit der Pauson-Khand Reaktion

Bei einer Verkürzung auf 8 h läuft die Reaktion nicht mehr vollständig ab, und eine weitere Verkürzung auf 4 h lediglich zu Umsätzen von 70% im XPL bzw. 50% in organischem Lösungsmittel führt. Der Vergleich der Reaktionsführung im XPL (graue Balken) und in organischem Lösungsmittel (weiße Balken) bestätigt den in Kapitel 2.5.3.1 beobachteten Trend: Erneut wurden für die PKR in Gegenwart von Kohlendioxid deutlich höhere Ausbeuten erreicht. Alle weiteren Untersuchungen wurden bei einer Reaktionszeit von 17 h durchgeführt.

2.5.3.3 Variation der CO₂-Dichte

Die Variation der CO₂-Dichte sollte zeigen, ob der optimale Bereich der Pauson-Khand Reaktion im zweiphasigen „expanded liquid“ oder aber im einphasigen überkritischen System liegt. Alle bisher vorgestellten Reaktionen wurden im XPL durchgeführt.

Die Ergebnisse der Dichte-Variation sind in **Abbildung 17** dargestellt.

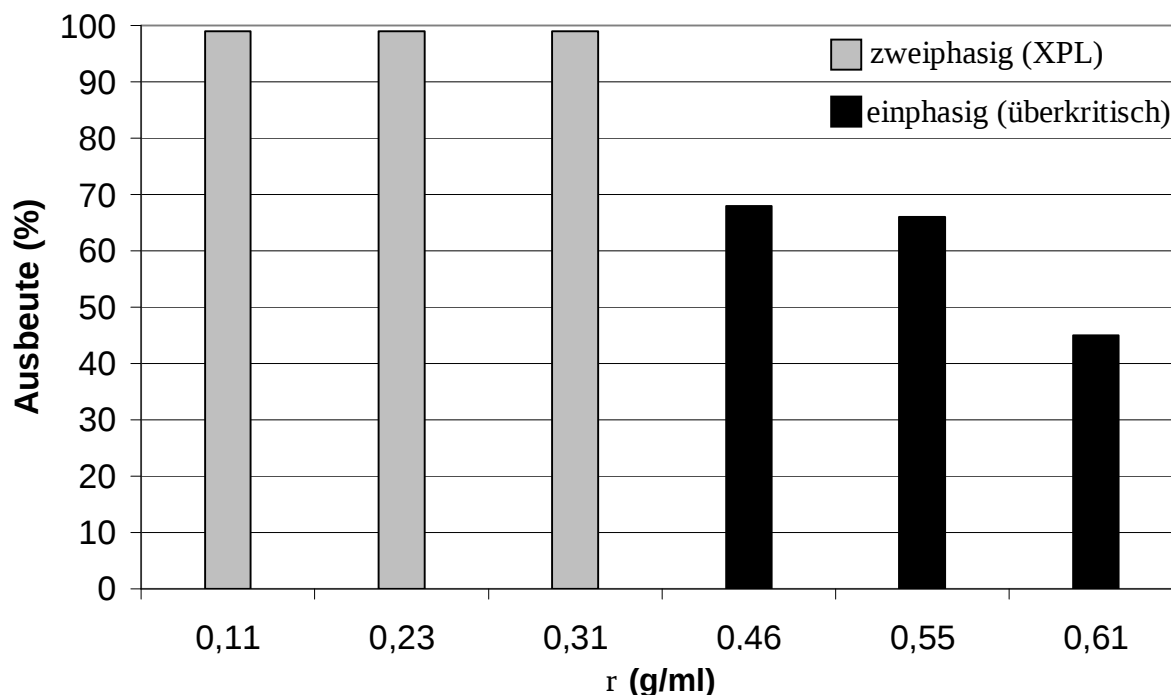


Abbildung 17. Dichtevariation in der festphasengebundenen PKR; Reaktionsbedingungen: 0.1 eq $[\text{Co}_2(\text{CO})_8]$, 10eq Norbornen, 20bar CO, 120°C, 17h

Die Abbildung zeigt, dass die Ausbeute der untersuchten Reaktion genau beim Übergang in den überkritischen Zustand ($\rho_c = 0.46 \text{ g/ml}$) abnimmt. Optimale Reaktionsbedingungen für dieses System liegen also im zweiphasigen XPL vor. Gegenüber dem einphasigen System zeichnet sich das XPL durch höhere Katalysator- und Substratkonzentrationen am Reaktionsort aus. Dagegen ist die CO-Verfügbarkeit im XPL geringer als im einphasigen Bereich (vgl. **Abbildung 18**).

Die Untersuchung zur Katalysatorkonzentration in Kapitel 2.5.3.2 hatte bereits gezeigt, dass eine große Abhängigkeit der Reaktion von der eingesetzten Katalysatormenge besteht. Darüber hinaus ist die Reaktion jedoch auch von der CO-Verfügbarkeit abhängig, da im XPL höhere Ausbeuten erzielt werden als in organischem Lösungsmittel. Die Variation der CO_2 -Dichte hat nun gezeigt, dass ein optimales Verhältnis von Katalysatorkonzentration und CO-Verfügbarkeit offensichtlich im XPL vorliegt.

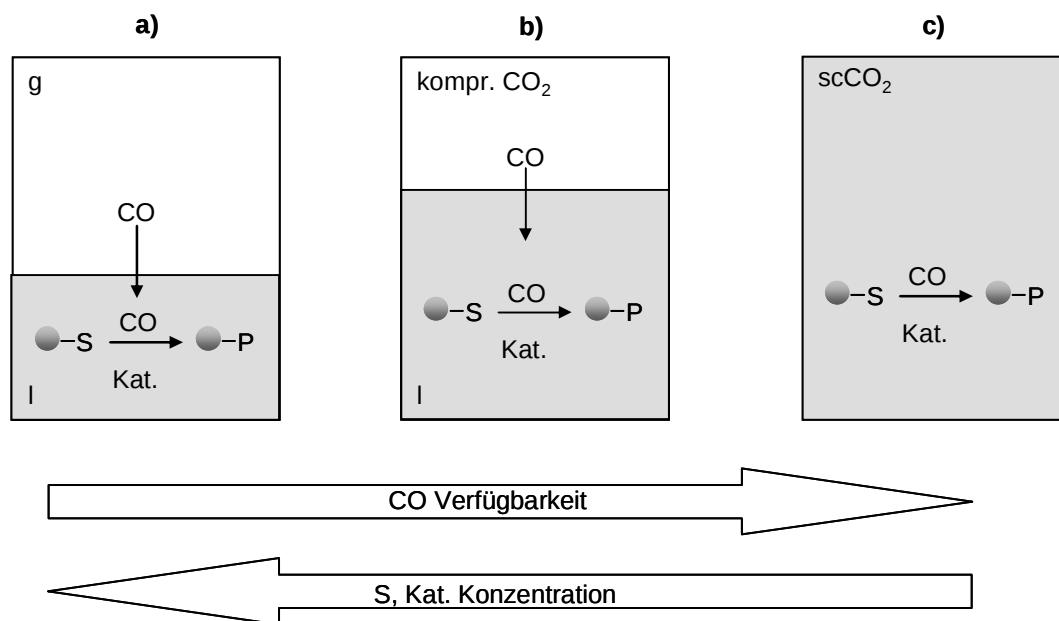


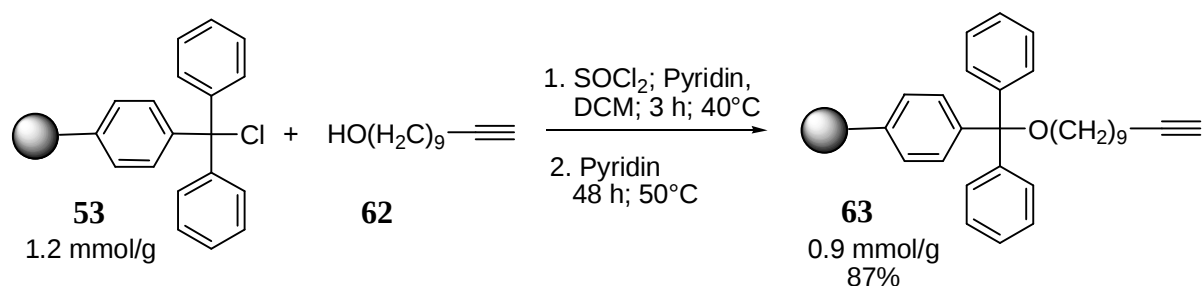
Abbildung 18. Katalytische PKR unter (a) konventionellen Methoden, (b) im XPL und (c) in scCO₂

2.5.4 Parallele Festphasenreaktion

2.5.4.1 Darstellung von Trityl-Polystyrol-1-undecin 63

Nachdem optimale Reaktionsbedingungen für die Pauson-Khand Reaktion in Gegenwart von komprimiertem CO₂ gefunden worden waren, sollte auch die Möglichkeit einer parallelen Reaktionsführung untersucht werden. Auf diese Weise sollte gezeigt werden, dass mehrere festphasengebundene Substrate in einem Ansatz, d. h. im gleichen Hochdruckreaktor, der Pauson-Khand Reaktion unterworfen werden können. Zur Demonstration des Prinzips sollten zwei Alkinole immobilisiert und gleichzeitig in die Pauson-Khand Reaktion eingesetzt werden. Ausgewählt wurden dazu 4-Pentin-1-ol (**50**) sowie das längerkettige 10-Undecin-1-ol (**62**). Vor der eigentlichen Parallelreaktion musste zunächst Alkinol **62** an den festen Träger gekuppelt werden.

Analog der Kupplung von Pentinol **50** in Kapitel 2.4.2.1 wurde auch das Undecinol **62** nach Aktivierung mit Thionylchlorid in Pyridin an Trityl-Polystyrol **53** gekuppelt und Beladungsgrad sowie Umsatz der Reaktion nach Abspaltung mit TFA bestimmt (**Schema 24**). Erhalten wird ein Beladungsgrad von 0.9 mmol/g, was einer Reaktionsausbeute von 87 % entspricht.



Schema 24. Kupplung von Alkinol **62**

Auch das Undecynol **62** kann somit in guten Umsätzen an Trityl-Polystyrol **53** gekuppelt werden. Die gleichen Beladungsgrade der beiden immobilisierten Alkine ermöglichten es zudem, die Umsätze der parallelen Reaktionsführung direkt miteinander zu vergleichen.

2.5.4.2 Parallele Festphasenreaktion von Trityl-Polystyrol-Alkin **54** und **63**

Für die parallele Reaktion wurden Micro-X-Kans der Firma IRORI verwendet, die mit den geträgerten Substraten befüllt und anschließend nebeneinander in den Hochdruckreaktor eingebracht werden können (**Abbildung 19, (b)**).

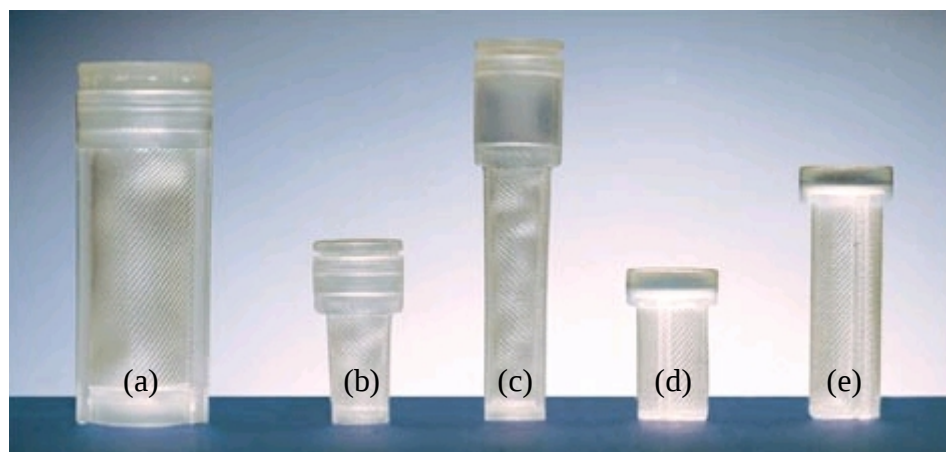
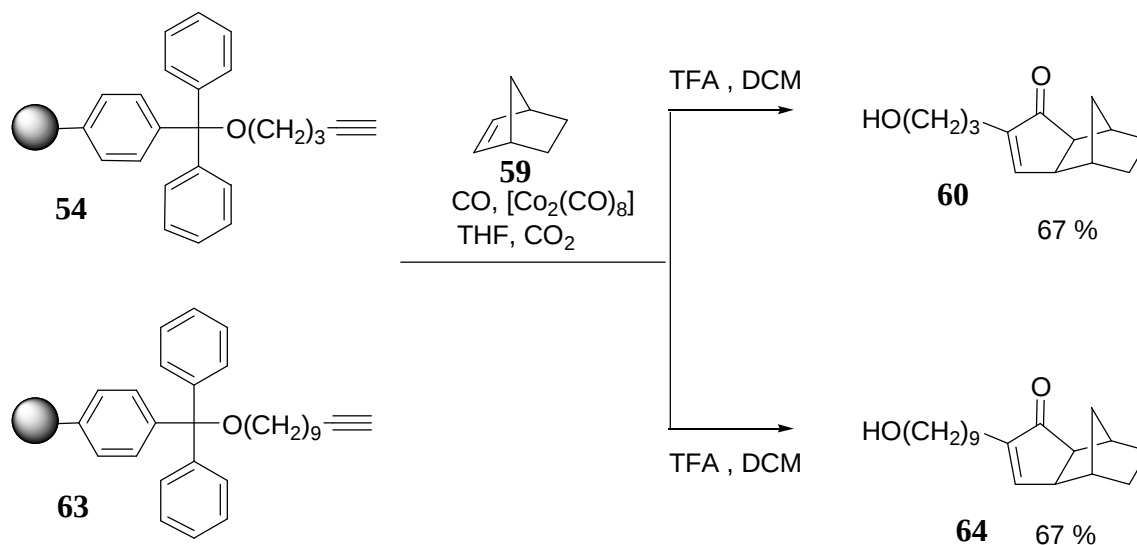


Abbildung 19. Verfügbare Irori-Kans: (a) Macro-Kan, (b) Micro-X-Kan, (c) Macro-Kan, (d) Micro-Kan, (e) Mini-X-Kan

Die Kans sind aufgrund ihrer siebartigen Struktur für Flüssigkeiten und Gase durchlässig, nicht jedoch für die polymeren Träger. Auf diese Weise konnten die Alkine ohne wechselseitige Vermischung gleichzeitig zu den entsprechenden geträgerten Cycloaddukten in einem Autoklav umgesetzt und auch gleichzeitig aufgearbeitet werden. Lediglich die Abspaltung wurde getrennt durchgeführt.

Da die Micro-X-Kans lediglich bis 85°C stabil sind, wurde auch die PKR bei diesen Temperaturen durchgeführt. Um dennoch vollständige Umsätze zu erzielen, wurde jedoch die Reaktionszeit verlängert und mit höheren Katalysatormengen gearbeitet.

Je 40 mg Trityl-Polystyrol Alkin **54** und **63** wurden in einen Micro-X-Kan gegeben und dieser verschlossen. Die Kans wurden mit 0.5eq Dicobaltoctacarbonyl, 10eq Norbornen und 20 bar Kohlenmonoxid im XPL mit THF als Co-Solvens in den Autoklaven gegeben und das Reaktionsgemisch bei 85 °C in 72 h zu den entsprechenden Cycloaddukten **60** und **64** umgesetzt. Nach paralleler Aufarbeitung der Harze erfolgte die anschließende Abspaltung in getrennten Reaktionsgefäßen, sodass die Reaktionsprodukte **60** und **64** isoliert erhalten werden konnten (**Schema 25**). Für beide Reaktionen wurden so Ausbeuten von 67 % erzielt.



Schema 25. Parallel geführte PKR von immobilisiertem Alkin **54** und **63**

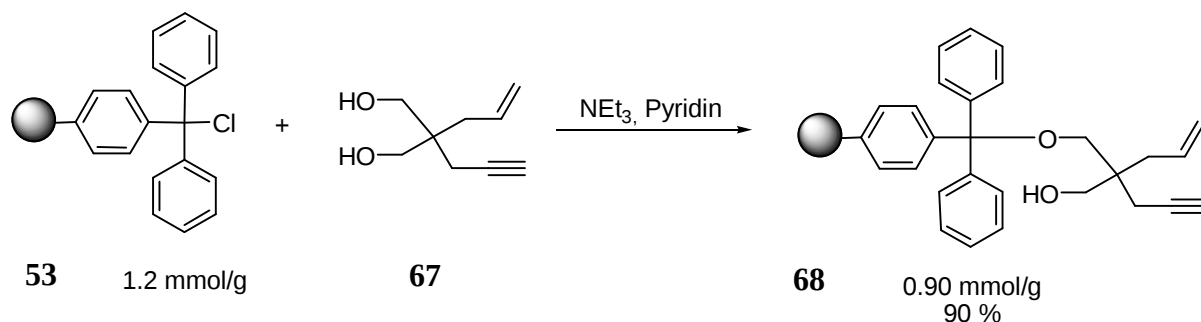
Dieses Experiment zeigt trotz nicht vollständigen Umsatzes, dass auch eine parallele Reaktionsführung im XPL durchgeführt werden kann. Die Kettenlänge der Alkine hat offensichtlich keinen Einfluss auf die Pauson-Khand Reaktion, da für beide Reaktionen gleiche Umsätze erhalten wurden.

2.5.5 Intramolekulare Pauson-Khand Reaktion

2.5.5.1 Darstellung des Substrates

In allen bisherigen Versuchen wurde die intermolekulare PKR untersucht. In der Literatur wird jedoch häufiger über die intramolekulare PKR berichtet, die sich in der Regel durch höhere Umsätze auszeichnet und bei der aus sterischen Gründen zudem keine Regioisomere entstehen.^[70-74] Besonders intensiv untersucht wurde in dieser Hinsicht Diethyl-allyl propargyl mallonat (**65**), das als Standardsubstrat für viele Katalysator-Testreihen verwendet wird und mit relativ wenig Aufwand hergestellt werden kann.

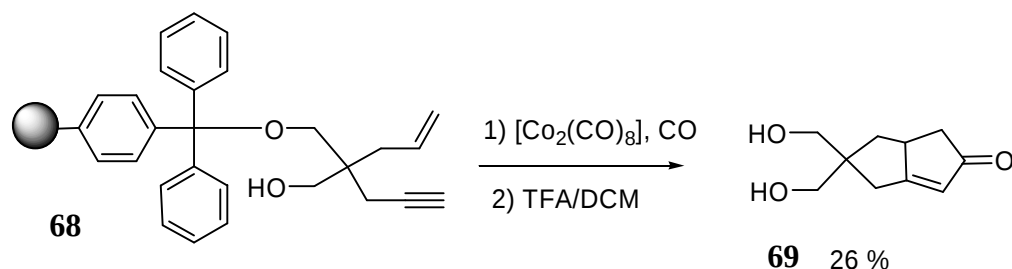
Auch im Rahmen dieser Arbeit sollte auf die intramolekulare PKR eingegangen werden. Da sich das Standardsubstrat **65** aufgrund fehlender Kupplungsmöglichkeiten an das Polymer



Schema 28. Darstellung von Trityl-Polystyrol-Enin **67** nach Deiters et al.^[114]

2.5.5.3 Intramolekulare Pauson-Khand Reaktion

Nach erfolgreicher Kupplung des Enins wurde anschließend die Pauson-Khand Reaktion durchgeführt. Dabei wurden die in Abschnitt 2.5.3 optimierten Bedingungen gewählt. So wurden 250 mg des Trityl-Polystyrol-Alkins **68** mit 0.1 eq Dicobaltoctacarbonyl und 20 bar CO im XPL mit THF als Co-Solvens bei 120 °C in 17 h zum Cycloaddukt **69** umgesetzt und dieses mit TFA abgespalten (**Schema 29**).



Schema 29. Intramolekulare Pauson-Khand Reaktion an der festen Phase

Im Gegensatz zur intermolekularen PKR verläuft diese intramolekulare Reaktion mit nur geringen Ausbeuten. Ein möglicher Grund könnte sein, dass die freie OH-Gruppe die Reaktion stört, zumal das Enin **67** auch in Lösung weniger reaktiv ist als das veresterte Derivat **65**.^[83,84]

2.5.6 Festphasensynthese als Test für heterogene Katalysatoren

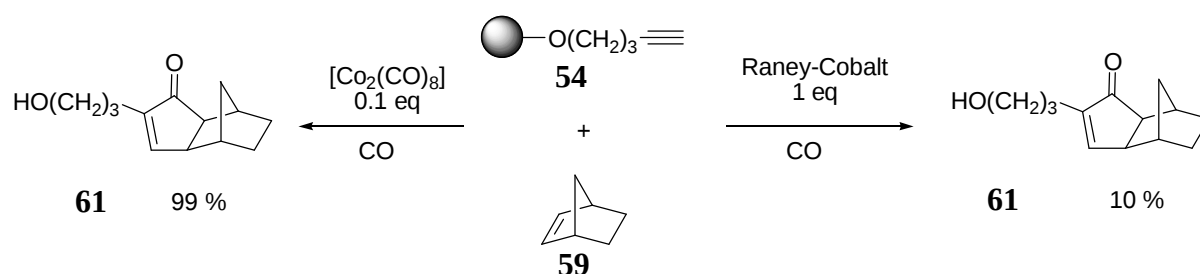
Bei heterogenen Katalysatoren findet die katalysierte Reaktion auf der (festen) Katalysatoroberfläche statt. Da in der Festphasensynthese die Substrate auf einem ebenfalls festen Träger immobilisiert sind, sind heterogene Katalysatoren aufgrund der räumlichen Trennung für Reaktionen mit festphasengebundenen Substraten nicht geeignet. Es sind allerdings auch Katalysatoren bekannt, bei denen sich unter Reaktionsbedingungen eine homogen gelöste Spezies bildet, welche sich beim Abkühlen und/ oder durch Druckminderung wieder abscheidet.^[115] Insofern ist die Entscheidung, ob eine katalytische Reaktion heterogen oder

homogen verläuft, nicht immer einfach.^[115-117] Um zu überprüfen, ob ein Katalysator heterogen oder homogen arbeitet, ist die Festphasensynthese aus diesem Grunde gut geeignet.

Neben den bisher beschriebenen Varianten der PKR, in denen der Katalysator während der Reaktion in gelöster Form vorliegt, sind auch heterogene Katalysatoren bereits literaturbekannt.^[118,119] Innerhalb unserer Gruppe wurde die Verwendung von Raney-Cobalt für die PKR erstmals erfolgreich untersucht.^[83,84] Sowohl für die inter- als auch für die intramolekulare Reaktionsführung konnten hohe Umsätze und Selektivitäten erzielt werden. Die Abtrennung der Produktlösung vom Katalysator wurde durch die ferromagnetischen Eigenschaften von Raney-Cobalt zusätzlich erleichtert.

Um festzustellen, ob die Raney-Cobalt-katalysierte PKR heterogen an der Katalysatoroberfläche verläuft oder durch eine katalytisch aktive Spezies in Lösung bewirkt wird, wurde neben weiteren umfangreichen Untersuchungen auch die Festphasensynthese verwendet. In Gegenwart eines heterogenen Katalysators sollte bei der Pauson-Khand Reaktion an fester Phase kein Produkt entstehen.

Die PKR von immobilisiertem Pentinol **54** und Norbornen wurde hierzu mit 0.1 eq Dicobaltoctacarbonyl einerseits sowie mit 1 eq festem Raney-Cobalt andererseits unter ansonsten gleichen Bedingungen durchgeführt (**Schema 30**).



Schema 30. Darstellung von Cycloaddukt **60** mit Raney-Cobalt und Dicobaltoctacarbonyl;
 Reaktionsbedingungen: 20 bar CO, THF, 120 °C, 24 h

Das Cycloaddukt **61** wurde bei Verwendung katalytischer Mengen an Dicobaltoctacarbonyl mit quantitativer Ausbeute erhalten, während durch die Verwendung stöchiometrischer Mengen des Raney-Cobalts lediglich knapp 10 % Ausbeute isoliert werden konnten.

Zusammen mit weiteren Untersuchungen^[83,84] konnte mithilfe der Festphasensynthese so die Aussage gestützt werden, dass die Reaktion mit großer Wahrscheinlichkeit an der Oberfläche des heterogen vorliegenden Raney-Cobalt stattfindet. Der Beitrag einer möglicherweise intermediär aktiven Spezies zur katalytischen Umsetzung in Lösung ist auf jeden Fall von untergeordneter Bedeutung, kann aber nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden.

2.6 Zusammenfassung

Die PKR konnte an den Trägersystemen Carboxy-Polystyrol und Trityl-Polystyrol erfolgreich umgesetzt werden. Dabei wurden für beide optimierte Abspaltbedingungen gefunden, die quantitative Aussagen hinsichtlich des Reaktionsumsatzes erlauben. Aufgrund der wesentlich kürzeren Reaktionszeiten für die Abspaltung wurde für detaillierte Untersuchungen der PKR der Trityl-Linker bevorzugt. Auf die Reaktion selbst hat die Wahl des Linkers in diesem Fall jedoch keinen Einfluss.

Die Pauson-Khand Reaktion wurde in organischem Lösungsmittel, in reinem CO₂ sowie im XPL unter Zugabe eines organischen Co-Solvens durchgeführt. Dabei wurden die höchsten Ausbeuten im XPL erhalten, während für die Reaktion in Kohlendioxid ohne Zugabe eines Co-Solvens die geringsten Ausbeuten erzielt wurden. Dieser Trend wurde sowohl für die Reaktion von immobilisiertem Pentinol **54** mit Norbornen (**59**) als auch mit Norbornadien (**47**) beobachtet. Der Vergleich der Reaktion in organischem Lösungsmittel mit der Reaktion im XPL zeigt, dass der Massentransfer durch die Gegenwart komprimierten Kohlendioxids erhöht wird. Im XPL ist offensichtlich das optimale Verhältnis von Katalysatorkonzentration und CO-Verfügbarkeit gegeben. Weiterhin ist die Zugabe eines Co-Solvens notwendig, um den Zugang zu den aktiven Stellen des Trägers für die Substratmoleküle durch das „Swelling“ zu erleichtern. Die geträgerten Alkinole Pentinol **50** und Undecinol **62** konnten im gleichen Hochdruckreaktor mit Norbornen zu den entsprechenden Pauson-Khand Produkten umgesetzt werden. Dies zeigt, dass auch das Prinzip einer parallelen Reaktionsführung im XPL realisiert werden kann.

Auch die intramolekulare Pauson-Khand Reaktion wurde an der festen Phase untersucht. Nach erfolgreicher Kupplung des Substrates an den polymeren Träger wurden für die PKR jedoch nur geringe Umsätze erzielt.

Schließlich konnte gezeigt werden, dass die Festphasensynthese auch zur Überprüfung des heterogenen Charakters von Katalysatoren erfolgreich einsetzbar ist. Getestet wurde Raney-Cobalt, das für Pauson-Khand Reaktionen in Lösung einen sehr aktiven Katalysator darstellt. Raney-Cobalt wurde in stöchiometrischen Mengen für die Pauson-Khand Reaktion an fester Phase eingesetzt. Zum Vergleich wurde die gleiche Reaktion mit katalytischen Mengen des homogenen Katalysators Dicobaltoctacarbonyl durchgeführt. Die Verwendung der Raney-Cobalts führte trotz stöchiometrischen Einsatzes lediglich zu Spuren des Zielproduktes **60**, während mit Dicobaltoctacarbonyl quantitativer Umsatz erzielt wurde. Diese Untersuchungen

stützten die Vermutung, dass es sich bei Raney-Cobalt um einen heterogenen Katalysator handelt.

3 Baylis-Hillman Reaktion

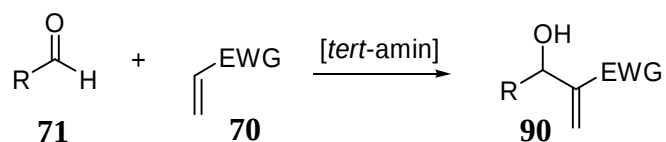
Nachdem im vorherigen Abschnitt die Pauson-Khand Reaktion als Vertreter einer Reaktion mit gasförmigen Substraten untersucht worden war, sollte im Anschluss das Spektrum der Festphasensynthesen auf solche Reaktionen erweitert werden, die auf andere Weise durch die Verwendung von CO₂ als Lösungsmittel begünstigt werden können. Neben der Erhöhung des Massentransports kann die Verwendung von CO₂ auch Reaktionen begünstigen, die sich durch ein negatives Aktivierungsvolumen auszeichnen. Dabei können die Beschleunigungseffekte über die reine Druckerhöhung allein hinausgehen.^[120]

Im Rahmen dieser Arbeit sollte die organokatalytische Baylis-Hillman Reaktion (BHR) an der festen Phase in Gegenwart von Kohlendioxid untersucht werden. Die Reaktion ist in Lösung bereits als „eine der druckabhängigsten Reaktionen“ literaturbekannt^[121] und wurde erst kürzlich auch in Gegenwart von scCO₂ mit guten Ausbeuten durchgeführt.^[122] In den letzten Jahren war die BHR auch als klassischer Vertreter der Organokatalyse Gegenstand zahlreicher Untersuchungen.^[123-127]

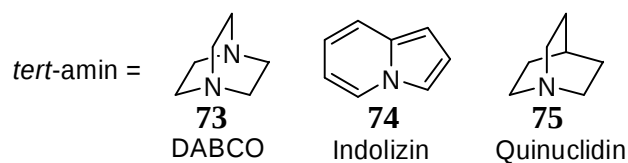
3.1 Einleitung und Zielsetzung

Der Begriff der Organokatalyse wurde im Jahr 2000 von McMillan eingeführt und umfasst alle Reaktionen, die durch „metallfreie, kleine organische Substanzen“ vermittelt werden.^[128,129] Gegenüber den herkömmlichen Übergangsmetallkatalysatoren und Enzymen zeichnen sich Organokatalysatoren oftmals durch ihre Stabilität aus, wodurch aufwendige Reaktionsbedingungen wie z. B. das Arbeiten unter Schutzgas vermieden werden können. Weiterhin sind sie vielfach kostengünstig und kommerziell erhältlich. Mechanistisch lassen sich Organokatalysatoren in Lewis-Säuren und -Basen sowie Brønstedt-Säuren und -Basen einteilen, wobei hier lediglich auf den durch Lewis-Basen vermittelten Mechanismus eingegangen werden soll (vgl. **Schema 32**).

Die katalytische Baylis-Hillman Reaktion gehört wie auch die metallkatalysierte Pauson-Khand Reaktion zur Gruppe der atomökonomischen C-C-Verknüpfungsreaktionen. Sie verläuft über die Lewis-Basen vermittelte Reaktion eines aktivierten Alkens **70**, das in α -Position mit einem Carbonyl **71** zum entsprechenden Allylkohol **72** reagiert (**Schema 31**). Morita et al. berichteten erstmals im Jahre 1968 von der BHR,^[130] für die Baylis und Hillman im Jahre 1972 ein Patent anmeldeten.^[131]

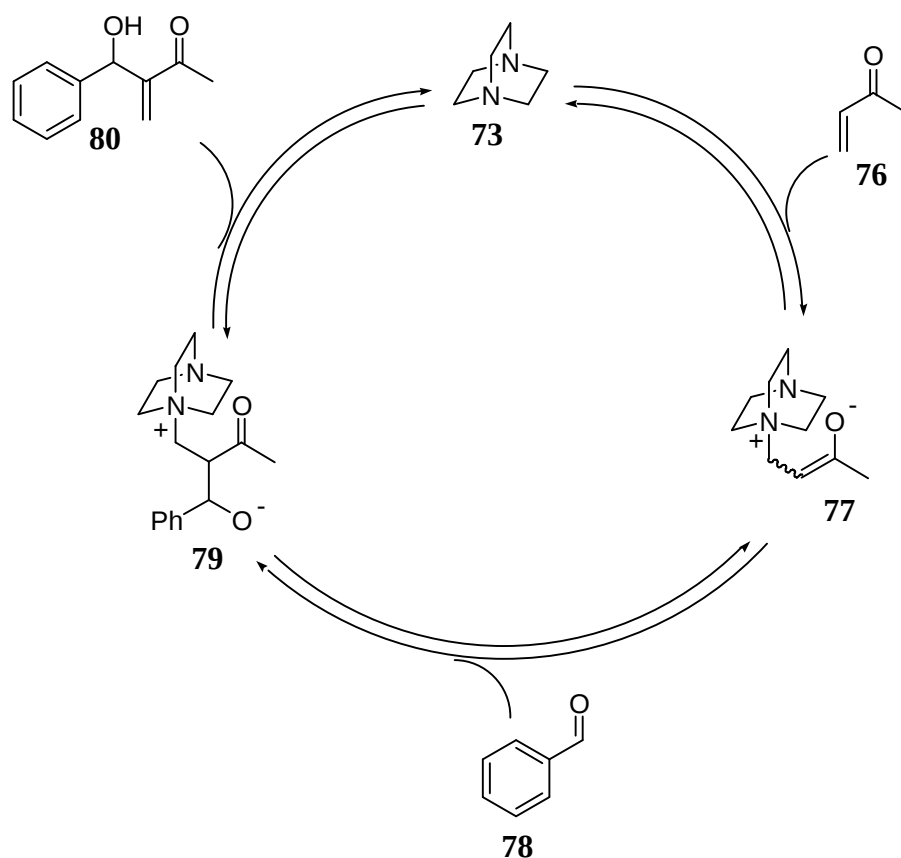


EWG = COOR', CONEt₂, CN, COR''
 R, R' = Alkyl, Aryl; R'' = Alkyl



Schema 31. Baylis-Hillman Reaktion in der patentierten Form^[131]

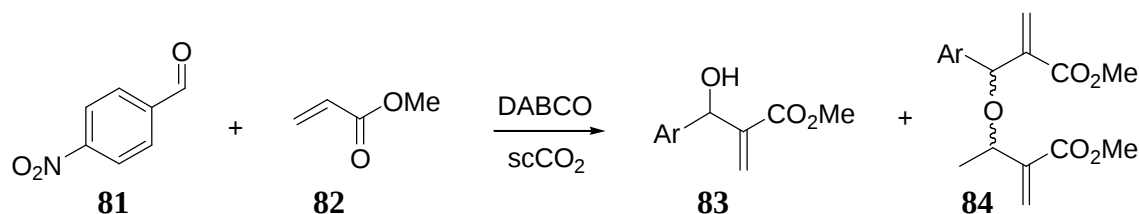
Die Reaktion zeichnet sich sowohl durch hohe Variationsmöglichkeiten in den Substraten^[126] als auch durch synthetisch sehr interessante Produkte aus. Die gebildeten (chiralen) Allylalkohole stellen attraktive Zwischenprodukte für die Darstellung von Anti-Tumor-Reagenzien,^[132] Antibiotika^[133] sowie Naturprodukten^[134] dar und haben auch industriell bereits Anwendung gefunden.^[135]



Schema 32. Katalysezyklus der Baylis-Hillman Reaktion von Methylvinylketon (76) und Benzaldehyd (78) mit DABCO (73) als Katalysator

Der Mechanismus der Reaktion war Gegenstand zahlreicher Untersuchungen^[136-141] und ist in **Schema 32** exemplarisch für die durch DABCO (**73**) katalysierte Reaktion von Methylvinylketon (**76**) und Benzaldehyd (**78**) dargestellt. Die Reaktion beginnt mit der Bildung eines zwitterionischen 3-Ammoniumenolats **77** durch 1,4-Addition des nukleophilen Katalysators **73** an das aktivierte Alken **76**. Im nächsten Schritt führt die Kupplung des Elektrophils **78** zur Bildung der zweiten zwitterionischen Zwischenstufe **79**, aus der anschließend durch Tautomerisierung vom α -Kohlenstoff zum Alkoholat-Sauerstoff das BH-Produkt **80** einerseits und der Katalysator **73** andererseits freigesetzt werden.

Aufgrund des hohen negativen Aktivierungsvolumens wird die sonst sehr langsam verlaufende BHR unter Druck wesentlich beschleunigt. Isaac und Hill erzielten bereits im Jahre 1986 bei 2-3 kbar Reaktionsbeschleunigungen um das Hundertfache gegenüber Reaktionen bei Atmosphärendruck.^[121] Rayner et al. untersuchten die BHR in überkritischem CO₂ und erzielten erhöhte Reaktionsgeschwindigkeiten gegenüber einer Reaktionsführung in organischem Lösungsmittel. Diese führen sie auf die Gegenwart des überkritischen Reaktionsmediums zurück.^[122] Allerdings beobachteten sie neben der Beschleunigung auch die Bildung des Nebenproduktes **84**, das durch Dimerisierung des Zielproduktes **83** entsteht (**Schema 33**).

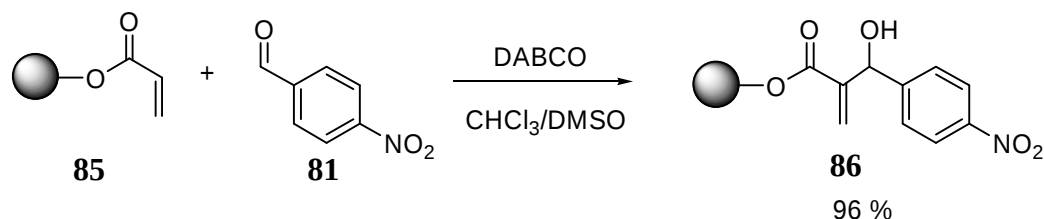


Schema 33. Baylis-Hillman Reaktion in scCO₂^[122]

Wie für die PKR bietet auch hier die Verwendung der Festphasensynthese die Möglichkeit, unerwünschte Nebenreaktionen zu vermeiden. Die Durchführung an fester Phase in Gegenwart von scCO₂ könnte so die Möglichkeit eröffnen, die Reaktionsbeschleunigung zum BH-Produkt zu erreichen, ohne die Dimerisierung zu begünstigen.

Beispiele von Baylis-Hillman Reaktionen an der festen Phase sind mit konventionellem Lösungsmittel bereits literaturbekannt.^[142-146] In fast allen veröffentlichten Fällen wird die Alken-Komponente immobilisiert, um so häufig stattfindende Nebenreaktionen des aktivierten Olefins zu verhindern. Jung et al. haben die BHR immobilisierter Acrylsäure mit verschiedenen Aldehyden intensiv hinsichtlich Reaktionsbedingungen und geeigneter Katalysatoren untersucht.^[142] Die besten Umsätze wurden für die Reaktion mit 16 eq 4-Nitro-

benzaldehyd (**81**) und 10eq DABCO erhalten, wodurch in 2×24 Stunden quantitative Ausbeuten des Allylalkohols **86** erhalten wurden. Als optimales Lösungsmittel erwies sich ein 1:1-Gemisch aus DMSO und Chloroform (**Schema 34**).



Schema 34. Baylis-Hillman Reaktion an festphasengebundener Acrylsäure^[142]

Im Rahmen dieser Arbeit sollte diese Reaktion als Referenzpunkt übernommen und im XPL bzw. in CO_2 ohne Zugabe eines Lösungsmittels untersucht werden. Aufbauend auf den für die PKR erhaltenen Ergebnissen sollte zunächst eine Variation der CO_2 -Dichte im XPL erfolgen. Weiterhin sollte die Reaktion zum Vergleich jedoch auch in CO_2 sowie in organischem Lösungsmittel durchgeführt werden.

3.1.1 Darstellung von Wang-Polystyrol-Acrylsäure

Im Gegensatz zu Jung et al. wurde als polymerer Träger für die Acrylsäure **88** Wang-Harz **87** anstelle von Trityl-Polystyrol als Trägersystem ausgewählt. Das Rückgrat des Wang-Harzes besteht aus quervernetztem Polystyrol (vgl. Kapitel 2.4.1), den Linker bildet eine Benzyloxybenzylalkohol-Funktion (**Abbildung 20**). Durch diesen Linker ist ein relativ großer Abstand von gebundenem Substrat und festem Träger gegeben, was eine bessere Beweglichkeit und Zugänglichkeit der Substrate ermöglicht. Das im Vergleich zum Trityl-Polystyrol sehr kostengünstige Wang-Harz gilt als Standardpolymer für die Immobilisierung von Carbon- und Aminosäuren und zeichnet sich trotz der stabilen Esterverbindung durch sehr schnelle und effektive Abspaltbedingungen aus.^[147-151] Die Kupplung erfolgt nach Standardmethoden mit DIC/DMAP.

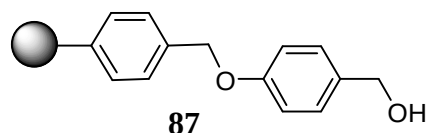
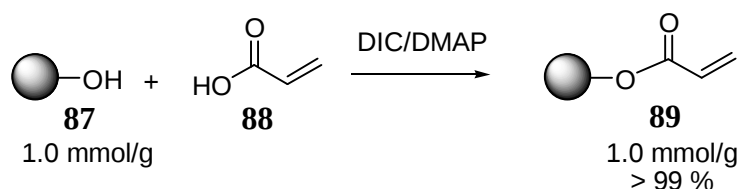


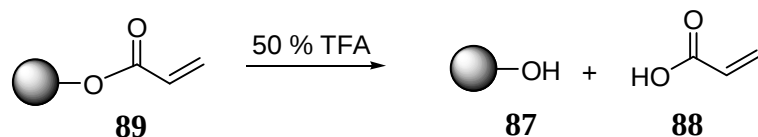
Abbildung 20. Wang-Harz

Zur Kupplung wurden 2.000 g Wang-Harz zunächst in 50 ml DCM/DMF (9/1) quellen gelassen und anschließend mit 5eq Acrylsäure (**88**), 3eq DIC und 0.1eq DMAP in 4 h bei 50°C zum geträgerten Harz **89** umgesetzt (**Schema 35**).



Schema 35. Kupplung von Acrylsäure **88** an Wang-Harz **87**

Zur Abspaltung wurden 100 mg geträgertes Polymer **89** zunächst in 0.5 ml CDCl_3 quellen gelassen, anschließend 0.5 ml TFA zugegeben und das Reaktionsgemisch für 1 h leicht gerührt. Nach NMR-spektroskopischer Analyse der Reaktionslösung und Zugabe von Toluol als externer Standard ergab sich ein Beladungsgrad von 1.0 mmol/g, was einem Umsatz der Anbindung von 99 % entspricht. Da die Abspaltung der Acrylsäure bereits nach 1 h quantitativ erfolgt war, wurden keine weiteren Optimierungen dieser Methode vorgenommen (**Schema 36**).



Schema 36. Abspaltung der Acrylsäure vom Wang-Harz mit TFA

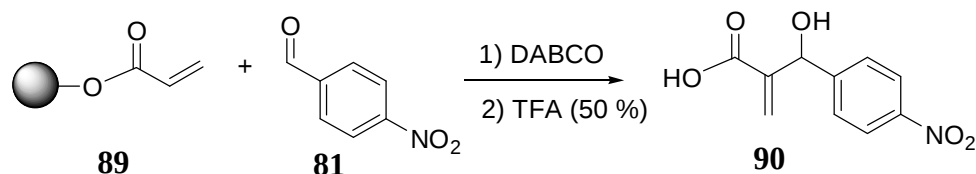
Das Substrat **88** lässt sich auf diese Weise effektiv an Wang-Harz als Träger binden und kann schnell von der festen Phase abgespalten werden. Somit lagen nun optimale Bedingungen für eine detaillierte Untersuchung der Baylis-Hillman Reaktion an fester Phase vor.

3.2 Baylis-Hillman Reaktion an fester Phase

Die Baylis-Hillman Reaktion wurde zunächst im organischen Lösungsmittel untersucht. Dabei sollten Reaktionsbedingungen gefunden werden, die einen Vergleich der Reaktion in den Lösungsmittelsystemen XPL, CO_2 und organisches Lösungsmittel möglich machen.

In Anlehnung an die Arbeiten von Jung et al. wurde die geträgerte Acrylsäure **88** zunächst mit 10 eq DABCO und 16 eq Nitrobenzaldehyd in DMSO/CHCl_3 (1/1) für 72 h bei Raumtemperatur geschüttelt (**Schema 37**).^[142] Nach Abspaltung konnten 99 % Ausbeute des BH-Produktes **90** erhalten werden. Dieses Ergebnis entspricht den von Jung et al. erhaltenen Ausbeuten, wobei auf eine wiederholte Zugabe an DABCO und Nitrobenzaldehyd verzichtet werden konnte. Nach 4 h wurden bei 40 °C unter sonst gleichen Bedingungen bereits 70 % des Produktes **90** erhalten. Eine effektive Durchmischung des Reaktionsgemisches ist im

organischen Lösungsmittel notwendig, da ohne Schütteln im gleichen Zeitraum nur 50% Ausbeute erhalten werden konnten (**Tabelle 7**).



Schema 37. BHR an fester Phase

Tabelle 7. Ausbeuten der BHR an fester Phase in organischem Lösungsmittel

Schütteln	Reaktionszeit [h]	Temperatur [°C]	Ausbeute [%]
ja	72	RT	99
ja	4	40	70
nein	4	40	50

Da der Betrag von 50% Ausbeute sehr gut geeignet ist, um Abweichungen sowohl nach oben als auch nach unten zu betrachten, wurden alle weiteren Untersuchungen unter diesen verkürzten Reaktionsbedingungen und ohne Agitation des Reaktionsgefäßes mit 10 eq DABCO sowie 16 eq Nitrobenzaldehyd durchgeführt.

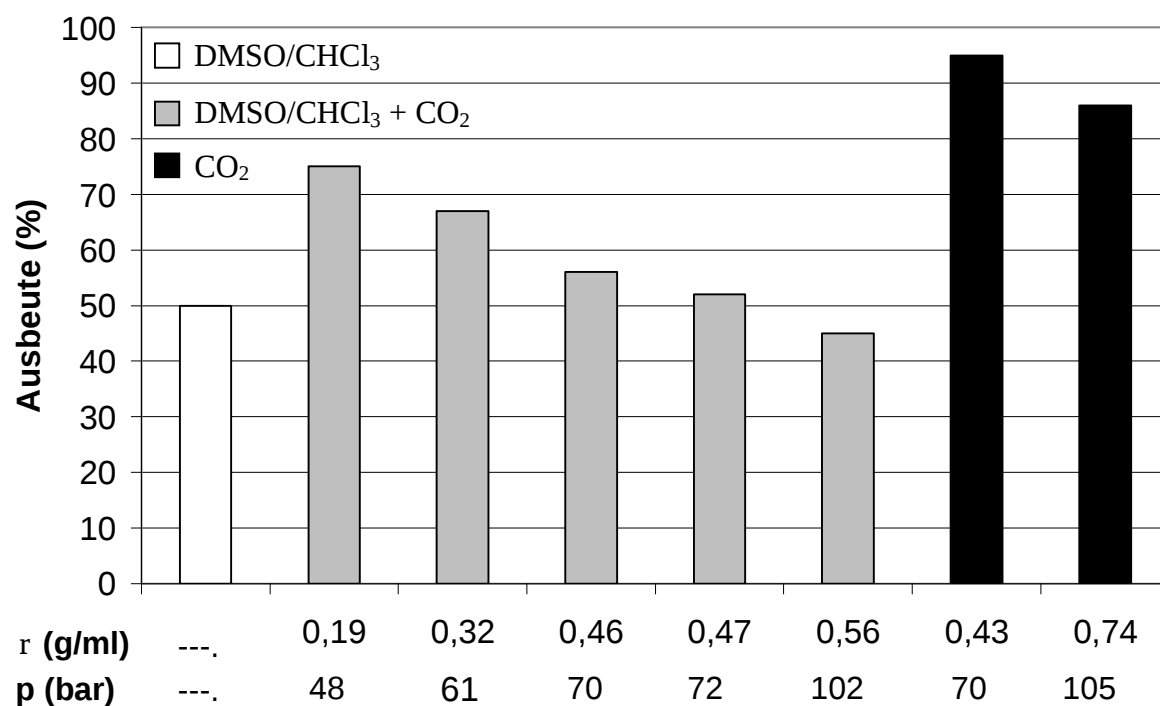


Abbildung 21. Ausbeuten der BHR an fester Phase in unterschiedlichen Lösungsmitteln; Reaktionsbedingungen: 10 eq DABCO, 16 eq Nitrobenzaldehyd, 4h, 40°C

Um eine Vergleichbarkeit mit den Reaktionen im überkritischen Zustand gewährleisten zu können, wurden alle Reaktionen bei 40°C durchgeführt. Die Ergebnisse sind in

Abbildung 21 grafisch dargestellt. Die Ausbeuten der BHR sind für organisches Lösungsmittel (weiß), CO₂ mit organischem Lösungsmittel als Co-Solvent (grau), sowie CO₂ (schwarz) gegen die CO₂-Dichte aufgetragen. Im XPL ist ein ähnlicher Trend zu beobachten wie für die Pauson-Khand Reaktion: Die Zugabe von komprimiertem CO₂ führt zunächst zu einer Beschleunigung der Reaktion. Bei einer Erhöhung der CO₂-Dichte ist dieser Trend dann jedoch gegenläufig, was vermutlich auf eine zunehmende Verdünnung der gelösten Substrate zurückzuführen ist.

Bei einer Reaktionsführung in komprimiertem CO₂ ohne weitere Zugabe eines organischen Co-Solvens sind die Ausbeuten generell höher als in den Reaktionen, die in reinem organischem Lösungsmittel oder in Gegenwart von komprimiertem CO₂ mit organischem Lösungsmittel als Co-Solvens durchgeführt wurden. Die höchsten Reaktionsgeschwindigkeiten werden in der Nähe des kritischen Punktes erreicht. Die optische Kontrolle des Phasenverhaltens ist nicht eindeutig, deutet aber darauf hin, dass noch flüssige Phase in dem System vorhanden ist. Bei einer weiteren Erhöhung der CO₂-Dichte verschiebt sich das Reaktionssystem in den einphasigen Bereich. Hier ist die Reaktionsgeschwindigkeit weiterhin hoch, jedoch verläuft die Reaktion geringfügig langsamer als im zweiphasigen Bereich.

3.3 Zusammenfassung

Aufbauend auf den von Jung et al.^[142] erhaltenen Ergebnissen wurde die BHR an fester Phase in organischem Lösungsmittel durchgeführt. Dabei führte die Verwendung von Wang-Harz anstelle des von Jung verwendeten Trityl-Polystyrols zu einer erheblichen Vereinfachung in der Durchführung der Untersuchung, da Kupplungs- und Abspaltschritte verkürzt werden konnten.

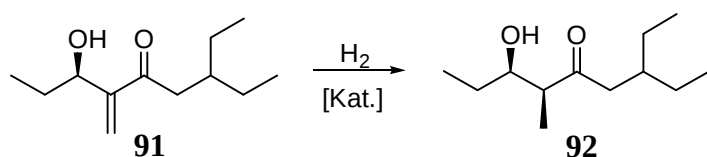
Insgesamt wurden sowohl für das XPL als auch für CO₂ höhere Reaktionsgeschwindigkeiten als in organischem Lösungsmittel erhalten. Die Reaktionsgeschwindigkeiten in CO₂ ohne weitere Zugabe eines Co-Solvens waren dabei wesentlich höher als im XPL. So konnten in der Nähe des überkritischen Bereiches in nur vier Stunden fast quantitative Umsätze erzielt werden, die 50% Umsatz in organischem Lösungsmittel und bis zu 75% Umsatz im XPL gegenüberstehen. Diese Ergebnisse zeigen einerseits das hohe Potenzial der Festphasensynthese in Gegenwart von Kohlendioxid, andererseits wird aber auch deutlich, dass optimale Reaktionsbedingungen für jede Reaktion neu bestimmt werden müssen und nicht allgemeingültig sind.

4 Hydrierung

4.1 Einleitung

In den ersten beiden Abschnitten dieser Arbeit wurde die PKR als typischer Vertreter einer Synthese mit gasförmigen Substraten einerseits und die BHR als typischer Vertreter einer Reaktion mit negativem Aktivierungsvolumen andererseits erfolgreich an der festen Phase in Gegenwart von Kohlendioxid durchgeführt. Im letzten Abschnitt sollten nun die festphasengebundenen Produkte der BHR durch eine weitere Reaktion mit gasförmigen Substraten umgesetzt werden, um so die Reaktionsbreite dieser Festphasensynthese einerseits und ihre Anwendbarkeit auf mehrstufige Synthesen andererseits zu demonstrieren.

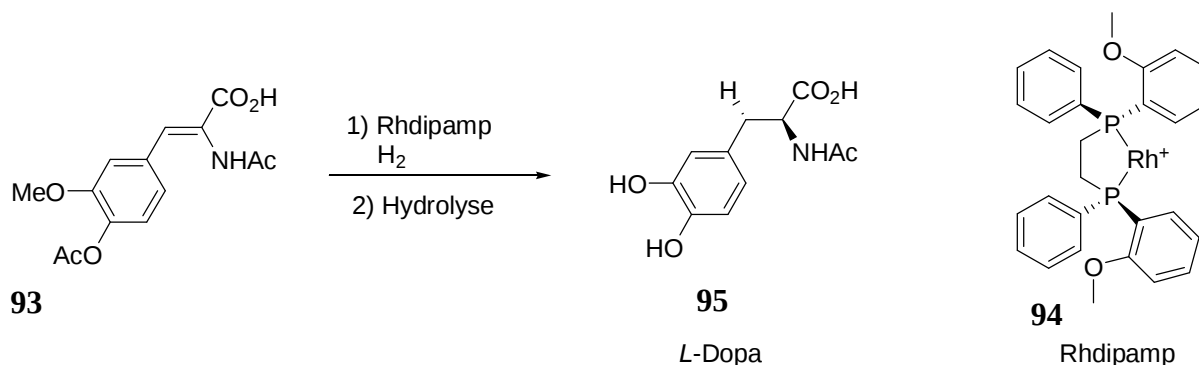
Wie im vorherigen Abschnitt bereits angesprochen, bieten die Produkte der BHR viele Möglichkeiten einer weiteren Diversifizierung. Bereits seit den achtziger Jahren gibt es Untersuchungen bezüglich der Hydrierung der C-C-Doppelbindung der BH-Produkte.^[152, 153] Besonderes Interesse findet dabei das Pheromon Sitophilat (**92**), das als ein Produkt dieser Reaktion zugänglich ist (**Schema 38**).^[152-157] Sitophilat ist der Lockstoff des Kornkäfers „Sitophilus Granarius“, der als Getreideschädling jährlich für Schäden in Millionenhöhe verantwortlich ist. Innerhalb dieser Arbeit sollte die Hydrierung der C-C-Doppelbindung eines festphasengebundenen Produkts der BHR in Gegenwart von CO₂ näher untersucht werden.



Schema 38. Darstellung des Pheromons Sitophilat **92**^[152]

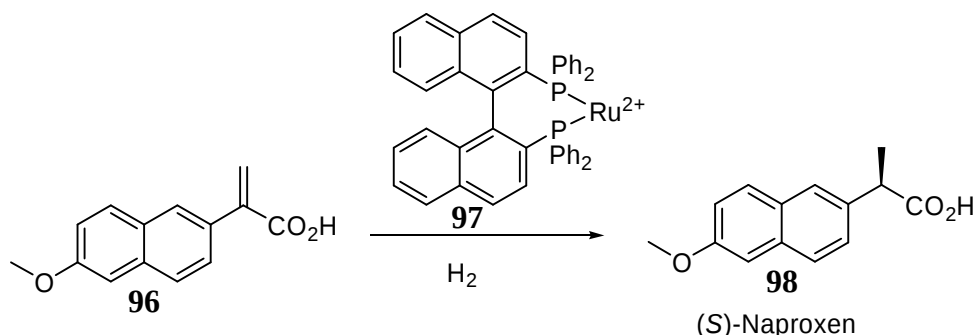
Auch die Hydrierung gehört zur Gruppe der atomökonomischen Reaktionen und hat vielfältige synthetische Anwendungen.^[39] Für die homogene Katalyse gewann die Reaktion vor allem durch Pionierarbeiten von Halpern et al.^[158] und die Entwicklung effektiver Rhodium- und Rutheniumkatalysatoren durch Wilkinson et al.^[159] an Bedeutung. Der mittlerweile als „Wilkinson-Katalysator“ bekannte Rhodiumkomplex [RhCl(PPh₃)₃] ermöglichte erstmals die Aktivierung des Wasserstoffs einerseits sowie eine selektive Hydrierung von C-C-Doppelbindungen andererseits. Diese Arbeiten wurden durch zahlreiche Entwicklungen in der asymmetrischen Synthese erweitert, für die W. R. Knowles und R. Noyori (gemeinsam mit K. B. Sharpless) im Jahre 2001 den Nobelpreis erhielten.

Auch industriell findet die homogene Hydrierung bereits Anwendung. Knowles und Sabacky entwickelten die Synthese des Antiparkinson-Mittels *L*-Dopa, bei der durch Einsatz des Rhodium-Biphosphin-Komplexes **94** Enantiomerenüberschüsse von 96 % für die Hydrierung erreicht werden konnten (**Schema 39**).^[160]



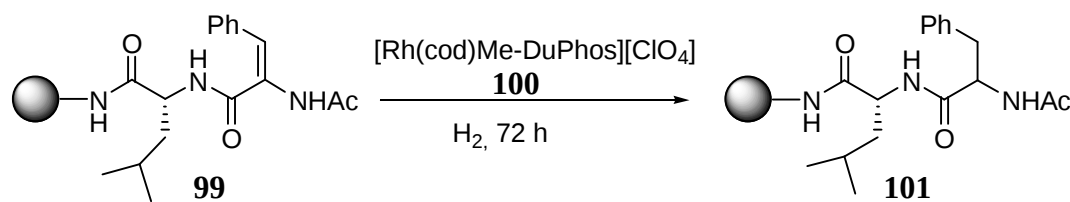
Schema 39. Darstellung von *L*-Dopa^[160]

Die Gruppe von Noyori verwendeten die axial chiralen BINAP-Liganden **97**, die heute zur industriellen Darstellung des Schmerzmittels (*S*)-Naproxen (**98**) eingesetzt werden (**Schema 40**).^[161]



Schema 40. Darstellung von (*S*)-Naproxen **98**^[161]

Trotz der enormen Bedeutung der Hydrierung für die organische Synthese gibt es bislang wenig erfolgreiche Beispiele an der festen Phase. Unter anderem aufgrund der schlechten Wasserstofflöslichkeit in den meisten organischen Lösungsmitteln und des Vorliegens dreiphasiger (fest/flüssig/gas) Reaktionssysteme zeichnen sich die meisten Hydrierungen an der festen Phase durch hohen Katalysatorbedarf und Reaktionszeiten von bis zu 72 h aus.^[162,163] So gelangen Takahashi et al. die Hydrierung des Peptides **99** erst nach drei Tagen mit quantitativen Umsätzen bei einer Verwendung von 0.6 eq des Rhodiumkomplexes **100** (**Schema 41**).^[163]

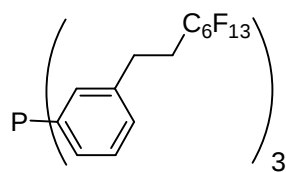
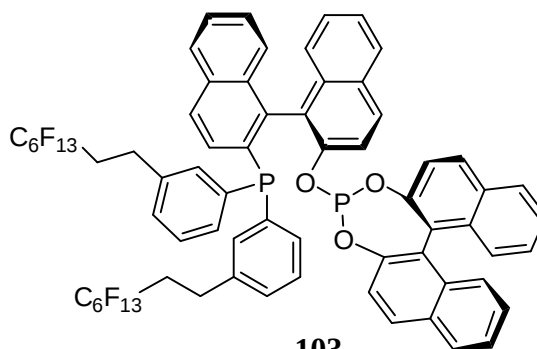


Schema 41. Hydrierung an festphasengebundenen Substraten^[163]

Eine Möglichkeit, das Problem der geringen Wasserstofflöslichkeit zu umgehen, ist die Verwendung löslicher Hydrierungsreagenzien wie z. B. Diimiden^[164] oder Metallhydriden^[165,166]. Diese geht jedoch mit der aus atomökonomischer Sicht unerwünschten Bildung von Koppelprodukten sowie höheren Kosten einher und stellt somit keine zufriedenstellende Lösung des Problems dar.

Die Hydrierung in Gegenwart von scCO_2 mit heterogenen Katalysatoren wird bereits großtechnisch durchgeführt.^[52,167] Auch zur Hydrierung mit homogenen Katalysatoren gibt es zahlreiche Untersuchungen, wobei die geringe Löslichkeit der klassischen Organometallkatalysatoren ihre Anwendung in scCO_2 lange einschränkte. Erst die Einführung CO_2 -philer Gruppen in die Umgebung der Liganden machte eine Reaktionsführung ohne weitere Zugabe eines Co-Solvens praktikabel.^[168] Darüber hinaus gibt es mittlerweile auch viele Beispiele, in denen XPL erfolgreich für die Hydrierung eingesetzt werden.^[45-51]

Die Hydrierung polarer Substrate wurde von Burgemeister et al. erfolgreich im Zweiphasensystem Wasser/ scCO_2 durchgeführt.^[169-171] Die besondere Attraktivität dieses Systems beruht auf der effektiven Trennung von Produkt und Katalysator nach der Reaktion: Die sehr polaren Produkte können mit der wässrigen Phase abgetrennt werden, während das CO_2 -phile Katalysatorsystem in der CO_2 -phase verbleibt und für weitere Reaktionen wiederverwendet werden kann. Als besonders effektiv zeichneten sich im Rahmen dieser Untersuchungen der fluoridierte Ligand 3- H^2F^6 TPP **102** sowie für die asymmetrische Reaktion das (*R,S*)-3- H^2F^6 BINAPHOS **103** aus (**Abbildung 22**). So konnten mit einem Rhodium/Ligand/Substrat-Verhältnis von 1/5/200 Ausbeuten von 95 % bei einer Reaktionszeit von einer Stunde erzielt werden. Dabei wurde der Katalysator bis zu fünfmal recycelt. In der asymmetrischen Hydrierung wurden Enantiomerenüberschüsse von bis zu 98 % erzielt.

**102**3-H²F⁶-TPP**103**(R,S)-3-H²F⁶-BINAPHOS**Abbildung 22.** Für die Hydrierung polarer Substrate in scCO₂ verwendete Liganden

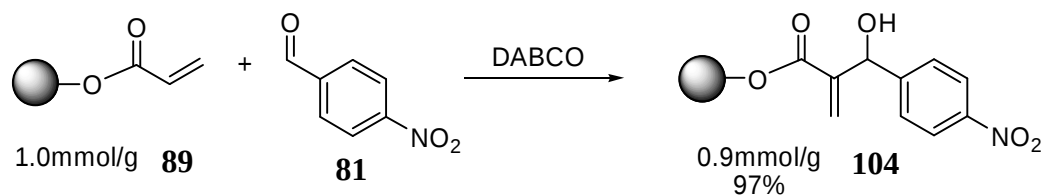
4.2 Zielsetzung

Im Rahmen dieser Arbeit sollte die Hydrierung des polymergebundenen Baylis-Hillman-Produktes **90** in Gegenwart von komprimiertem Kohlendioxid im Vergleich zu organischen Lösungsmitteln untersucht werden. Schwerpunkt dieser Untersuchungen war dabei die Frage, ob durch die Reaktionsführung diese interessante und wichtige Reaktion auch für die Festphasensynthese zugänglich gemacht werden kann.

Weiterhin galt es, Baylis-Hillman Reaktion und Hydrierung als optimierte, zweistufige Synthese innerhalb eines Reaktors durchzuführen, um so die Praktikabilität dieser neuen Festphasensynthese in Gegenwart von Kohlendioxid zu demonstrieren.

4.3 Darstellung des immobilisierten Baylis-Hillman-Produktes

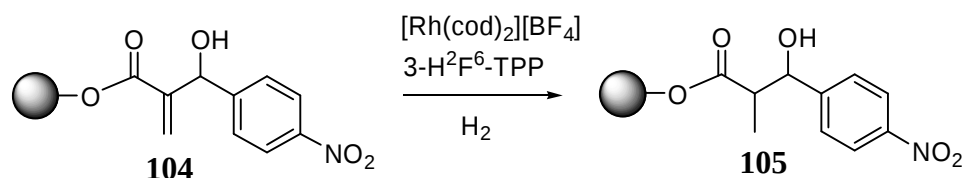
Zunächst wurde das zu hydrierende Substrat in einem größeren Ansatz dargestellt, um eine gute Vergleichbarkeit der durchgeführten Reaktionen zu gewährleisten. Aus praktischen Gründen wurde die Baylis-Hillman Reaktion dazu in organischem Lösungsmittel durchgeführt. Dazu wurden 3.000 g der festphasengebundenen Acrylsäure mit 16 eq Nitrobenzaldehyd und 10 eq DABCO für 72 h in einem Lösungsmittelgemisch aus DMSO/CHCl₃ (1/1) bei RT geschüttelt. Nach Abspaltung mit TFA ergab sich ein Beladungsgrad von 0.9 mmol/g, was einer Ausbeute der Reaktion von 97% entspricht (**Schema 42**).



Schema 42. Darstellung des polymergebundenen Baylis-Hillman-Produktes für die anschließende Hydrierung

4.4 Untersuchungen zur Hydrierung mit 3-H²F⁶TPP

Für erste Untersuchungen mit dem Liganden 3-H²F⁶TPP wurden die von Burgemeister optimierten Reaktionsbedingungen der Hydrierung im Zweiphasensystem H₂O/scCO₂ für die Festphasensynthese übernommen. Dazu wurde die Reaktion zunächst mit der Rhodium-Vorstufe [Rh(cod)₂][BF₄] sowie 3-H²F⁶TPP bei einem Substrat Rhodium/Ligand/Substrat Verhältnis von 1/5/200 in scCO₂ mit geringem Zusatz von DCM als Co-Solvens für eine Stunde durchgeführt (**Schema 43**).



Schema 43. Festphasengebundene Hydrierung in scCO₂

Anschließende Abspaltung der Reaktionsprodukte von der festen Phase und NMR-spektroskopische Untersuchung zeigten keinerlei Umsatz: Die Reaktionslösung enthielt lediglich vom geträgerten Polymer **104** abgespaltenes BH-Produkt **90**. Aus diesem Grund wurde entsprechend den für die feste Phase bekannten Hydrierungen das Rhodium/Ligand/Substrat-Verhältnis auf 1/5/10 erhöht und die Reaktion erst nach 17 h abgebrochen. Weder bei dieser Reaktion noch bei einer weiteren Erhöhung der Reaktionszeit auf 72 h wurde jedoch Umsatz beobachtet. Wie in **Abbildung 23** dargestellt, führte erst eine weitere Erhöhung des Katalysatoranteils auf 0.3 eq zu Ausbeuten von 30 %, wobei es keinen Unterschied machte, ob die Reaktion im XPL oder im überkritischen Bereich durchgeführt wurde (vgl. **Tabelle 14**, S. 93).

Da erst durch eine starke Erhöhung der eingesetzten Katalysatormenge signifikante Umsätze beobachtet werden konnten, war davon auszugehen, dass der Katalysator im Reaktionssystem deaktiviert wird. Aus diesem Grund wurden im Anschluss zunächst einige Untersuchungen bezüglich einer möglichen Deaktivierung des Katalysators durch die feste Phase durchgeführt.

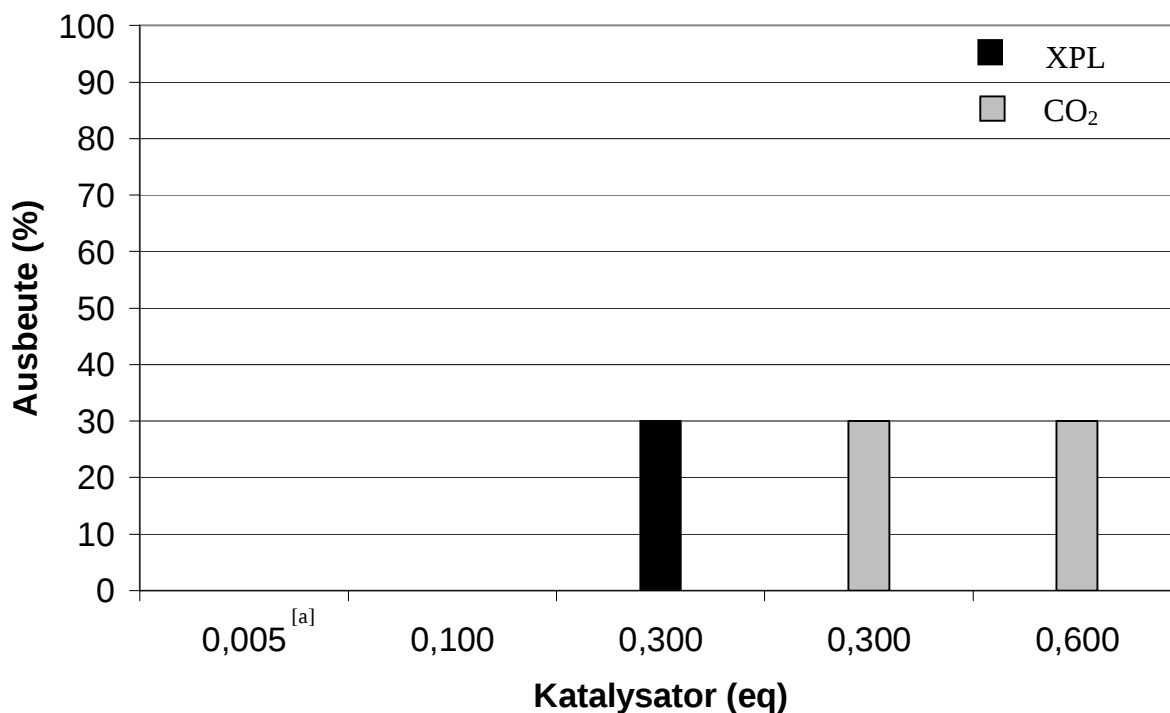


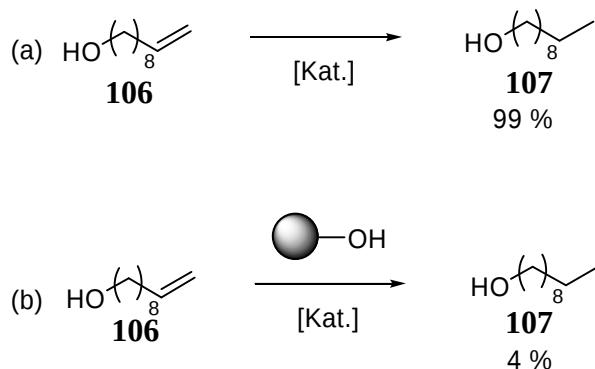
Abbildung 23. Hydrierung mit 3-H²F⁶TPP in Gegenwart von komprimiertem CO₂
 Reaktionsbedingungen: Ligand/Rhodium = 5/1, p_{H₂} = 30bar, T = 40 °C, Gesamtdruck = 80-180 bar, t = 17 h; ^[a] t = 1 h

4.5 Untersuchungen zur Katalysatordeaktivierung

4.5.1 Katalysatordeaktivierung mit 3-H²F⁶TPP als Ligand

Es sollte untersucht werden, ob in Gegenwart des verwendeten Trägermaterials eine Deaktivierung des Katalysatorkomplexes entstand. Dazu wurde die Hydrierung des kommerziell erhältlichen 9-Decen-1-ol (**106**) in homogener Lösung durchgeführt. Wie in **Schema 44** dargestellt, wurde die Reaktion sowohl in Gegenwart von Wang-Harz (b), als auch ohne Zusatz des Trägermaterials (a) untersucht.

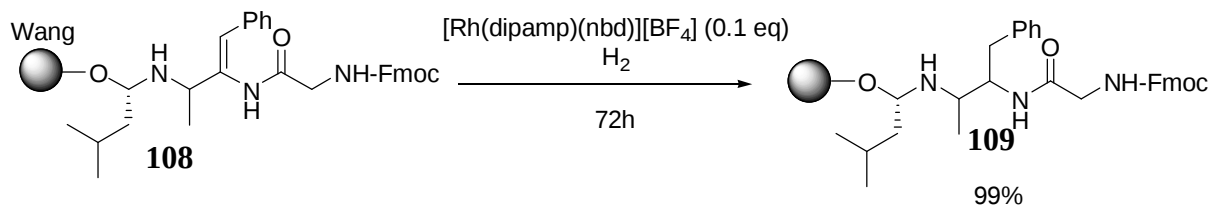
Dazu wurden 95 mg Decenol **106** und 0.03 eq Katalysatorkomplex in 1 h zu Decanol **107** umgesetzt. Zu der Reaktion in Gegenwart des Trägermaterials wurden 200 mg Wang-Harz hinzugefügt. Verwendet wurden dabei die Mengen an Harz und Katalysatorkomplex, die auch für die zu untersuchende Hydrierung an fester Phase eingesetzt werden sollten. Die Ergebnisse der Untersuchungen sind eindeutig: Während bei der Reaktion in Abwesenheit des Wang-Harzes quantitative Umsätze erhalten werden, inhibiert die Gegenwart des Harzes die Hydrierung von Decanol **106** so weit, dass lediglich 4 % Hydrierprodukt **107** entstehen.



Schema 44. Untersuchungen zur Deaktivierung der Hydrierung durch Wang-Harz

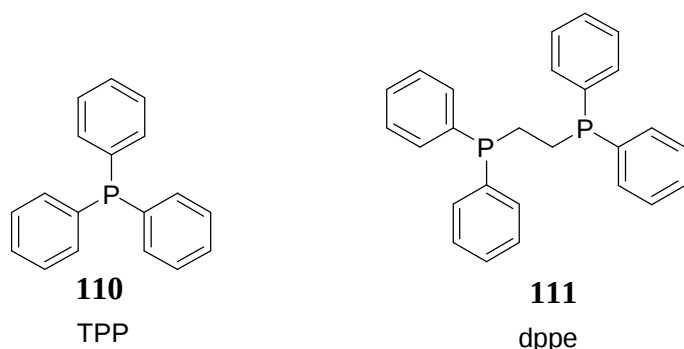
4.5.2 Katalysatordeaktivierung mit dppe und TPP als Liganden

Wie die vorhergehenden Untersuchungen gezeigt haben, wird das Katalysatorsystem $[\text{Rh}(\text{cod})_2][\text{BF}_4]/3\text{-H}^2\text{F}^6\text{TPP}$ durch die Anwesenheit des Wang-Harzes **87** stark inhibiert. Ojima et al. konnten in der Wang-Harz-gebundenen Hydrierung des Peptids **108** mit 0.1 eq des Katalysatorsystems $[\text{Rh}(\text{dipamp})(\text{nbd})][\text{BF}_4]$ jedoch in 72 h quantitative Umsätze erzielen (**Schema 45**).^[162]



Schema 45. Wang-Harz-gebundene Hydrierung nach Ojima et al.^[162]

Offensichtlich wird der bislang untersuchte Ligand $3\text{-H}^2\text{F}^6\text{TPP}$ durch das Wang-Harz stärker inhibiert als dipamp. Aus diesem Grund wurden im Anschluss zwei weitere Katalysatorsysteme hinsichtlich einer Deaktivierung durch das Wang-Harz untersucht.



Schema 46. Für die Hydrierung untersuchte Liganden TPP und dppe

Dazu wurden die kommerziell erhältlichen und im Vergleich zu $3\text{-H}^2\text{F}^6\text{TPP}$ günstigen Liganden 1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan (dppe, **111**) und Triphenylphosphin (TPP, **110**)

ausgewählt (**Schema 46**). Analog den in Kapitel 4.5.1 durchgeführten Untersuchungen wurden die Liganden nach Pre-Komplexierung mit der Rhodiumvorstufe $[\text{Rh}(\text{cod})_2][\text{BF}_4]$ in der Hydrierung von Decenol **106** eingesetzt. Die Reaktion wurde erneut in Gegenwart von Wang-Harz sowie ohne Zusatz des polymeren Trägers durchgeführt (vgl. **Schema 44**). Die Ergebnisse sind in **Tabelle 8** zusammengefasst.

Tabelle 8. Hydrierung von Decenol **106** mit dppe und TPP als Liganden

Ligand	Wang-Harz	Ausbeute [%]
dppe	ja	30
dppe	nein	>99
TPP	ja	60
TPP	nein	>99

Reaktionsbedingungen: Ligand/Rhodium = 5/1, $t = 1 \text{ h}$, $T = 40^\circ\text{C}$, $p_{\text{H}_2} = 30 \text{ bar}$

Die Inhibierung durch das Wang-Harz scheint offensichtlich vom eingesetzten Katalysatorsystem abzuhängen. Im Gegensatz zum in CO_2 -löslichen Liganden $3\text{-H}^2\text{F}^6\text{TPP}$ werden sowohl für dppe als auch für TPP signifikante Umsätze zum Hydrierungsprodukt Decanol **107** erhalten, wenn die Reaktion in Gegenwart von Wang-Harz durchgeführt wird. Auch wenn die Umsätze in homogener Lösung in allen untersuchten Reaktionen höher sind als bei Gegenwart des Harzes, scheint die Inhibierung für TPP und dppe wesentlich geringer als für den zuerst untersuchten Liganden **102**.

Um festzustellen, ob die erhaltenen Umsätze der beiden untersuchten Liganden in der Hydrierung von Decenol tatsächlich ihre „Aktivität“ in der festphasengebundenen Hydrierung des Baylis-Hillman-Produktes **90** widerspiegeln, wurden sie im Anschluss in der Hydrierung an festphasengebundenen Substraten untersucht.

4.6 Untersuchungen zur Hydrierung mit TPP und dppe als Liganden

Analog den Untersuchungen mit $3\text{-H}^2\text{F}^6\text{TPP}$ wurden die Liganden dppe und TPP nun in der Hydrierung festphasengebundener BH-Produkte eingesetzt (vgl. **Schema 41**). Die Reaktion wurde mit 30 bar Wasserstoff für 17 h in DCM durchgeführt. Zunächst wurde dppe eingesetzt. Die Menge an Katalysatorkomplex wurde so lange gesteigert, bis quantitative Umsätze erhalten wurden. Die Ergebnisse sind in **Abbildung 24** dargestellt (graue Balken). Im Gegensatz zu $3\text{-H}^2\text{F}^6\text{TPP}$ werden durch die Verwendung von dppe signifikante Umsätze der

Hydrierung erzielt. Der Einsatz equimolarer Mengen des Katalysatorkomplexes führt zu annähernd quantitativen Ausbeuten.

Im Anschluss wurde TPP untersucht und die Menge an Katalysatorkomplex ausgehend von 1.0 eq bis auf 0.1 eq reduziert (schwarze Balken). Die Aktivität des mit TPP erhaltenen Katalysatorsystems ist wesentlich höher: Sogar mit 0.1 eq des Komplexes werden quantitative Umsätze erzielt.

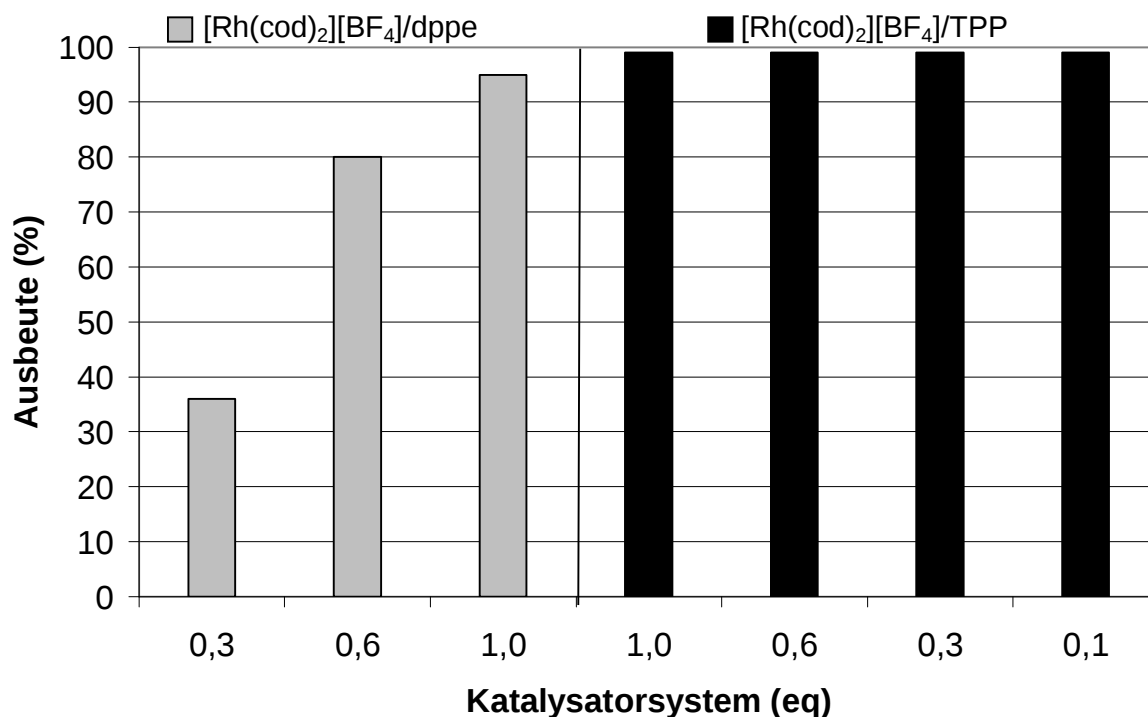


Abbildung 24. Untersuchung von dppe und TPP in der Hydrierung an fester Phase

Durch die in 4.5.2 durchgeführte Untersuchung verschiedener Katalysatorsysteme konnte somit ein aktives System für die Hydrierung festphasengebundener Substrate gefunden werden, das im Anschluss näher untersucht werden sollte. Da TPP im Gegensatz zu seinem fluorierten Analogon **102** in CO₂ unlöslich ist, konnten weitere Untersuchungen lediglich in organischem Lösungsmittel sowie in komprimiertem Kohlendioxid mit organischem Lösungsmittel als Co-Solvens, nicht aber in reinem Kohlendioxid durchgeführt werden.

4.7 Hydrierung mit TPP

Ziel der Untersuchungen zur Hydrierung des festphasengebundenen Substrates **104** war analog den durchgeführten Untersuchungen zur PKR und BHR eine Aussage darüber, ob die Reaktionsgeschwindigkeit in Gegenwart von Kohlendioxid gesteigert werden kann. Zunächst sollten geeignete Reaktionsparameter gefunden werden, die eine gute Vergleichbarkeit der Reaktion in unterschiedlichen Lösungsmittelsystemen ermöglichen. Dazu wurden Reaktionszeit, Wasserstoffdruck und Katalysatormenge weiter reduziert. Die Ergebnisse der Untersuchung sind in **Tabelle 9** zusammengefasst.

Tabelle 9. Hydrierung in DCM mit TPP

Katalysator [eq]	Reaktionszeit [h]	H ₂ [bar]	Ausbeute [%]
0.1	17	30	>99
0.1	4	30	>99
0.1	2	30	>99
0.1	2	15	>99
0.05	1	6	64

Reaktionsbedingungen: Ligand/Rhodium = 3/1, T = 40 °C

Das verwendete Katalysatorsystem ist offensichtlich sehr reaktiv. Sowohl Katalysatormenge als auch Reaktionszeit und Wasserstoffdruck mussten sehr weit reduziert werden, um nicht-quantitative Umsätze in der Hydrierung festphasengebundener Substrate in organischem Lösungsmittel zu erzielen. Mit 0.05 eq des Systems [Rh(cod)₂][BF₄]/TPP, 6 bar Wasserstoff und einer Reaktionszeit von einer Stunde ohne Agitation des Reaktionsgefäßes lagen nun jedoch Reaktionsbedingungen vor, die den Vergleich zum XPL ermöglichten. Unter diesen optimierten Bedingungen wurde somit im Anschluss die Reaktion in Gegenwart von komprimiertem CO₂ sowohl im XPL als auch im überkritischen Bereich durchgeführt (**Abbildung 25**). Die Reaktionsgeschwindigkeit ist im XPL geringfügig höher als in organischem Lösungsmittel. Der Übergang in den überkritischen Bereich führt hingegen zu einer Verlangsamung der Reaktion. Wird die Reaktionszeit auf 2 h erhöht, können auch im XPL quantitative Ausbeuten erzielt werden.

Die Experimente im XPL wurden so durchgeführt, dass der Wasserstoff zuletzt in den Reaktor eingebracht wurde, um eine unkontrollierte Hydrierung während des Befüllens mit CO₂ zu vermeiden. Der so aufgepresste Differenzdruck des Wasserstoffes im XPL von 6 bar ist jedoch nicht exakt gleich dem Partialdruck des Wasserstoffes, der bei der Reaktion in

organischem Lösungsmittel aufgepresst wurde.^[172] Zum derzeitigen Punkt ist nicht klar, ob die Abweichung vom Partialdruck im relevanten Druckbereich zu vernachlässigen ist. Aus diesem Grund kann nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden, dass die im XPL erhaltenen erhöhten Ausbeuten auf den geringfügig höheren Wasserstoff-Partialdruck zurückzuführen sind. Der Trend der Ergebnisse entspricht jedoch den Beobachtungen der Pauson-Khand Reaktion. Auch in der Hydrierung liegt offensichtlich ein Wechselspiel von Gasverfügbarkeit und Katalysatorkonzentration vor: Während im organischen Lösungsmittel zwar die Katalysatorkonzentration hoch ist, ist die Wasserstoffverfügbarkeit relativ niedrig und vice versa ist im überkritischen Bereich die Gasverfügbarkeit hoch und die Katalysatorkonzentration niedrig. Das Optimum dieser gegenläufigen Trends liegt im XPL und führt so zur höchsten Reaktionsgeschwindigkeit der betrachteten Fälle.

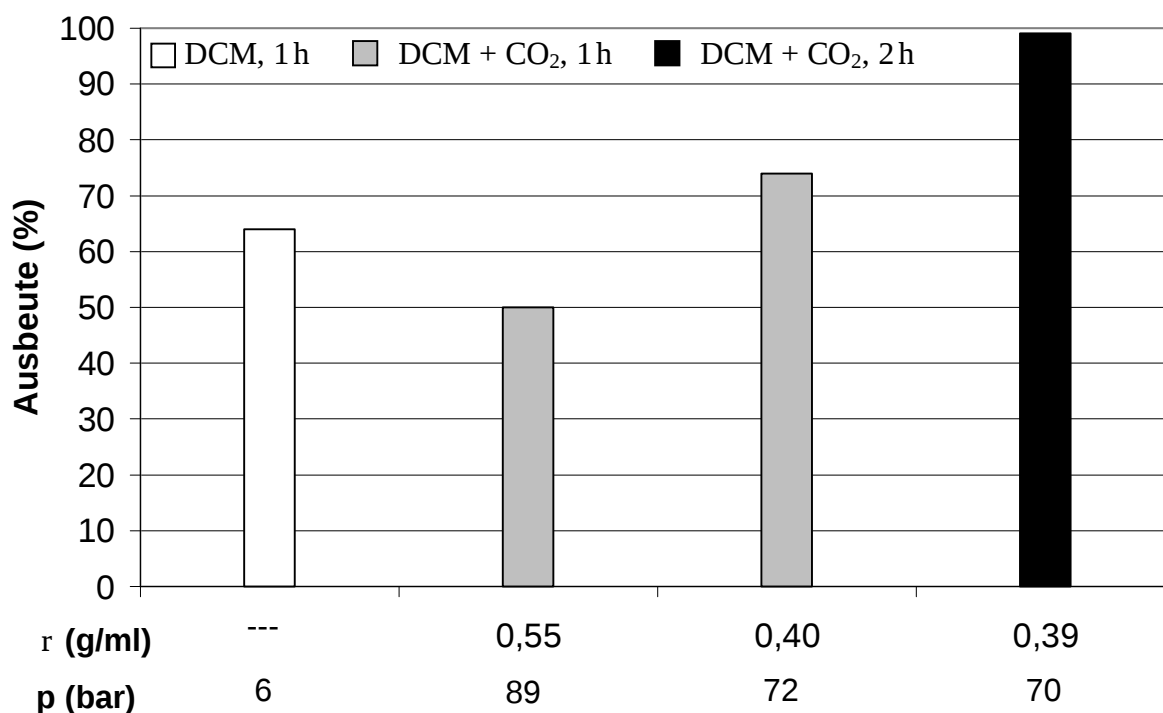
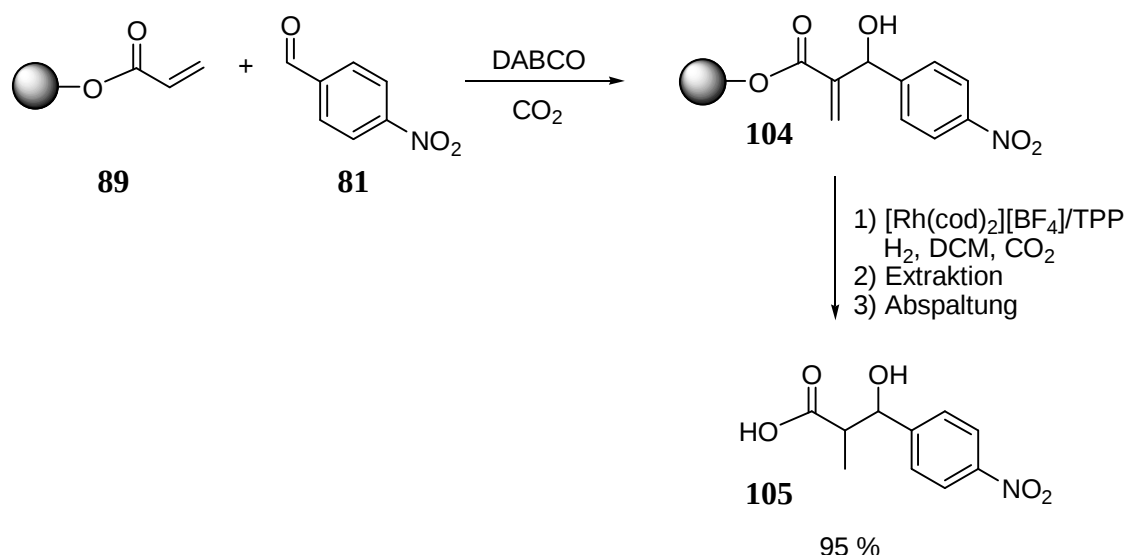


Abbildung 25. Festphasengebundene Hydrierung in organischem Lösungsmittel (weiß) und in CO₂ mit Co-Solvens (blau); Reaktionsbedingungen: Rh/TPP/Substrat = 1/3/20; T = 40 °C, p = 6 bar

Es sei angemerkt, dass die Reaktionsgeschwindigkeit im Vergleich zur bekannten Literatur^[162,163] auch im organischen Lösungsmittel sehr hoch ist. Offensichtlich wurde durch die systematische Untersuchung der Wechselwirkung des Trägermaterials mit dem Katalysator und dem daraus abgeleiteten Einsatz des TPP ein sehr reaktives Katalysatorsystem für die festphasengebundene Hydrierung gefunden, das zudem relativ kostengünstig ist.

4.8 Mehrstufige Festphasensynthese in Gegenwart von CO₂

Nachdem auch für die Hydrierung an fester Phase optimierte Bedingungen vorlagen, sollte abschließend die Realisierbarkeit einer mehrstufigen Festphasensynthese in Gegenwart von CO₂ untersucht werden. Dazu wurden 200 mg festphasengebundene Acrylsäure **89** mit 16 eq Nitrobenzaldehyd (**81**) und 10 eq DABCO in komprimiertem CO₂ ($\rho = 0.45 \text{ g/ml}$, $p = 70 \text{ bar}$) in 4 h zum festphasengebundenen Allylalkohol **104** umgesetzt. Nicht umgesetzter Aldehyd **81** und DABCO wurden durch Extraktion mit scCO₂ aus dem Autoklaven entfernt. Daraufhin wurde 0.1 eq präformierter Rhodium-TPP-Komplex sowie organisches Lösungsmittel in den Autoklaven gegeben und 5.1 g ($\rho = 0.40 \text{ g/ml}$, $p = 64 \text{ bar}$) Kohlendioxid aufgespresst. Durch Aufpressen von Wasserstoff bis zu einem Gesamtdruck von 70 bar wurde die Reaktion gestartet, um nach 2 h Reaktionszeit durch Entspannen beendet zu werden. Die Ausbeute der Reaktion über beide Stufen wurde nach Abspaltung zu **105** mit 95 % bestimmt (**Schema 47**).



Schema 47. Durchführung einer mehrstufigen Synthese an der festen Phase in Gegenwart von CO₂

Die fast quantitative Ausbeute des Hydrierproduktes **105** impliziert, dass auch die vorangegangene BHR quantitativ abgelaufen sein muss. Da unter den für die Baylis-Hillman Reaktion in Kapitel 3.2 optimierten Reaktionsbedingungen gearbeitet wurde, entspricht dieses Ergebnis den Erwartungen. Insgesamt zeigt diese zweistufige Reaktion, dass auch mehrstufige Festphasensynthesen nach vorheriger Optimierung problemlos und effektiv in Gegenwart von komprimiertem CO₂ durchgeführt werden können. Ist die Löslichkeit der im Überschuss eingesetzten Substanzen in scCO₂ gegeben, so kann dieses weiterhin für das „Waschen“ der Substanzen nach den einzelnen Reaktionsschritten verwendet werden. Da die Löslichkeit der meisten Substanzen stark abhängig von der CO₂-Dichte ist, könnten durch

eine Dichtevariation während des „Waschens“ die Substanzen sogar noch voneinander getrennt und anschließend wiederverwendet werden. Insofern bietet die Verwendung von CO₂ eine attraktive Alternative zu reinen organischen Lösungsmitteln sowohl für die Festphasenreaktionen an sich als auch für die Aufreinigung der festphasengebundenen Substrate nach den einzelnen Reaktionsschritten.

4.9 Zusammenfassung

Die festphasengebundene Hydrierung wurde zunächst in überkritischem CO₂ mit dem Katalysatorsystem [Rh(cod)₂][BF₄]/3-H²F⁶TPP durchgeführt. Da jedoch auch nach Erhöhung der Katalysatormenge bzw. der Reaktionszeit nur wenig Umsatz beobachtet werden konnte, wurden anschließend zunächst eingehende Untersuchungen zu einer möglichen Deaktivierung des verwendeten Katalysatorsystems durch das Trägermaterial durchgeführt. Da diese tatsächlich auf eine Deaktivierung durch die feste Phase hinwiesen, wurden weiterhin die Liganden dppe und TPP anstelle des vorher verwendeten CO₂-löslichen Liganden 3-H²F⁶TPP mit der Rhodium-Vorstufe zum aktiven Katalysatorkomplex umgesetzt und hinsichtlich ihrer Deaktivierung durch das Wang-Harz **87** in der Hydrierung untersucht. Es ergab sich, dass beide Liganden weniger stark deaktiviert wurden als der CO₂-lösliche Ligand **110**, wobei durch die Verwendung von TPP die größte Aktivität in der betrachteten Reaktion erzielt wurde. Das System [Rh(cod)₂][BF₄]/TPP wurde darum im Anschluss eingehender untersucht und die Reaktionsbedingungen der festphasengebundene Hydrierung in organischem Lösungsmittel optimiert. Optimale Reaktionsbedingungen für den Vergleich von organischem Lösungsmittel und XPL lagen bei einem Rh/Ligand/Substrat-Verhältnis von 1/3/20 sowie einem Wasserstoffdruck von 6 bar und einer Reaktionszeit von 1 h vor. Der Vergleich der Hydrierung an festphasengebundenen Substraten in organischem Lösungsmittel mit den Reaktionen in Gegenwart von komprimiertem CO₂ spiegelte den Trend, der schon für die Pauson-Khand Reaktion erhaltenen Ergebnisse, wider: die höchsten Reaktionsgeschwindigkeiten werden im XPL erhalten.

Schließlich wurde die zweistufige Synthese der β -Hydroxycarbonsäure **105** als Reaktionssequenz an der festen Phase im Autoklaven durchgeführt, ohne die Zwischenprodukte zu isolieren. Stattdessen wurden die bei der Baylis-Hillman Reaktion zugegebenen Überschüsse nach der Reaktion mit CO₂ extrahiert. Auf diese Weise wurden nach Abspaltung 95 % des Hydrierproduktes **105** erhalten.

5 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit sollte der Einfluss von komprimiertem Kohlendioxid auf katalytische Reaktionen an festphasengebundenen Substraten untersucht werden.

Die Festphasensynthese stellt ein wichtiges Werkzeug der organischen und kombinatorischen Chemie dar, ist jedoch aufgrund des heterogenen Charakters der polymeren Träger durch Massentransportlimitierungen gekennzeichnet. Dies führt zu einem hohen Bedarf an Katalysator- und Substratmengen sowie zu hohen Reaktionszeiten. Bei Reaktionen mit gasförmigen Substraten ist die Massentransferlimitierung aufgrund der oft sehr schlechten Gaslöslichkeit in organischen Lösungsmitteln besonders hoch. Eine Erhöhung des Massentransfers sollte im Rahmen dieser Arbeit durch den Einsatz von komprimiertem Kohlendioxid erzielt werden. Betrachtet werden sollte dabei sowohl das einphasige, überkritische System als auch das zweiphasige System einer organischen Flüssigkeit (Substrat, Lösungsmittel) in Gegenwart von komprimiertem Kohlendioxid (sog. „Expanded Liquid“, XPL; **Abbildung 26, (b)**).

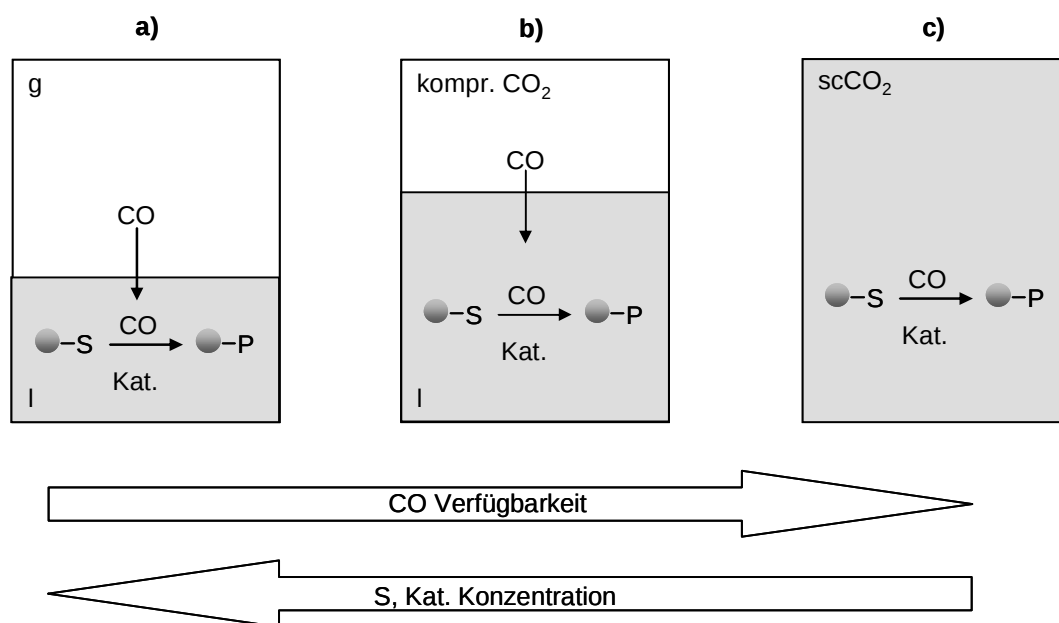


Abbildung 26. Katalytische PKR unter (a) konventionellen Methoden, (b) im XPL und (c) in scCO₂

Die Festphasensynthese wurde für drei unterschiedliche Reaktionen in Gegenwart von komprimiertem Kohlendioxid umgesetzt und eingehend untersucht. Dabei wurden einerseits die Pauson-Khand Reaktion sowie die Hydrierung als Vertreter typischer Reaktionen mit gasförmigen Substraten und andererseits die Baylis-Hillman Reaktion als typischer Vertreter einer Reaktion mit negativem Aktivierungsvolumen untersucht. Bei allen Reaktionen wurden effektive und schnelle Kupplungs- und Abspaltungsbedingungen gefunden und die

Bedingungen für die festphasengebundene Reaktion so optimiert, dass ein Vergleich der Reaktionen in organischem Lösungsmittel, im XPL sowie in überkritischem CO₂ möglich war.

In allen untersuchten Reaktionen führte die Durchführung der Reaktionen in Gegenwart von Kohlendioxid zu einer Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit gegenüber der Reaktionsführung in organischem Lösungsmittel. Während jedoch in der Pauson-Khand Reaktion und der Hydrierung im XPL optimale Reaktionsbedingungen vorlagen, wurden für die Baylis-Hillman Reaktion höchste Reaktionsgeschwindigkeiten in reinem Kohlendioxid erzielt.

Offensichtlich konkurrieren bei den beiden Reaktionen mit gasförmigen Substraten die mit steigender CO₂-Dichte gegenläufigen Trends von Gasverfügbarkeit und Katalysatorkonzentration: Während bei hohen CO₂-Dichten auch die Gasverfügbarkeit hoch ist, nimmt in gleicher Richtung die Katalysatorkonzentration ab, da durch die Volumenzunahme im XPL der Katalysator über einen wesentlich größeren Raum verteilt ist (vgl. **Abbildung 26**). Sowohl für die PKR als auch für die Hydrierung scheint im XPL das Optimum dieser beiden Trends erreicht. Ob sich diese Aussage für alle Festphasenreaktionen mit gasförmigen Substraten verallgemeinern lässt, sollte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

Die Baylis-Hillman Reaktion zeigte hingegen die höchsten Reaktionsgeschwindigkeiten in reinem CO₂. Genauere Untersuchungen zu diesem Reaktionssystem stehen noch aus. Auch hier wäre zu klären, ob dieser Effekt auf weitere Reaktionen mit negativen Aktivierungsvolumina übertragen werden kann.

Die Hydrierung an festphasengebundenen Substraten konnte nicht in reinem CO₂ untersucht werden, da der durch den CO₂-löslichen Ligand 3-H²F⁶TPP gebildete Rhodiumkomplex durch die Anwesenheit des als Trägermaterial verwendeten Wang-Harzes deaktiviert wurde. Da für den in organischem Lösungsmittel löslichen, strukturell ähnlichen Liganden TPP eine solche Deaktivierung nur in geringem Maße beobachtet wurde, und der entsprechende Rhodiumkomplex hohe Aktivität für die Hydrierung zeigte, wurde die festphasengebundene Hydrierung lediglich in organischem Lösungsmittel sowie in komprimiertem Kohlendioxid mit organischem Lösungsmittel als Co-Solvens durchgeführt.

Hinsichtlich einer möglichen Realisierung der parallelen Festphasensynthese in Gegenwart von Kohlendioxid wurde die Pauson-Khand Reaktion durchgeführt. Dabei konnten verschiedene festphasengebundene Substrate gleichzeitig in einem Hochdruckreaktor zu den entsprechenden Reaktionsprodukten umgesetzt werden.

Weiterhin konnte eine mehrstufige Festphasenreaktion im Autoklaven realisiert werden, ohne zwischendurch den polymeren Träger aus dem Reaktionsgefäß zu entnehmen. Hier wurde zunächst die Baylis-Hillman Reaktion durchgeführt, im Überschuss eingesetztes Substrat und Katalysator durch Extraktion mit scCO_2 aus dem Autoklav entfernt und anschließend das festphasengebundene Produkt hydriert. Das Produkt der gesamten Reaktionssequenz konnte in annähernd quantitativen Ausbeuten abgespalten werden.

Als weitere interessante Anwendung der Festphasensynthese wurde anhand der Pauson-Khand Reaktion der heterogene Charakter des Katalysators Raney-Cobalt überprüft. Der Einsatz stöchiometrischer Mengen dieses Katalysators führte in der Festphasensynthese nur zu geringen Ausbeuten. In der Vergleichsreaktion mit katalytischen Mengen des homogenen Katalysators Dicobaltoctacarbonyl wurden hingegen quantitative Ausbeuten erzielt. Der Vergleich dieser beiden Reaktionen stützt die These, dass die Reaktion bei Einsatz von Raney-Cobalt heterogen katalysiert wird.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte für drei Reaktionen an festphasengebundenen Substraten gezeigt werden, dass sich der Einsatz von komprimiertem Kohlendioxid positiv auf die Reaktionsgeschwindigkeit auswirkt. Damit wurde sowohl das Spektrum der Synthesemethoden an festphasengebundenen Substraten erweitert als auch ein neues Anwendungsgebiet für komprimiertes Kohlendioxid in der Katalyse gefunden.

6 Experimenteller Teil

6.1 Allgemeines

6.1.1 Bemerkung zur Arbeit unter Schutzgasbedingungen

Alle Arbeiten mit luft- oder feuchtigkeitsempfindlichen Substanzen wurden in zuvor evakuierten und ausgeheizten Apparaturen unter Argon-Schutzgasatmosphäre nach Schlenk-Technik durchgeführt. Die Zugabe von Lösungsmitteln und Reagenzien erfolgte durch Einwegspritzen aus Polyethylen mit Edelstahlkanülen.

6.1.2 Analytik

6.1.2.1 Geräte und Aufnahmetechniken

NMR-Spektroskopie :

Gerät: Bruker DPX-300.

NMR-Spektren wurden bei Raumtemperatur mit den Geräten DPX-300 und AV-600 der Firma Bruker aufgenommen. Die Substanzen wurden dabei in deuterierten Lösungsmitteln gelöst und die chemischen Verschiebungen über das Restprotonensignal bzw. das ^{13}C -Signal des Lösungsmittels gegen Tetramethylsilan als externe Referenz bestimmt.

Die Spinsysteme der ^1H NMR Spektren wurden nach den Regeln für Spektren erster Ordnung ausgewertet. Es werden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett, bs = broad Singulett (breites Singulett), d = Dublett, t = Triplett, m = Multiplett. Die Kopplungskonstanten J wurden direkt aus dem Spektrum entnommen. Zur eindeutigen Zuordnung wurden ^1H , ^1H -Korrelationsspektren (COSY) herangezogen.

Die Aufnahme der ^{13}C NMR Spektren erfolgte unter ^1H -Breitbandentkopplung. Die Multiplizitäten der ^{13}C NMR-Signale wurden den J modulierten Spinecho-Spektren (APT) entnommen. Dabei werden folgende Abkürzungen verwendet: u = up für oben (0 oder 2 Protonen) und d = down für unten (1 oder 3 Protonen). Zur eindeutigen Zuordnung wurden ^1H , ^{13}C -Korrelationsspektren (HETCOR) herangezogen.

IR-Spektroskopie:

Gerät: Perkin Elmer PE 1759 FT, Perkin Elmer FTIR 1760 S.

Die Spektren wurden im Bereich von 4000 bis 600 cm⁻¹ aufgenommen. Folgende Abkürzungen werden zur Interpretation der Spektren benutzt (Transmission): w=weak (schwach, 60-90%), m=middle (mittel, 30-60%); s=strong (stark, 0-30 %).

Massenspektrometrie:

Gerät: Quadropol-Spektrometer 5973 der Firma Hewlett-Packard (EI, 70 eV)

Aufgelistet wurden die Signale besonderer Intensitätsstärke (>20 %).

Gaschromatografie:

Geräte: HP 6890, Säule J&W Scientific DB1301 (Alltech 121-1301), Länge 10 m, ID 0.18 mm, 0.40 µm Filmdicke; Trägergas N₂, Verdampfertemperatur 280 °C, Detektor FID;

HP 5890 Serie II mit On Column Injektor, Säule Cp-Sil8-CB, Länge 25 m, ID 0.32 mm, 0.52 µm Filmdicke; Trägergas He, Verdampfertemperatur 300 °C, Detektor FID.

Angegeben sind die Retentionszeiten in Minuten (min) zusammen mit dem Temperaturprogramm. Das Temperaturprogramm wird folgendermaßen angegeben: Starttemperatur – Wartezeit – Aufheizgeschwindigkeit in K·min⁻¹ – Endtemperatur. Zusätzlich angegeben sind ggf. Korrekturfaktoren relativ zu einem internen Standard. Bei den Substanzen, die auf dem On Column Gerät gemessen wurden, ist dies zusätzlich vermerkt.

Dünnschichtchromatografie

Es wurden DC-Aluminiumfolien mit Kieselgel 60 F254 von Merck verwendet. Die Detektion erfolgte durch Fluoreszenzlöschung bei $\lambda = 254$ nm oder mittels Anfärben durch Benetzen mit einer 0.5 %-igen Kaliumpermanganat-Lösung in Wasser und Entwickeln mit einem Heißluftgebläse.

6.1.2.2 Lösungsmittel und Reagenzien**Es wurden folgende Reagenzien verwendet:**

1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan	Fluka	Reinheit 98 %
10-Undecin-1-ol	Fluka	Reinheit ≥ 95 %
4-Nitrobenzaldehyd	Fluka	Reinheit ≥ 97 %
4-Pentin-1-ol	Acros	Reinheit ≥ 95 %

Acrylsäure	Fluka	Reinheit 99 %
Bicyclo[2.2.1.]hept-2-en (Norbornen)	Fluka	Reinheit ≥ 95 %
Bicyclo[2.2.1.]hepta-2,5-dien (Norbornadien)	Lancaster	Reinheit ≥ 97 %
Dicobaltoctacarbonyl	Strem	Stabilisiert mit 1-Hexan
Diethylallylmalonat	Fluka	Reinheit ≥ 95 %
Dimethylaminopyridin	Sigma- Aldrich	Reinheit 99 %
<i>N,N'</i> -Diisopropyl-Carbodiimid	Fluka	Reinheit ≥ 98 %
<i>N,N</i> -Dimethylformamid	Sigma- Aldrich	Reinheit 99.8 %
Propargylbromid-Lösung	Fluka	80 % in Toluol
Tetrabutylammonium-Bromid	Fluka	Reinheit ≥ 99.5 %
Carboxy-Polystyrol	Rapp	
Trityl-Polystyrol	Rapp	
Wang-Harz	Fluka	

Alle anderen verwendeten Reagenzien entsprechen den üblichen Laborqualitäten.

Reinigung und Trocknung von Lösungsmitteln und Reagenzien

Sofern die Synthese keine feuchtigkeits- oder sauerstofffreien Lösungsmittel bedingt, wurden diese ohne weitere Reinigung eingesetzt. Absolute Lösungsmittel wurden nach Standardvorschriften getrocknet und unter Inertgasatmosphäre destilliert und gelagert.

Norbornadien:	Destillation
4-Pentin-1-ol	Destillation

Gase

Argon: Das als Inertgas verwendete Argon 4.6 von Messer wurde mit Hilfe des BASF-Katalysators R 3-11 von Sauerstoffspuren befreit und durch Molsieb Linde 4 Å getrocknet.

Kohlenstoffmonoxid:	CO	2.0	Linde
Kohlenstoffdioxid:	CO ₂	4.5	Messer

Wasserstoff: H_2 5.0 Messer

6.2 Geräte

6.2.1 Autoklaven für die Hochdruck-Versuche

Die Versuche in überkritischem Kohlendioxid wurden in einem Fensterautoklaven durchgeführt, der in der Feinmechanikerwerkstatt des Instituts für Technische und Makromolekulare Chemie in Aachen angefertigt wurde. Dabei handelt es sich um einen Autoklaven aus Edelstahl mit 13 ml Innenvolumen und zwei gegenüberliegenden Sichtfenstern (vgl. **Abbildung 27** und **Abbildung 28**). Das exakte Volumen wurde durch Auslitern des evakuierten Reaktors mit Wasser bestimmt. Der Autoklav wird durch eine Heizplatte bzw. im Falle der Festphasen-Experimente durch Heizringe, die um den Mantel gelegt werden können, beheizt. Maximal kann bei einer Temperatur von 120 °C bzw. einem Betriebsdruck von 400 bar gearbeitet werden.



Abbildung 27. Fensterautoklav

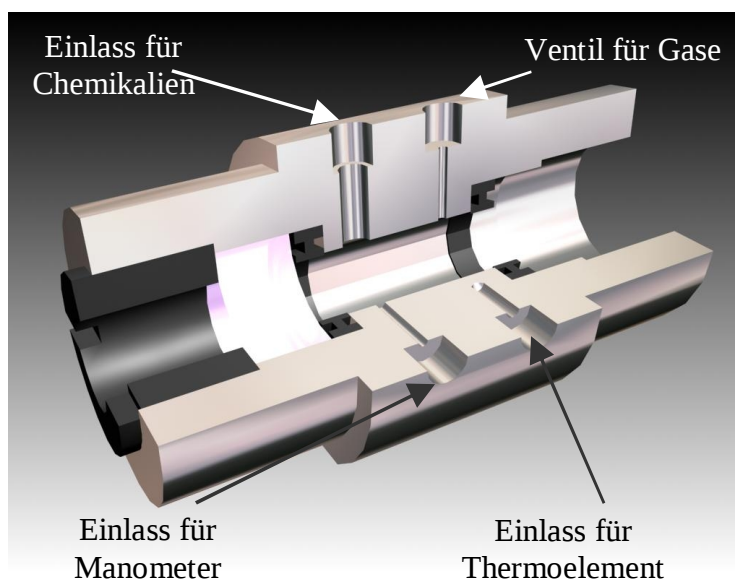


Abbildung 28. Schnitt durch den Fensterautoklaven

6.2.2 Spezielle Geräte und Reaktoren für das Arbeiten mit Harzen

Zur Homogenisierung der Reaktionsmischung müssen andere Geräte als in der klassischen organischen Synthese verwendet werden, da der aus der klassischen Synthese bekannte Einsatz von Magnetrührer und Rührstäbchen die Harzkörner mechanisch zu sehr beansprucht und sie je nach Reaktionsdauer auch zermahlen kann. Im Rahmen dieser Arbeit wurde sowohl

mit einem Schüttler als auch mit einem speziellen Glasreaktor gearbeitet, die im Folgenden beschrieben sind.

6.2.2.1 Schüttler

Bei den unter Hochdruck durchgeführten Reaktionen wurde der Autoklav mit Hilfe von in der Feinmechanikerwerkstatt des Instituts für Technische und Makromolekulare Chemie in Aachen speziell angefertigten Halterungen auf dem Schüttler 3017 der Gesellschaft für Labortechnik mbH befestigt und von außen mit Ring-Manschetten beheizt (**Abbildung 15**, S. 29). Infolge des Gewichtes kann der Autoklav mit einer maximalen Geschwindigkeit von 130rpm Kolben mit 190rpm bewegt werden.

6.2.2.2 Glasreaktor

Für die Arbeit mit den Harzen bei Normaldruck wird neben dem oben beschriebenen Schüttler ein speziell angefertigter Glasreaktor mit Glasfritte verwendet, in den von oben und von unten Schutzgas eingeleitet werden kann (vgl. **Abbildung 29** und **Abbildung 30**). Leitet man von unten einen Schutzgasstrom in den Reaktorraum, so wird das suspendierte Harz im Lösungsmittel verwirbelt. Am Reaktorkopf befindet sich ein Anschluss für Rückflusskühler, Tropftrichter etc. Der äußere Glasmantel erlaubt eine Temperierung des Reaktionsraumes. Nach beendeter Reaktion kann das Harz auf der Fritte mit Argonüberdruck filtriert, mit Waschflüssigkeiten gespült und im Vakuum getrocknet werden.



Abbildung 29. Glasreaktor ohne Heizmantel

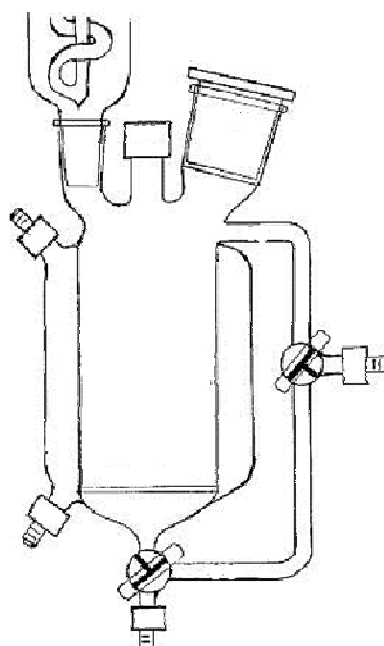


Abbildung 30. Schematische Zeichnung des Glasreaktors mit Heizmantel

Aufgrund der starken Verwirbelung ist die Durchmischung im Glasreaktor homogener als durch den Schüttler erreicht werden kann, allerdings ist die Verwendung der Glasreaktoren bei erhöhter Temperatur bzw. der Verwendung stark flüchtiger Reaktanden ungeeignet, da sie durch den Gasstrom aus dem Reaktor getragen werden. Weiterhin ist der hohe Verbrauch an Schutzgas zu bedenken.

6.2.2.3 Irori-KansTM

Bei den Irori-KansTM der Firma Nexus handelt es sich um Reaktionsgefäße aus Polypropylen (**Abbildung 19**, S. 34).^[173] Die Harze der Festphasensynthese können in die Kans eingefüllt werden, die aufgrund feiner Maschen für Lösungsmittel und gelöste Substanzen durchlässig, für die Harze aber undurchlässig sind. Die Irori-Kans eignen sich für die Parallelsynthese.

Für die vorliegende Arbeit wurden Micro-X-Kans (**b**) verwendet. Sie können mit maximal 38 mg Harz befüllt werden und sind bis 85 °C stabil.

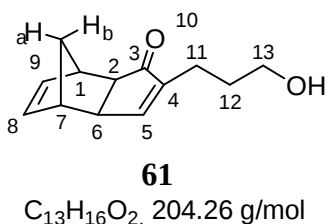
6.3 Synthese- und Arbeitsvorschriften

Alle Produkte, die an der festen Phase dargestellt wurden, wurden zur Optimierung der quantitativen Analyse auch in Lösung synthetisiert. Die vollständige Analytik der entsprechenden Substanzen ist jeweils nur einmal aufgeführt. Da es sich bei den Reaktionen in Lösung um in der Literatur bekannte Synthesen handelt, wird in der Diskussion nicht auf sie eingegangen.

Für geträgerte Substanzen werden jeweils die IR-Daten des Harzes sowie die GC-Daten der abgespaltenen Substanz angegeben. Da auf dem Träger dargestellten Substanzen zuvor in Lösung dargestellt wurden, findet sich die vollständige Analytik dieser Substanzen dort.

6.3.1 Pauson-Khand Reaktionen in Lösung

6.3.1.1 Darstellung von 4-(3-Hydroxypropyl)-tricyclo[5.2.1.0]deca-4,8-dien-3-on (**61**)^[103]



In den mehrfach evakuierten und mit Argon befüllten Autoklaven werden 137 mg (1.6 mmol) Alkinol **50**, 24 mg (0.07 mmol) Dicobaltoctacarbonyl und 372 mg (4.01 mmol) 2,5-Norbornadien (**47**) gegeben. Anschließend werden 2 bar CO und 6.8 g CO₂ aufgepresst ($\rho = 0.52$ g/ml). Die Reaktionsmischung wird für 24 h bei 80 °C gerührt, wobei während der gesamten Reaktion ein einphasiges rotgefärbtes System vorliegt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wird langsam durch eine Kühlfalle mit -78 °C entspannt. Das sich in der Falle befindliche Kondensat wird mit 10 ml und die im Reaktor verbliebene Reaktionsmischung mit ca. 30 ml DCM aufgenommen. Das Lösungsmittel wird im Rotationsverdampfer entfernt. Säulenchromatografie an Kieselgel (LM: DCM; 2 Vol% MeOH) ergibt das Cycloaddukt **61** als eine Mischung der beiden *exo/endo*-Diastereomere im Verhältnis 10:1 als leicht gelbes Öl. Aufgelistet sind die Daten des *exo*-Isomers.

Ausbeute: 71 mg (0.4 mmol, 22 % d. Th.).

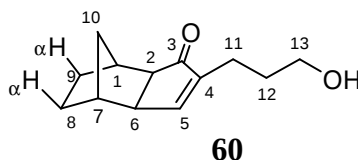
¹H-NMR (DMSO): δ 1.06 (d, $^2J = 9.1$ Hz, 2H, C(10)*H_b*), 1.24 (d, $^2J = 9.1$ Hz, 2H, C(10)*H_a*), 1.54 (m, 2H, C(12)*H*), 2.08 (m, 2H, C(11)*H*), 2.16 (m, 1H, C(2)*H*), 2.66 (m, 2H, C(7)*H*, C(6)*H*), 2.71 (m, 1H, C(1)*H*), 3.36 (d/t, $^3J = 5.2$ Hz, $^4J = 6.5$ Hz, 1H, C(13)*H*), 4.43 (t, $^3J = 5.2$ Hz, 1H, OH), 6.19 (d/d, $^3J = 2.9$ Hz, $^3J = 5.5$ Hz, 1H, C(8)*H*), 6.30 (d/d, $^3J = 2.9$ Hz, $^3J = 5.5$ Hz, 1H, C(9)*H*), 7.32 (m, 1H, C(5)*H*) ppm.

¹³C-NMR (DMSO): δ 21.4 (u, C(11)), 30.8 (u, C(12)), 41.0 (u, C(10)), 42.7 (d, C(1)), 43.3 (d, C(7)), 47.3 (d, C(6)), 52.0 (d, C(2)), 60.5 (u, C(13)), 136.8 (d, C(8)), 138.7 (d, C(9)), 149.7 (u, C(4)), 159.4 (d, C(5)), 208.8 (u, C(3)) ppm.

MS (CI, Methan) m/z (%): 204 (18, M⁺), 158 (24), 91 (33), 66 (100), 65 (26).

GC (on column): 16.8 min; 80 °C - 0 min - 15 K /min -280 °C; Standard: 1-Decanol (9.3 min; KF=1.27).

6.3.1.2 Darstellung von 4-(3-Hydroxy-propyl)-3a,4,5,6,7,7a-hexyhydro-4,7-methanoinden-1-on (**60**)^[103]



C₁₃H₁₆O₂, 206.28 g/mol

In den mehrfach evakuierten und mit Argon befüllten Autoklaven werden 310 mg Pentinol **50** (3.71 mmol), 60 mg (1.22 mmol) Raney-Cobalt, 1.665 g (18.04 mmol) Norbornen (**59**), sowie

4 ml THF gegeben und 20 bar CO aufgespresst. Der Autoklav wird für 17 h auf 120 °C erhitzt und die Reaktionsmischung stark gerührt. Flash-Chromatographie an Kieselgel (LM: DCM; 2 Vol% MeOH) ergibt **60** als farbloses, öliges Produkt.

Ausbeute: 380 mg (1.83 mmol, 50 % d. Th.).

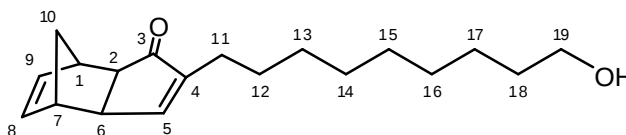
¹H-NMR (CDCl₃): δ 0.91 (m, 2H, C(10)*H*), 1.26 (m, 2H, C(8_α)*H*, C(9_α)*H*), 1.35 (m, 2H, C(8_β)*H*, C(9_β)*H*), 1.58 (m, 2H, C(12)*H*), 2.11 (m, 2H, C(2)*H*, C(7)*H*), 2.20 (m, 2H, C(11)*H*), 2.30 (m, 1H, C(1)*H*), 2.57 (m, 1H, C(6)*H*), 3.36 (m, 2H, C(13)*H*), 4.44 (s, 1H, OH), 7.27 (m, 1H, C(5)*H*) ppm.

¹³C-NMR (DMSO): δ 20.8 (u, C(11)), 27.8 (u, C(8)), 28.5 (u, C(9)), 30.6 (u, C(10)), 30.6 (u, C(12)), 37.4 (d, C(2)), 38.4 (d, C(1)), 47.4 (d, C(7)), 52.9 (d, C(6)), 60.2 (u, C(13)), 148.1 (u, C(4)), 159.1 (d, C(5)), 209.8 (u, C(3)) ppm.

MS (CI, Methan) m/z (%): 206 (37, M⁺), 188 (94), 173 (33), 150 (40), 145 (30), 131 (21), 122 (89), 105 (30), 91 (100), 77 (59), 67 (71), 53 (24), 41 (43), 31 (23).

GC (on column): 18.0 min; 80 °C - 5 min - 15 K/min -280 °C; Standard: 1-Decanol (7.0 min; KF= 1.13).

6.3.1.3 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von 4-(9-Hydroxynonyl)-tricyclo[5.2.1.0]dec-4,8-dien-3-on (**48**)



48

C₁₉H₂₈O₂, 288.42 g/mol

In den mehrfach evakuierten und mit Argon befüllten Autoklaven werden 274 mg (1.61 mmol) 10-Undecin-1-ol (**62**) mit 372 mg (4.00 mmol) 2,5-Norbornadien und 24 mg (0.07 mmol) Dicobaltoctacarbonyl gegeben. Anschließend werden 2 bar CO sowie 7.2 g CO₂ aufgespresst (ρ=0.59 g/ml). Während der gesamten Reaktion liegt ein zweiphasiges System (flüssig-überkritisch) vor, bei dem die CO₂-Phase zunächst rot verfärbt ist, sich aber im Verlauf der Reaktion entfärbt. Die Reaktionsmischung wird für 24 h bei 80 °C gerührt, dann abgekühlt und langsam durch eine auf -78 °C gekühlte Falle entspannt. In der Falle findet sich kein Kondensat. Anschließend wird die im Reaktor verbliebene Reaktionsmischung in ca. 20 ml Aceton aufgenommen und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer entfernt. Flash-

Chromatographie an Kieselgel (LM: *n*-Pentan/Et₂O, 1/1; 0.5 Vol% Methanol) ergibt das Cycloaddukt **48** als eine Mischung der beiden *exo/endo*-Diastereomere im Verhältnis 10:1 als leicht gelbes Öl. Aufgeführt sind folgend lediglich die vollständigen Daten des *exo*-Isomers.

Ausbeute: 160 mg (0.55 mmol, 34 % d. Th.).

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.29 (m, 13H, C(10)H, C(13)H, C(17)H, OH), 1.34 (m, 2H, C(12)H), 1.38 (m, 2H, C(18)H), 2.15 (d/t, ³J = 1.2 Hz, ⁴J = 6.7 Hz, 2H, C(11)H), 2.3 (d/d, ³J = 1H, C(2)H), 2.66 (m, 1H C(1)H), 2.70 (m, 1H, C(6)H), 2.90 (m, 1H, C(7)H), 3.64 (t, ³J = 3.64 Hz, 2H, C(19)H), 6.20 (d/d, ³J = 2.9 Hz, ³J = 5.6 Hz, 1H, C(8)H), 6.28 (d/d, ³J = 2.9 Hz, ³J = 5.6 Hz, 1H C(9)H), 7.15 (m, 1H, C(5)H) ppm.

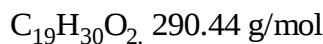
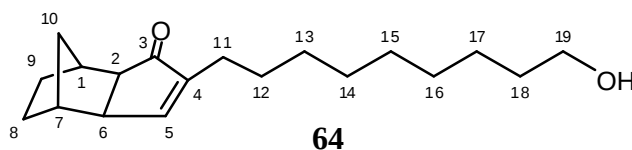
¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 24.9, 29.2, 29.3, 29.4 (u, C(13) – C(17)), 25.6 (u, C(11)), 27.8 (u, C(12)), 32.8 (u, C(18)), 41.1 (u, C(10)), 43.0 (d, C(1)), 43.6 (d, C(7)), 48.0 (d, C(6)), 52.6 (d, C(2)), 63.1 (u, C(19)), 137.1 (d, C(8)), 138.4 (d, C(9)), 150.9 (u, C(4)), 158.8 (d, C(5)), 210.0 (u, C(3)) ppm.

IR (CHCl₃): $\tilde{\nu}$ = 3396 (m), 3062 (w), 2928 (s), 2855 (s), 1696 (s, C=O), 1624 (w), 1459 (w), 1349 (w), 1324 (w), 1291 (3), 1245 (w), 1218 (w), 1144 (w), 1057 (m), 855 (w), 794 (w), 756 (m), 715 (m) cm⁻¹.

MS (CI, Methan) m/z (%): 288 (60, M⁺), 159 (83), 91 (43), 66 (100), 41 (24).

GC (on column): 15.9 min; 80 °C - 2 min - 5 K/min -280 °C; Standard: Hexadecan (10.3 min; KF=1.51).

6.3.1.4 Darstellung von 4-(9-Hydroxy-nonyl)-tricyclo[5.2.1.0]dec-4-en-3-on (**64**)



In den mehrfach evakuierten und mit Argon befüllten Autoklaven werden 988 mg (6.03 mmol) Alkinol **62**, 2.675 g (29.03 mmol) Norbornen sowie 100 mg (0.31 mmol) [Co₂(CO)₈] und 5 ml THF gegeben. Nach Aufpressen von 20 bar CO wird die Reaktionsmischung für 6 h bei 120 °C und für weitere 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Flash-Chromatographie an Kieselgel (LM: *n*-Pentan/Ethylacetat, 4/1) ergibt das Cycloaddukt **64** als

als eine Mischung der beiden *exo/endo*-Diastereomere im Verhältnis 10:1 als leicht gelbes Öl. Aufgeführt sind folgend lediglich die vollständigen Daten des *exo*-Isomers.

Ausbeute: 330 mg (1.14 mmol, 20 % d. Th.).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.93 (m, 2H, C(10)), 1.28 (m, 10H, C(13)H- C(17)H), 1.54 (m, 6H, C(18)H, C(8)H, C(9)H), 1.93 (bs, 1H, OH), 2.14 (m, 4H C(2)H, C(6)H, C(11)H), 2.36 (m, 1H C(1)H), 2.55 (m, 1H, C(7)H), 3.61 (t, 3J = 6.5 Hz, 2H, C(19)H), 7.03 (m, 1H, C(5)H) ppm.

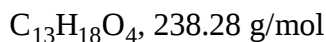
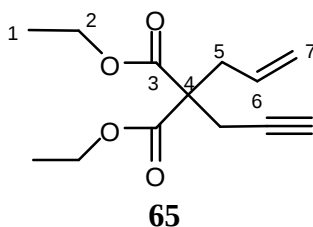
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 24.6 (u, C(11)), 25.7 (C(13)-C(18), C(8), C(9)), 27.8 (u, C(12)), 28.4, 29.1, 29.2, 29.3, 29.3, 29.4 (C(13)-C(18), C(8), C(9)), 31.0 (u, C(10)), 32.7 (C(18)), 38.0 (d, C(2)), 39.0 (d, C(1)), 48.2 (d, C(7)), 53.9 (d, C(6)), 62.9 (u, C(19)), 149.4 (u, C(4)), 159.2 (d, C(5)), 211.4 (u, C(4)) ppm.

IR (kapillar): $\tilde{\nu}$ = 3383 (m), 2929 (s), 2857 (s), 1695 (s), 1626 (w), 1458 (m), 1352 (w), 1299 (w), 1270 (w), 1187 (w), 1056 (m), 9489 (w), 736 (m) cm^{-1} .

MS (CI, Methan) m/z (%): 290 (8, M^+), 163 (100), 162 (49), 94 (41), 91 (48), 79 (37), 77 (25), 67 (66), 55 (28), 41 (21).

GC (on column): 13.8 min; 80 °C - 5 min - 15 K /min -280 °C; Standard: 1-Decanol (9.7 min; KF=1.3).

6.3.1.5 Darstellung von 2-Allyl-2-propargyl-2-malonsäurediethylester (65)



1.427 g (0.060 mol) Natriumhydrid in 25 ml THF werden in einen ausgeheizten 250 ml Dreihalskolben gegeben und auf 0 °C abgekühlt. 9.311 g (0.046 mol) Diethylallylmalonat in 18 ml THF werden unter Rühren hinzugegeben, die Suspension wird 1 h bei 80 °C gerührt. 7.479 g (0.063 mol) Propargylbromid in 18 ml THF werden langsam hinzugetropft und für weitere 3 h Stunden bei 80 °C gerührt. Anschließend wird für 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird mit 0.1 M HCl-Lösung neutralisiert, mit 20 ml Wasser versetzt und dreimal mit ca. 20 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden

einmal mit ca. 50 ml Wasser extrahiert. Anschließend werden die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat getrocknet und im Rotationsverdampfer eingengt.

Ausbeute: 8.263 g (0.035 mol, 76 % d. Th.)

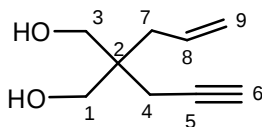
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.26 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 6H, C(1)H), 2.03 (t, $^3J = 2.7$ Hz, 1H, C(10)H), 2.79 (m, 4H, C(5)H, C(8)H), 4.20 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 4H, C(2)H), 5.016 (m, 2H, C(7)H), 5.63 (m, 1H, C(6)H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 14.0 (d, C(1)), 22.5 (u, C(8)), 36.3 (u, C(5)), 56.6 (u, C(4)), 61.5 (u, C(2)), 71.4 (d, C(10)), 78.8 (d, C(9)), 119.8 (u, C(7)), 131.7 (d, C(6)), 169.7 (u, C(3)) ppm.

MS (CI, Methan) m/z (%): 238 (1, M^+), 199 (20), 153 (42); 137 (38), 119 (21), 91 (100), 77 (25), 39 (22).

GC: 11.5 min; 80 °C - 5 min - 20 K/min - 280 °C

6.3.1.6 Darstellung von 2-Allyl-2-(propargyl)propan-1,3-diol (**67**)



67

$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_2$, 154.21 g/mol

3.812 g (0.100 mol) Lithiumaluminiumhydrid werden mit 60 ml Diethylether in einen ausgeheizten 250 ml Schlenkkolben gegeben und 15 min bei 0 °C gerührt. Anschließend werden 4.100 g (0.017 mol) Allylpropargyl (**65**) 50 ml Diethylether hinzugefügt und die graue Suspension für 17 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird bei 0 °C mit 100 ml Wasser gequencht, mit 0.1 M HCl-Lösung angesäuert und filtriert. Der Filterkuchen wird mit 100 ml Et_2O für 2 h zum Rückfluss erhitzt und erneut abfiltriert. Die vereinigten Filtrate werden dreimal mit 100 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat getrocknet und im Rotationsverdampfer eingengt.

Ausbeute: 2.300 g (0.015 mol, 87 % d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): δ 2.05 (m, 4H, C(7)H, C(4)H), 2.71 (m, 1H, C(6)H), 3.26 (m, 4H, C(1)H, C(3)H), 4.47 (t, $^3J = 5.3$ Hz, 2H, OH), 5.02 (m, 2H, C(9)H) 5.80 (m, 1H, C(8)H) ppm.

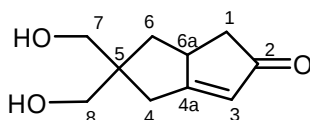
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO): δ 21.7 (u, C(4)), 35.9 (u, C(7)), 43.1 (u, C(2)), 63.1 (u, C(3)), 63.1 (u, C(1)), 73.2 (d, C(6)), 82.4 (u, C(5)), 118.3 (u, C(9)), 135.1 (d, C(6)) ppm.

MS (CI, Methan) m/z (%): 154 (1, M⁺), 117 (31), 105 (100), 91 (87), 79 (55), 77 (44), 67 (41), 55 (49), 41 (83), 39 (68), 31 (33).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3954 (w), 3906 (w), 3875 (w), 3842 (w), 3797 (w), 3737 (w), 3716 (w), 3690 (w), 3655 (w), 3611 (m), 3588 (w), 3546 (w), 3495 (w), 3444 (w), 3419 (w), 3399 (m), 3362 (w), 3335 (w), 3295 (s), 3248 (w), 3217 (w), 3130 (w), 3107 (w), 3076 (w), 3044 (w), 3003 (w), 2943 (m), 2881 (w), 2839 (w), 2114 (w, -C≡CH), 1640 (m, -C=C-), 1466 (m), 1439 (m), 1330 (w), 1120 (w), 1034 (s), 925 (s), 863 (w), 631 (s), 467 (w) cm⁻¹.

GC (on column): 6.5 min; 80 °C - 5 min - 20 K/min -280 °C; Standard: 1-Decanol (6.2 min; KF=1.3).

6.3.1.7 Darstellung von 4,5,6,6a-tetrahydro-5,5-bis(hydroxymethyl)pentalen-2(1H)-on (69)



69

C₁₀H₁₄O₃, 182.22 g/mol

200 mg (1.31 mmol) des Diols **67** werden mit 8 mg (0.10 mmol) Raney-Cobalt und 4 ml THF in einen mehrfach evakuierten und mit Argon befüllten Autoklaven gegeben. Anschließend werden 20 bar CO aufgespresst und die Reaktionsmischung bei 120 °C für 17 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer entfernt. Nach Flash-Chromatographie (LM: Ethylacetat/Pentan = 3/2) werden 130 mg (0.71 mmol) des farblosen, öligen Produktes erhalten.

Ausbeute: 130 mg (0.71 mmol, 55 % d. Th.)

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.02 (d/d, ³J = 12 Hz, ²J = 12 Hz, 1H, C(4)H_A), 2.08 (d/d, 1H, ³J = 3 Hz, ²J = 18 Hz C(1)H_A), 2.15 (d/d, 1H, ³J = 8 Hz, ²J = 13 Hz, C(4)H_B), 2.52 (d, ²J = 18 Hz, 1H, C(6)H_A), 2.59 (d, ²J = 18 Hz, 1H, C(6)H_B), 2.63 (d, ³J = 6 Hz, ²J = 18 Hz, 1H, C(1)H_B), 3.11 (m, 1H, C(6a)H), 3.29 (bs, 2H, OH), 3.56 (d, ²J = 10 Hz, 1H, CH_AH_BOH), 3.62 (d, ²J = 10 Hz, 1H, CH_AH_BOH), 3.73 (d, ²J = 10 Hz, 1H, CH_AH_BOH), 3.77 (d, ²J = 10 Hz, 1H, CH_AH_BOH), 5.89 (s, 1H, C(3)H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 33.9 (u, C(6)), 36.5 (u, C(4)), 42.7 (d, C(1)), 44.1 (u, C(6a)), 60.3 (u, C(5)), 68.8 (u, C(8)), 69.8 (u, C(7)), 125.0 (d, C(3)), 191.0 (u, C(4a)), 209.7 (u, C(2)) ppm.

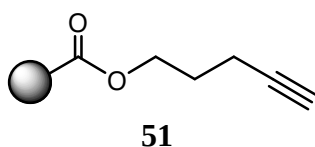
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3393 (s), 3009 (m), 2924 (m), 2873 (m), 1694 (s, -C≡O), 1628 (s, -C=C-), 1414 (m), 1264 (w), 1218 (w), 1178 (m), 1032 (s), 890 (w), 834 (w), 757 (s), 667 (w) cm^{-1} .

GC (on column): 11 min; 80 °C - 5 min - 20 K /min -280 °C; Standard: 1-Decanol (6.2 min; KF=1.6).

MS (CI, Methan) m/z (%): 182 (33, M^+), 136 (40), 134 (51), 133 (100), 119 (27), 117 (35), 108 (30), 107 (41), 105 (78), 95 (44), 91 (100), 79 (55), 77 (51), 67 (25), 66 (41), 55 (40).

6.3.2 Herstellung der geträgerten Substrate für die Pauson-Khand Reaktion

6.3.2.1 Darstellung von Carboxy-Polystyrol-1-Pentin (51)



In einem 100 ml Schlenkkolben werden 3.000 g (3.00 mmol Linkergruppen) des Carboxy-Polystyrol-Harzes mit 20 ml abs. DCM gequollen. Anschließend werden 2.520 g (30.00 mmol) Alkinol **50**, 1.10 g (9.01 mmol) DMAP (in 10 ml abs. DMF gelöst), 1.890 g (15.03 mmol) DIC und 20 ml abs. DMF zugegeben. Die Reaktionsmischung wird 48 h bei 190 rpm geschüttelt und die hellgelbe Lösung abfiltriert. Das Harz wird dreimal abwechselnd mit DCM und MeOH gewaschen und 24 h im HV getrocknet. Es werden 3.260 g des Polystyrol-Alkins **51** erhalten.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3933 (m), 3878 (w), 3843 (w), 3776 (w), 3744 (w), 3709 (w), 3622 (w), 3558 (w), 3414 (m), 3289 (s), 3186 (w), 3133 (w), 3062 (m), 3025 (m), 2908 (s), 2854 (s), 2773 (w), 2681 (w), 2624 (w), 2581 (w), 2478 (w), 2445 (w), 2345 (w), 2308 (w), 2117 (m, C≡C), 1949 (m), 1876 (m), 1809 (m), 1730 (w), 1636 (m), 1599 (s), 1517 (m), 1443 (s), 1383 (m), 1263 (m), 1165 (m), 1103 (m), 1017 (m), 903 (m), 947 (m), 753 (s), 697 (s), 604 (m), 541 (w), 483 (w) cm^{-1} .

6.3.2.2 Abspaltung mit Kaliumcarbonat

251 mg (0.25 mmol Alkin) des Polystyrol-Harzes **51** werden in einem Glasreaktor mit Heizmantel mit 20 ml einer Mischung aus MeOH und THF (2/1) und 246 mg (1.82 mmol) Kaliumcarbonat versetzt und 72 h bei 65 °C zum Rückfluss erhitzt und das Reaktionsgemisch leicht mit Argon verwirbelt. Das gelb gefärbte Polymer wird dreimal mit 10 ml THF, zweimal mit 10 ml Ethylacetat, zweimal mit 10 ml Wasser und anschließend

zweimal mit 10 ml DCM gewaschen. Anschließend wird die wässrige Phase dreimal mit ca. 70 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer entfernt. Zurück bleiben 17 mg eines gelben Öls, das per GC als Alkinol **50** identifiziert wurde.

Dieser Versuch wird für 72 h fortgeführt, wobei weitere 5 mg des Alkinols **50** abgespalten werden. Nach weitem 72 h konnte kein weiteres Alkinol **50** mehr abgespalten werden. Insgesamt wurden 22 mg (0.25 mmol) Alkinol **50** abgespalten.

Beladung: $\frac{0.25 \text{ mmol}}{0.25 \text{ g}} = 1.0 \text{ mmol / g}$ (57 % d. Th.).

Die Vollständigkeit der Abspaltung vom Polystyrol-Alkin mittels IR-Spektroskopie am Polymer konnte anhand des Fehlens des charakteristischen Alkin-Peaks bei $\tilde{\nu} = 2117 \text{ cm}^{-1}$ bestätigt werden.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3782$ (w), 3418 (s), 3418 (s), 3063 (s), 3027 (m), 2899 (s), 2849 (s), 2733 (w), 2339 (w), 1946 (m), 1874 (m), 1807 (m), 1727 (s), 1656 (m), 1601 (s), 1492 (m), 1438 (s), 1377 (m), 1272 (s), 1176 (s), 1102 (s), 1022 (m), 970 (m), 905 (m), 847 (s), 752 (s), 696 (s), 534 (s) cm^{-1} .

GC: 2.6 min; 50 °C-5 min -8 K /min -280 °C; Standard: 1-Hexanol (4.8 min).

6.3.2.3 Abspaltung mit Kaliumcarbonat und Ultraschall

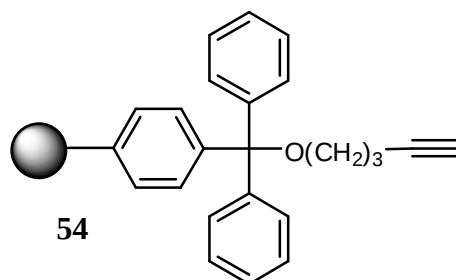
258 mg (0.26 mmol Alkin) festphasengebundenes Alkinol **51** werden mit 178 mg (1.29 mmol) Kaliumcarbonat in ein ausgeheiztes 10-ml-Schlenkrohr gegeben und mit 30 ml einer Mischung MeOH/THF (2/1) versetzt. Die Suspension wird 24 h bei 50 °C im Ultraschallbad behandelt. Das gelb gefärbte Filtrat wird gemäß Vorschrift 6.3.2.2 aufgearbeitet. Zurück bleiben 10 mg eines gelben Öls, das per GC als Alkinol **50** identifiziert wurde.

Dieser Versuch wird für weitere 24 h fortgesetzt, wobei weitere 12 mg des Alkinols **50** abgespalten werden. Nach einer weiteren Wiederholung für 24 h konnte kein Alkinol mehr detektiert werden (vgl. **Tabelle 3**, S.25).

Beladung: $\frac{0.26 \text{ mmol}}{0.2576 \text{ g}} = 1.0 \text{ mmol / g}$ (56 % d. Th.).

GC: 2.6 min; 50 °C-5 min -8 K /min -280 °C; Standard: 1-Hexanol (4.8 min).

6.3.2.4 Darstellung von Trityl-Polystyrol-1-Pentin (54)



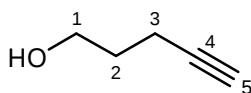
In einen ausgeheizten Schlenkkolben mit Rückflusskühler werden 1.500 g (1.80 mmol Linkergruppen) Trityl-Chlorid-Harz (**53**), 2.4 ml (32.3 mmol) Thionylchlorid, 3.15 ml Pyridin und 15 ml DCM gegeben und die Mischung 3 h unter Rückfluss erhitzt. Das aktivierte Harz wird filtriert, zweimal mit je 10 ml DCM gewaschen und anschließend mit 20 ml DCM für 1 h quellen gelassen. Das Lösungsmittel wird abfiltriert, das Harz im Glasreaktor mit 20 ml Pyridin versetzt und für 10 min durch Argonfluss durchmischt. Das Pyridin wird ebenfalls abfiltriert, eine Lösung aus 3.701 g (44.01 mmol) Alkinol **50** und 15 ml Pyridin zugegeben und bei 50 °C für 48 h im Glasreaktor reagieren gelassen. Das Harz wird nun dreimal mit einem Lösungsmittelgemisch aus DCM/MeOH/DIPEA (17/2/1), zweimal mit Pyridin, zweimal mit Ether sowie dreimal mit DCM gewaschen und 1.5 h im HV getrocknet. Es werden 1.575 g modifiziertes Harz **54** erhalten.

Anschließende Abspaltung nach 6.3.2.5 ergibt 16 mg (0.18 mmol) auf 0.20 g modifiziertem Polymer **54**.

Beladung: $\frac{0.18 \text{ mmol}}{0.20 \text{ g}} = 0.9 \text{ mmol/g}$ (80 % d. Th.).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3304$ (w), 3023 (w), 2930 (w), 2845 (w), 2117 (w, -C≡CH), 1947 (w), 1869 (w), 1810 (w), 1734 (w), 1700 (w), 1684 (w), 1653 (w), 1599 (s, arom. C=C), 1545 (w), 1491 (s), 1448, (m) 1383 (w), 1180 (w), 1153 (w), 1074 (m, C-O-C), 1029 (w), 900 (m), 829 (m), 796 (m), 758 (s) cm^{-1} .

6.3.2.5 Abspaltung mit TFA



$\text{C}_5\text{H}_8\text{O}$, 84.12 g/mol

150 mg des Polystyrol-Harzes **54** (0.15 mmol Alkin) werden in einen Glasreaktor gegeben und mit 2 ml DCM 10 min quellen gelassen. Anschließend werden 2 ml TFA-Lösung (3 % in

DCM) zugegeben und die Mischung für 1 h leicht mit Argon durchmischt. Die Reaktionslösung wird auf 0.500 g Kaliumcarbonat abgelassen, zu dem Rückstand werden erneut 2 ml DCM sowie 2 ml der TFA-Lösung gegeben und für eine weitere Stunde mit Argon durchmischt. Die Reaktionslösung wird zu der vorherigen gegeben und für 10 min gerührt. Die Lösung wird abfiltriert und im Rotationsverdampfer eingengt. Erhalten werden 13 mg des farblosen Produktes. Fortführung der Abspaltungsreaktion für eine weitere Stunde führt zu keiner weiteren Abspaltung des Alkinols **50**.

Ausbeute: 13 mg (0.15 mmol) Pentinol

Beladung: $\frac{0.15 \text{ mmol}}{0.1500 \text{ g}} = 1.0 \text{ mmol / g}$ (80 % d. Th.).

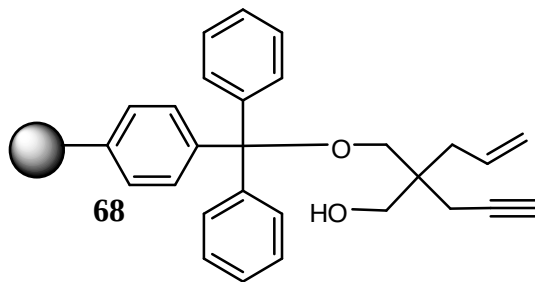
¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.69 (q, ³J = 7 Hz, 2H, C(2)H), 1.94 (t, ⁴J = 2 Hz, 1H, C(5)H), 2.23 (td, ⁴J = 2 Hz, ³J = 7 Hz, 2H, C(3)H), 3.24 (bs, 1H, OH), 3.64 (t, ³J = 7 Hz, 2H, C(1)H) ppm.

¹³C-NMR (DMSO): δ 14.8 (u, C(3)), 30.9 (u, C(2)), 61.0 (u, C(1)), 68.7 (d, C(5)), 83.9 (u, C(4)) ppm.

GC: 2.6 min; 50 °C - 5 min - 8 K /min -280 °C; Standard: 1-Hexanol (2.6 min; KF = 1.13).

6.3.2.6 Darstellung von Trityl-Polystyrol-2-Allyl-2-(propargyl)propan-1,3-diol (**68**)

Darstellung nach Vorschrift 6.3.2.4



Nach Vorschrift 6.3.2.4 werden 2.120 g (0.014 mol) Diol **67** in 10 ml Pyridin an 0.500 g aktiviertes Tritylpolystyrol (0.6 mmol Linkergruppen) gekuppelt. Der Beladungsgrad wird über Abspaltung nach Vorschrift 6.3.2.5 bestimmt.

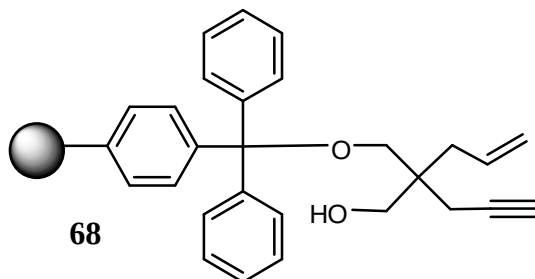
Beladung: 0.25 mmol/g (25 % d. Th.).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3979 (w), 3925 (w), 3905 (w), 3886 (w), 3838 (3), 3798 (w), 3731 (w), 3707 (w), 3576 (s), 3296 (s), 3162 (w), 3060 (s), 3027 (s), 2921 (s), 2741 (w), 2581 (w), 2340 (w), 2312 (w), 2115 (m, -C≡C-), 1951 (m), 1877 (m), 1809 (m), 1744 (m), 1638 (m, -C=C-), 1599 (s), 1542 (w), 1489 (s), 1446 (s), 1369 (w), 1320 (m), 1265 (w), 1223 (m), 1184

(w), 1148 (m), 1072 (s), 1000 (s), 911 (s), 831 (m), 798 (m), 758 (s), 701 (s), 630 (m), 589 (s), 542 (s), 477 (w) cm^{-1} .

GC: 6.2 min; 80 °C - 0 min - 15 K /min -280 °C; Standard: 1-Decanol (6.2 min; KF=1.3)

Darstellung nach Deiters et al.^[174]



1.000 g Trityl-Polystyrol (1.20 mmol Linkergruppen) wird in einen ausgeheizten 50 ml Schlenkkolben gegeben und mit 10 ml DCM für 15 min quellen gelassen. Anschließend werden 575 mg (3.7 mmol) des Diols **67** in 6 ml DCM gelöst sowie 1.244 g (12.29 mmol) Triethylamin hinzugefügt und die Reaktionsmischung für 17 h geschüttelt. Das Polymer wird in einen Glasreaktor überführt und abwechselnd mit DCM und MeOH gewaschen (4 × 5 ml). Der Beladungsgrad wird über Abspaltung nach Vorschrift 6.3.2.5 bestimmt.

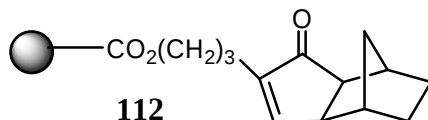
Beladung: 0.9 mmol/g (90% d. Th.)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3979 (w), 3925 (w), 3905 (w), 3886 (w), 3838 (3), 3798 (w), 3731 (w), 3707 (w), 3576 (s), 3296 (s), 3162 (w), 3060 (s), 3027 (s), 2921 (s), 2741 (w), 2581 (w), 2340 (w), 2312 (w), 2115 (m, $-\text{C}\equiv\text{C}-$), 1951 (m), 1877 (m), 1809 (m), 1744 (m), 1638 (m, $-\text{C}=\text{C}-$), 1599 (s), 1542 (w), 1489 (s), 1446 (s), 1369 (w), 1320 (m), 1265 (w), 1223 (m), 1184 (w), 1148 (m), 1072 (s), 1000 (s), 911 (s), 831 (m), 798 (m), 758 (s), 701 (s), 630 (m), 589 (s), 542 (s), 477 (w) cm^{-1} .

GC: 6.2 min; 80 °C - 0 min - 15 K /min -280 °C; Standard: 1-Decanol (6.2 min; KF=1.3)

6.3.3 Katalytische Pauson-Khand Reaktionen an fester Phase

6.3.3.1 Darstellung von Carboxy-polystyrol-4-(3-hydroxy-propyl)-3a,4,5,6,7,7a-hexhydro-4,7-methanoinden-1-on (112)



251 mg (0.25 mmol Alkin) des Polystyrol-Alkins **51** werden mit 11 mg (0.03 mmol) Di-cobaltoctacarbonyl und 231 mg (2.49 mmol) 2.5-Nornbornen in den mehrfach evakuierten und mit Argon befüllten Autoklaven gegeben. Anschließend werden 2 bar CO und 3.4 g CO₂ aufgepresst und die Reaktionsmischung für 17 h auf 80 °C erhitzt. Der Autoklav wird im Eisbad abgekühlt, entspannt und das hellbraune Harz in einen Glasreaktor mit Fritte überführt, in dem es dreimal abwechselnd mit je 10 ml DCM und MeOH, dann abwechselnd mit MeOH und Pentan und schließlich dreimal mit Pentan gewaschen und mehrstündig im HV getrocknet wird. Der Umsatz der Reaktion wird nach Abspalten nach Vorschrift 6.3.2.3 über GC mit 1-Decanol als externem Standard bestimmt.

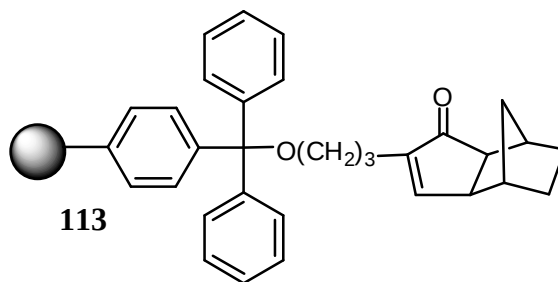
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3989 (w), 3955 (w), 3920 (w), 3818 (w), 3783 (w), 3727 (w), 3674 (w), 3544 (s), 3513 (s), 3401 (s), 3176 (m), 3138 (m), 3058 (s), 2861 (s), 2766 (w), 2729 (w), 2634 (w), 2558 (w), 2465 (w), 2428 (w), 2364 (s), 2343 (s), 2335 (s), 2324 (m), 2309 (w), 2270 (w), 2051 (w), 1948 (s, C-O-C), 1875 (m), 1813 (w), 1721 (s), 1654 (s), 1587 (m), 1492 (s), 1446 (s), 1265 (s), 1169 (m), 1089 (s), 1013 (m), 900 (s), 844 (m), 750 (s), 664 (s) cm⁻¹.

GC (on column): 18.0 min; 80 °C - 5 min - 15 K/min -280 °C; Standard: 1-Decanol (7.0 min; KF=1.13).

Variation von Temperatur und Kohlenmonoxidruck

Nach Vorschrift 6.3.3.1 wird die Pauson-Khand Reaktion jeweils mit den in der **Tabelle 5** angegebenen Variationen durchgeführt.

6.3.3.2 Darstellung von Trityl-polystyrol-4-(3-hydroxy-propyl)-3a,4,5,6,7,7a-hexhydro-4,7-methanoinden-1-on (113)



In den mehrfach evakuierten und mit Argon befüllten Autoklaven werden 250 mg Polytrityl Alkin **54** (0.25 mmol Linkergruppen) mit 225 mg (2.37 mmol) Norbornen, 11 mg (0.03 mmol) $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ und 1 ml THF gegeben sowie 3.7 g CO_2 und 20 bar CO aufgepresst. Die Reaktionsmischung wird für 17 h auf 120 °C erhitzt. Anschließend wird das Polymer in einen Glasreaktor überführt, dreimal mit DCM gewaschen und das Cycloaddukt **60** nach Vorschrift 6.3.2.5 von 195 mg Träger abgespalten. Erhalten werden 36 mg (0.18 mmol).

Beladung: $\frac{0.18 \text{ mmol}}{0.195 \text{ g}} = 0.9 \text{ mmol/g}$ (99 % d. Th.).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3972 (w), 3902 (w), 3870 (w), 3843 (w), 3822 (w), 3805 (w), 3772 (w), 3700 (w), 3677 (w), 3634 (w), 3447 (s), 3208 (w), 3158 (w), 3058 (s), 3025 (s), 2938 (s), 2760 (w), 2733 (w), 2707 (w), 3025 (s), 2938 (s), 2760 (w), 2733 (w), 2707 (w), 2658 (w), 2568 (w), 2541 (w), 2370 (w), 2339 (w), 2309 (w), 1949 (w), 1873 (m), 1806 (m), 1742 (w), 1693 (s, $\text{-C}\equiv\text{O}$), 1626 (m, $\text{-C}=\text{C-}$), 1598 (s), 1544 (s), 1491 (m), 1438 (m), 1381 (w), 1300 (w), 1218 (w), 1183 (w), 1150 (w), 1068 (s), 1026 (m), 938 (w), 899 (m), 830 (s), 796 (w), 744 (s), 700 (s), 641 (m), 625 (w), 593 (w), 570 (w), 551 (w), 535 (w), 481 (m), 460 (m) cm^{-1} .

Variation des Lösungsmittels

Nach Vorschrift 6.3.3.2 wird die PKR mit den Lösungsmitteln THF sowie CO_2 mit Zusätzen von THF durchgeführt. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 6** auf S. 30 aufgelistet.

Variation der Katalysatormenge

Nach Vorschrift 6.3.3.2 wird die PKR mit verringerter Katalysatormenge durchgeführt. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 10** aufgelistet.

Tabelle 10. PKR unter Variation der Katalysatormenge

Exp.-Nr.	Lösungsmittel	eq [Co ₂ (CO) ₈]	Ausbeute [%]
212	CO ₂ + 1 ml THF	0.1	99
232	CO ₂ + 1 ml THF	0.01	4
212	THF	0.01	0

Variation der Reaktionszeit

Nach Vorschrift 6.3.3.2 wird die PKR mit unterschiedlichen Reaktionszeiten durchgeführt. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 10** aufgelistet.

Tabelle 11. PKR unter Variation der Reaktionszeit

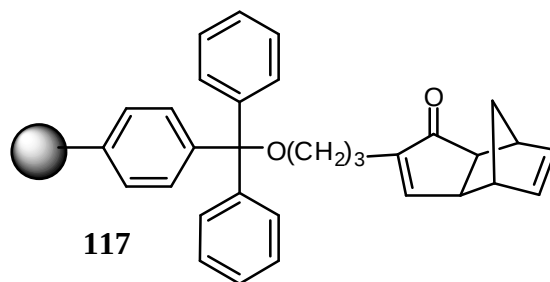
Exp.-Nr.	t [h]	Lösungsmittel	Ausbeute [%]
212	17	CO ₂ + 1 ml THF	99
239	8	CO ₂ + 1 ml THF	90
240	8	THF	80
243	4	CO ₂ + 1 ml THF	70
244	4	THF	50

Variation der CO₂-Dichte

Nach Vorschrift 6.3.3.2 wird die PKR mit unterschiedlichen CO₂-Dichten durchgeführt. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 12** aufgelistet.

Tabelle 12. PKR unter Variation der CO₂-Dichte

Exp.-Nr.	<i>r</i> [g/ml]	Ausbeute [%]
269	0.11	99
212	0.23	99
263	0.31	99
271	0.46	68
284	0.55	66
272	0.61	45

6.3.3.3 Darstellung von Trityl-Polystyrol-4-(3-Hydroxypropyl)-Tricyclo-[5.2.1.0]deca-4.8-dien-3-on (117)


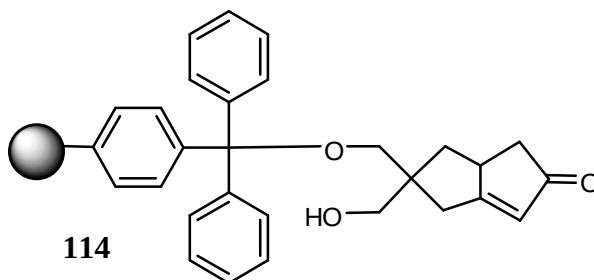
In den mehrfach evakuierten und mit Argon befüllten Autoklaven werden 250 mg Polytrityl Alkin **54** (0.25 mmol Alkin) mit 225 mg (2.37 mmol) Norbornadien, 11 mg (0.03 mmol) Co₂(CO)₈, sowie THF gegeben und 20 bar CO und ggf. CO₂ aufgepresst. Die Reaktionsmischung wird für 17 h auf 120 °C erhitzt. Anschließend wird das Polymer in einen Glasreaktor überführt, dreimal abwechselnd mit DCM gewaschen und das Cycloaddukt **61** nach Vorschrift 6.3.2.5 vom Träger abgespalten.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3058 (m), 3025 (m), 2919 (s), 1943 (w, C-O-C), 1869 (m), 1793 (m), 1740 (w), 1734 (w), 1700 (s), 1696 (s), 1675 (m), 1672 (m), 1647 (w), 1623 (w), 1599 (m), 1569 (w), 1560 (w), 1507 (w), 1491 (s), 1448 (s), 1322 (w), 1266 (w), 1181 (m), 1155 (w), 1070 (s), 1029 (m), 900 (m), 795 (w), 756 (s) cm⁻¹.

GC: 16.8 min; 80 °C - 0 min - 15 K/min - 280 °C; Standard: 1-Decanol (9.3 min; KF = 1.27)

Die Reaktion wird mit den Lösungsmitteln THF sowie CO₂ mit Zusätzen von THF durchgeführt. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 6** auf S. 30 zusammengefasst.

6.3.3.4 Darstellung von Trityl-Polystyrol-4,5,6a-tetrahydro-5,5-bis(hydroxymethyl)-pentalen-2(1H)-on (114)



220 mg des Polymers **68** (0.20 mmol Alkin) werden mit 7 mg (0.02 mmol) Dicobaltoctacarbonyl sowie 1 ml THF in den mehrfach evakuierten und mit Argon befüllten Autoklaven gegeben. Es werden 20 bar CO und 2.2 g CO₂ aufgespresst und das Reaktionsgemisch für 17 h auf 120 °C erhitzt. Anschließend wird das lila verfärbte Polymer mit DCM gewaschen (3 × 5 ml). Der Beladungsgrad wird über Abspaltung nach Vorschrift 6.3.2.5 bestimmt.

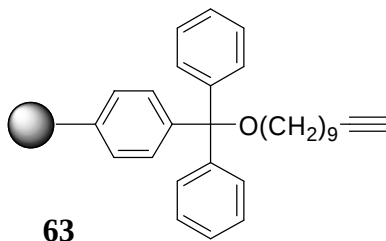
Beladung: 0.2 mmol/g (26 % d. Th.)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3988 (w), 3927 (w), 3872 (w), 3822 (w), 3789 (w), 3722 (w), 3492 (w), 3423 (w), 3370 (w), 3330 (w), 3297 (w), 3270 (w), 3161 (w), 3023 (s), 2926 (s), 2722 (w), 2686 (w), 2632 (w), 2520 (w), 2368 (w), 2336 (m), 2306 (w), 1952 (m), 1877 (m), 1820 (m), 1696 (s), 1628 (s), 1490 (m), 1444 (m), 1413 (w), 1375 (w), 1314 (w), 1263 (m), 1225 (w), 1148 (m), 1065 (s), 892 (m), 833 (m), 798 (w), 759 (s), 699 (m), 641 (m), 589 (w), 555 (w), 512 (m), 457 (m) cm⁻¹.

GC: 11 min; 80 °C - 0 min - 15 K/min -280 °C; Standard: 1-Decanol (6.2 min; KF = 1.6)

6.3.4 Parallele Pauson-Khand Reaktion

6.3.4.1 Darstellung von Trityl-polystyrol-1-undecin (63)



In einen ausgeheizten Schlenkkolben mit Rückflusskühler werden 1.500 g (1.80 mmol Linkergruppen) Trityl-Chlorid-Harz (**53**), 2.4 ml (32.39 mmol) Thionylchlorid, 3.2 ml Pyridin und 15 ml DCM gegeben und die Mischung 3 h unter Rückfluss erhitzt. Das aktivierte Harz wird filtriert, zweimal mit je 10 ml DCM gewaschen und anschließend mit 20 ml DCM für 1 h quellen gelassen. Das Lösungsmittel wird abfiltriert, das Harz im Glasreaktor mit 20 ml

Pyridin versetzt und für 10 min durch Argonfluss durchmischt. Das Pyridin wird ebenfalls abfiltriert, eine Lösung aus 7.403 g (44.0 mmol) Alkinol **62** und 15 ml Pyridin zugegeben und bei 50 °C für 48 h im Glasreaktor reagieren gelassen. Das Harz wird nun dreimal mit einem Lösungsmittelgemisch aus DCM/MeOH/DIPEA (17/2/1), zweimal mit Pyridin, zweimal mit Ether sowie dreimal mit DCM gewaschen und 1.5 h im HV getrocknet. Es werden 1.575 g modifiziertes Harz **63** erhalten.

Anschließende Abspaltung nach 6.3.2.5 ergibt 30 mg (0.18 mmol) auf 0.200 g modifiziertem Polymer **63**.

Beladung: $\frac{0.18 \text{ mmol}}{0.200 \text{ g}} = 0.9 \text{ mmol / g}$ (87 % d. Th.).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3962 (w), 3929 (ws), 2881 (w), 3830 (w), 3794 (w), 3753 (w), 3733 (w), 3653 (w), 3573 (w), 3468 (w), 3240 (w), 3172 (w), 3026 (s), 2935 (s), 2338 (w), 2310 (w), 2045 (w), 2014 (w), 1948 (m), 1873 (m), 1808 (m), 1698 (s), 1624 (m), 1598 (s), 1490 (s), 1448 (s), 1376 (s), 1304 (s), 1267 (w), 1217 (m), 1184 (m), 1150 (w), 1062 (s), 943 (w), 902 (m), 837 (s), 798 (m), 760 (s), 698 (s), 635 (m), 546 (m), 502 (w) cm^{-1} .

GC: 10.6 min; 50 °C - 5 min - 8 K /min -280 °C; Standard: 1-Decanol (9.8 min; KF=0.91).

6.3.4.2 Parallele PKR mit Polytrityl-Alkin **54** und -Alkin **63**

In je einen Micro-X-Kan werden 42 mg (0.03 mmol Alkingruppen) festphasengebundenes Undecinol **63** bzw. 32 mg (0.03 mmol Alkingruppen) festphasengebundenes Pentinol **54** gegeben. Die Irori-Kans werden zusammen in einen Fensterautoklaven gegeben und dieser dreimal evakuiert und mit Argon befüllt. Anschließend werden 230 mg (2.49 mmol) Norbornen sowie 9 mg (0.02 mmol) $[\text{Co}_2(\text{CO})_8]$ und 4 ml THF zugefügt, 17 bar CO und 2.4 g CO_2 aufgepresst und der Autoklav auf 120 °C erhitzt. Nach 72 h werden die Harze in den Micro-X-Kans dreimal mit 5 ml DCM gewaschen und dann in unterschiedlichen Glasreaktoren nach Vorschrift 6.3.2.5 abgespalten. Erhalten werden 5 mg (0.02 mmol) des Cycloadduktes **60**, sowie 6 mg (0.02 mmol) des Cycloadduktes **48**.

Ausbeute an Cycloaddukt 60: 5 mg (0.02 mmol, 67 % d. Th.)

Ausbeute an Cycloaddukt 64: 6 mg (0.02 mmol, 67 % d. Th.)

6.3.5 Pauson-Khand Reaktion an fester Phase als Test für heterogene Katalysatoren

6.3.5.1 Pauson-Khand Reaktion mit Raney-Cobalt

In den mehrfach evakuierten und mit Argon befüllten Autoklaven werden 250 mg Polytrityl Alkin **54** (0.25 mmol Alkin) mit 225 mg (2.37 mmol) Norbornen, 15 mg (0.3 mmol) Raney-Cobalt sowie 10 ml THF gegeben und 20 bar CO aufgepresst. Die Reaktionsmischung wird für 17 h bei 120 °C geschüttelt. Anschließend wird das Polymer in einen Glasreaktor überführt, dreimal mit DCM gewaschen und das Cycloaddukt **60** nach Vorschrift 6.3.2.5 von 170 mg Träger abgespalten. Erhalten werden 4 mg (0.02 mmol) des Cycloadduktes **60**, sowie 13 mg (0.15 mmol) nicht umgesetztes Substrat **54**.

Beladung: $\frac{0.02 \text{ mmol}}{0.1701 \text{ g}} = 0.12 \text{ mmol/g}$ (13 % d. Th.).

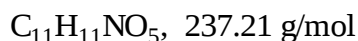
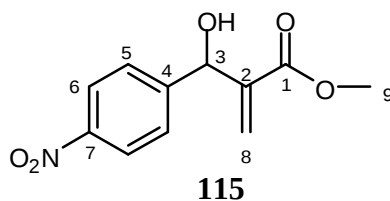
6.3.5.2 Vergleichsreaktion mit Dicobaltoctacarbonyl

In den mehrfach evakuierten und mit Argon befüllten Autoklaven werden 250 mg Polytrityl Alkin **54** (0.25 mmol Alkin) mit 225 mg (2.37 mmol) Norbornen, 9 mg (0.03 mmol) Dicobaltoctacarbonyl, sowie 10 ml THF gegeben und 20 bar CO aufgepresst. Die Reaktionsmischung wird für 17 h bei 120 °C geschüttelt. Anschließend wird das Polymer in einen Glasreaktor überführt, dreimal mit DCM gewaschen und das Cycloaddukt **60** nach Vorschrift 6.3.2.5 von 190 mg Träger abgespalten. Erhalten werden 34 mg (0.17 mmol).

Beladung: $\frac{0.17 \text{ mmol}}{0.190 \text{ g}} = 0.9 \text{ mmol/g}$ (99 % d. Th.).

6.3.6 Baylis-Hillman Reaktion in Lösung

6.3.6.1 Darstellung von Methyl 2-(hydroxy(4-nitrophenyl)methyl)acrylat (**115**)^[175]



637 mg (4.21 mmol) 4-Nitrobenzaldehyd werden mit 943 mg (8.41 mmol) DABCO und 723 mg (8.42 mmol) Methylacrylat in 20 ml THF gelöst und für 6 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in DCM

aufgenommen und nacheinander dreimal mit je 10 ml HCl-Lösung (0.1 M), gesättigter NaHCO₃-Lösung sowie Wasser extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase mit Natriumsulfat und Einengen im Rotationsverdampfer wird das Baylis-Hillman-Addukt **115** als gelbes Öl erhalten.

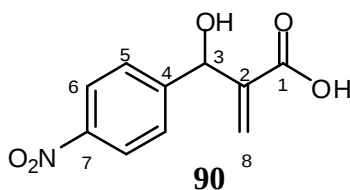
Ausbeute: 776 mg (3.27 mmol, 80 % d. Th.)

¹H-NMR (CDCl₃): δ 3.37 (m, 1H, OH), 3.75 (s, 3H, C(9)H), 5.64 (m, 1H, C(3)H), 5.88 (s, 1H, C(8)H), 6.42 (s, 1H, C(8)H), 7.58 (d, ³J = 9 Hz, 2H, C(H-arom.)) 8.20 (d, ³J = 9 Hz, 2H, C(H-arom.)) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 52.2 (d, C(3)), 123.6, 127.4 (d, C(5), C(6)), 127.2 (u, C(8)), 141.0 (u, C(2)), 148.6 (u, C(7)), 148.6 (u, C(7)), 166.4 (u, C(1)) ppm.

MS (CI, Methan) m/z (%): 237 (31, M⁺), 205 (55), 177 (100), 150 (92), 55 (25).

6.3.6.2 Darstellung von 2-(Hydroxy(4-nitrophenyl)methyl)acrylsäure (**90**)^[176]



C₁₀H₉NO₅, 223.18 g/mol

162 mg (0.68 mmol) des BH-Adduktes **115** in 2 ml THF werden mit 51 mg (0.90 mmol) KOH in 4 ml Wasser für 3 h unter Rückfluss gerührt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird mit 0.1 M HCl-Lösung angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert (3x5 ml). Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und im Rotationsverdampfer eingengt. Säulenchromatografie an Kieselgel (LM: Ethylacetat/Pentan = 1/1) ergibt das Hydrolyseprodukt **90** in Form farbloser Kristalle.

Ausbeute: 99 mg (0.44 mmol, 65 % d. Th.)

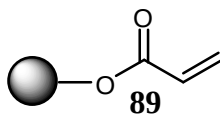
¹H-NMR (CDCl₃): δ 5.58 (s, 1H, C(3)H), 5.94 (s, 1H, C(2)H_A), 6.47 (s, 1H, C(2)H_B), 7.50 (d, ³J = 8 Hz, 2H, C(H-arom.)), 8.14 (d, ³J = 8 Hz, 2H, C(H-arom.)) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 72.2 (d, C(3)), 123.6, 127.4 (d, C(5), C(6)), 129.7 (u, C(8)), 140.4 (u, C(2)), 148.2 (u, C(7)), 170.3 (u, C(4)), 188.4 (u, C(1)) ppm.

MS (CI, Methan) m/z (%): 223 (8, M⁺), 177 (73), 176 (29), 150 (57), 77 (29).

6.3.7 Herstellung des geträgerten Substrates für die Baylis-Hillman Reaktion

6.3.7.1 Darstellung von Wang-Polystyrol-Acrylat (**89**)^[177]

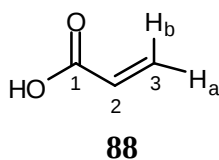


2.00 g (2.00 mmol Linkergruppen) Wang-Harz werden für 10 Minuten in 50 ml DCM/DMF (9/1) quellen gelassen. Anschließend werden 721 mg (10.04 mmol) Acrylsäure, 756 mg (6.07 mmol) DIC und 25 mg (0.02 mmol) DMAP zugegeben und das Reaktionsgemisch für 4 h unter Rückfluss gerührt. Anschließend wird es in einen Glasreaktor überführt, abfiltriert und nacheinander mit DCM (zweimal), THF (zweimal), abwechselnd mit DCM und Pentan (dreimal) und Pentan (dreimal) gewaschen. Die Beladung wird durch Abspaltung nach Vorschrift 6.3.7.2 bestimmt.

Beladung: $\frac{0.10 \text{ mmol}}{0.100 \text{ g}} = 1.0 \text{ mmol / g}$ (99 % d.Th.)

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3900 (w), 3857 (w), 3810 (w), 3747 (w), 3675 (3), 33435 (w), 3060 (m), 3025 (s), 2908 (s), 2853 (m), 2363 (m), 2340 (m), 1945 (w), 1874 (w), 1803 (w), 1722 (s, -C≡O), 1648 (m), 1605 (s), 1508 (3), 1447 (m), 1402 (m), 1372 (m), 1300 (s), 1241 (m), 1158 (s), 1113 (m), 963 (s), 815 (m), 750 (s), 688 (s), 531 (s) cm⁻¹.

6.3.7.2 Abspaltung mit TFA



C₃H₂O₂, 70.05 g/mol

100 mg Polymer **89** werden in ein Schnappdeckelgläschen gegeben und mit 0.5 ml CDCl₃ versetzt. Nach 10 Minuten Quellzeit werden 0.5 ml TFA zugefügt und die Reaktionsmischung für 1 h leicht rühren gelassen. Die Beladung wird mit Zusatz von Toluol als Standard über NMR bestimmt.

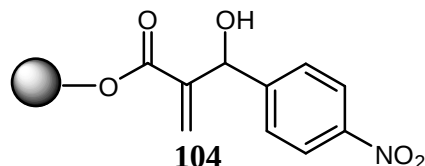
Beladung: $\frac{0.10 \text{ mmol}}{0.100 \text{ g}} = 1.0 \text{ mmol / g}$ (99 % d. Th.)

¹H-NMR (CDCl₃): δ 5.9 (d, ³J = 10 Hz, 1H, C(2)H), 6.1 (d/d, ³J = 10 Hz, ²J = 17 Hz, 1H, C(3)H_A), 6.5 (d, ²J = 17 Hz, 1H, C(3)H_B), 12.2 (s, 1H, (OOH)) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 128.0 (u, C(3)), 133.0 (d, C(2)), 171.8 (u, C(1)) ppm.

6.3.7.3 Baylis-Hillman Reaktion an fester Phase

6.3.7.4 Darstellung von Wang-Polystyrol-Methyl 3-hydroxy-2-methyl-3-(4-nitrophenyl)propionat (104)



200 mg Polymer **89** (0.20 mmol Acrylsäuregruppen), 484 mg (3.21 mmol) 4-Nitrobenzaldehyd und 224 mg (2.03 mmol) DABCO werden mit dem entsprechenden Lösungsmittel in einen auf 40 °C erwärmten Fensterautoklaven gegeben. Nach unterschiedlicher Reaktionszeit wird das Reaktionsgemisch in einen Glasreaktor überführt und mit DCM (2x5 ml), MeOH (5 ml) und DCM (2x5 ml) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Produkt wird nach Vorschrift 6.3.7.2 abgespalten und zur Bestimmung der Ausbeute NMR-spektroskopisch mit Toluol als Standard untersucht.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3942 (w), 3911 (w), 3873 (w), 3810 (w), 3780 (w), 3722 (w), 3695 (w), 3446 (s, -OH), 3058 (m), 3025 (m), 2917 (s), 2854 (s), 1944 (s), 1875 (s), 1805 (m), 1713 (s, -C=O)), 1601 (s), 1516 (s), 1446 (m), 1380 (w), 1341 (m), 1222 (m), 1136 (s), 1007 (s), 957 (s), 817 (s), 749 (s), 685 (s), 536 (m), 477 (w) cm⁻¹.

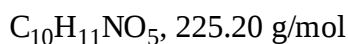
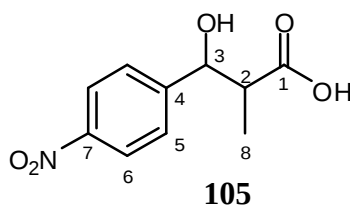
Der Einfluss des Rührens, der Reaktionszeit sowie des Lösungsmittels wird bei dieser Reaktion untersucht, die Ergebnisse sind in **Tabelle 13** zusammengefasst.

Tabelle 13. Variation von Lösungsmittel und Agitation

Exp.-Nr.	CHCl ₃ /DMSO [ml]	CO ₂ [g]	Schütteln	t [h]	Ausbeute [%]
366	5	-	ja	72	99
375A	5	-	ja	4	70
375B	5	-	nein	4	50
375C	5	2.4	nein	4	75
377A	5	7.1	nein	4	45
377B	5	5.7	nein	4	56
377C	5	4.1	nein	4	67
377F	-	9.2	nein	4	86
377G	-	5.3	nein	4	95

6.3.8 Hydrierung in Lösung

6.3.8.1 Darstellung von 3-Hydroxy-2-methyl-3-(4-nitrophenyl)propanat (**105**)



40 mg (0.18 mmol) des Hydrolyseproduktes **90** werden in einen Autoklaven gegeben. Der Autoklav wird dreimal evakuiert und mit Argon befüllt, bevor 9 mg (0.01 mmol) $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$ in 3 ml MeOH, sowie 1 ml DCM hinzugefügt und 30 bar H_2 aufgespresst werden. Die Reaktionsmischung wird für 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf ca. 100 mg Silica absorbiert und das Hydrier-Produkt **105** mit ca. 100 ml Ethylacetat herausgespült. Nach Einengen im Rotationsverdampfer werden 20 mg (0.1 mmol) des Hydrier-Produktes **105** als eine Mischung der beiden *syn/anti*-Diastereomere im Verhältnis 10/1 erhalten.

Ausbeute: 20 mg (0.09 mmol, 50 % d. Th.)

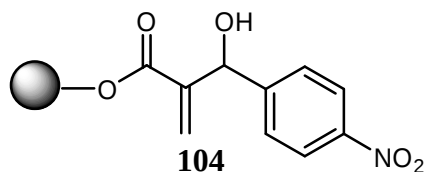
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1.03, 1.18 (m, 3H, $\text{C}(8)\text{H}_{anti}$, $\text{C}(8)\text{H}_{syn}$), 2.78 (m, 1H, $\text{C}(2)\text{H}$), 4.82, 5.23 (m, 1H, $\text{C}(3)\text{H}_{anti}$, $\text{C}(3)\text{H}_{syn}$), 5.75 (bs, 1H, OH), 7.46 (d, $^3J = 8 \text{ Hz}$, 2H, $\text{C}(5)\text{H}$, $\text{C}(6)\text{H}$), 8.14 (d, $^3J = 8 \text{ Hz}$, 2H, $\text{C}(5)\text{H}$, $\text{C}(6)\text{H}$) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 9.9, 14.2 (d, $\text{C}(8)$), 45.7, 46.7 (d, $\text{C}(2)$), 72.3, 75.1 (d, $\text{C}(3)$), 123.6; 123.7 (d, $\text{C}(5)$, $\text{C}(6)$), 128.6, 128.7 (d, $\text{C}(5)$, $\text{C}(6)$), 147.4, 147.7 (u, $\text{C}(7)$), 147.7, 148.4 (u, $\text{C}(4)$), 179.9 (u, $\text{C}(1)$) ppm.

MS (CI, Methan) m/z (%): 225 (3, M^+), 152 (40), 74 (100).

6.3.9 Hydrierung an der festen Phase

6.3.9.1 Darstellung von festphasengebundenem Allylalkohol **104** in großem Ansatz

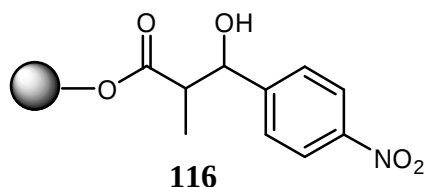


3.000 g Polymer **89** (3.00 mmol Acrylsäuregruppen) werden mit 50 ml $\text{DMSO}/\text{CHCl}_3$ (1/1) in einen 50 ml Kolben gegeben und für 10 min quellen gelassen. Anschließend werden 7.260 g

(48.03 mmol) 4-Nitrobenzaldehyd und 3.360 g (30.05 mmol) DABCO zugefügt und die Reaktionsmischung für 72 h geschüttelt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch in einen Glasreaktor überführt und mit DCM (2×5 ml), MeOH (5 ml) und DCM (2×5 ml) gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das Produkt wird nach Vorschrift 6.3.7.2 abgespalten und zur Bestimmung der Ausbeute NMR-spektroskopisch mit Toluol als Standard untersucht.

Ausbeute: 99 % (^1H -NMR-spektroskopisch)

6.3.9.2 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Wang-Polystyrol-3-Hydroxy-2-methyl-3-phenylpropansäure (116)



200 mg des festphasengebundenen Baylis-Hillman-Adduktes **104** werden in den mehrfach evakuierten und mit Argon befüllten Fensterautoklaven gegeben. Zur Katalysatorpräformierung werden unter Anwendung der Schutzgastechnik Ligand und $[\text{Rh}(\text{cod})_2][\text{BF}_4]$ in ein Schlenkrohr eingewogen und in 5 ml Dichlormethan gelöst. Alternativ, insbesondere bei geringen Substanzmengen, vereint man Stammlösungen von Ligand und Rhodiumvorstufe in Dichlormethan. Anschließend wird die Katalysatorlösung in den Autoklaven überführt. Für die Reaktionen in reinem CO_2 wird das Dichlormethan anschließend im Vakuum entfernt. Der Autoklav wird auf 40°C erwärmt und ggf. CO_2 sowie anschließend H_2 aufgespresst. Zur Bestimmung der Ausbeute wird nach Vorschrift 6.3.7.2 abgespalten und die Reaktionslösung NMR-spektroskopisch mit Toluol als Standard.

Die Hydrierung wurde unter Variation von Liganden und Lösungsmitteln, Katalysatormenge, Reaktionszeit sowie Wasserstoffdruck durchgeführt. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 14** - **Tabelle 16** aufgeführt. Das *syn/anti*-Verhältnis beträgt bei allen durchgeführten Reaktionen 10/1.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3943 (w), 3903 (w), 3849 (m), 3816 (m), 3747 (m), 3675 (m), 3651 (w), 3610 (w), 3402 (s), 3179 (w), 3058 (m), 3025 (s), 2917 (s), 2851 (s), 2600 (w), 2362 (m), 3241 (m), 1945 (m), 1873 (w), 1801 (m), 1732 (s, $\text{-C}\equiv\text{O}$), 1652 (m), 1604 (s), 1515 (s), 1448 (s), 1379 (m), 1343 (s), 1239 (m), 1160 (m), 1107 (w), 1006 (s), 907 (m), 821 (s), 751 (s), 688 (s), 537 (m), 491 (m) cm^{-1} .

Tabelle 14. Hydrierungen mit 3-H²F⁶TPP (Ligand/Rhodium = 5/1, p_{H2} = 30 bar, 1 ml DCM)

Exp-Nr.	Katalysator [eq]	CO ₂ [g]	t [h]	Ausbeute [%]
312	0.005	10.7	1	0
325	0.10	9.2	17	0
355	0.30	2.6	17	30
351A	0.30	10.4	17	30
351B	0.60	10.0	17	30
334	0.10	9.4	72	0

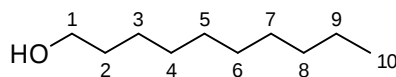
Tabelle 15. Hydrierungen mit dppe (Ligand/Rhodium = 3/1, p_{H2} = 30 bar, 6 ml DCM)

Exp-Nr.	Katalysator [eq]	CO ₂ [g]	t [h]	Ausbeute [%]
338A	1.0	-	17	95
338C	0.6	-	17	80
338D	0.3	-	17	36

Tabelle 16. Hydrierung mit PPh₃ (Ligand : Rh = 3 : 1)

Exp-Nr.	Katalysator [eq]	p _{H2} [bar]	CO ₂ [g]	t [h]	Ausbeute [%]
347	0.60	30	-	17	>99
349	0.30	30	-	17	>99
357	0.30	30	4.9	17	>99
359A	0.10	30	4.4	17	>99
359B	0.10	30	-	17	>99
361A	0.10	30	3.8	4	>99
361B	0.10	30	-	4	>99
362A	0.10	15	3.8	2	>99
362B	0.10	15	-	2	>99
367A	0.10	6	3.8	2	>99
367B	0.05	6	-	1	64
367C	0.05	6	5.2	1	74
371	0.05	6	7.1	1	50

6.3.9.3 Untersuchungen zur Deaktivierung durch Wang-Harz: Darstellung von 1-Decanol (107)

**107**C₁₀H₂₂O, 158.28 g/mol

95 mg (0.61 mmol) 9-Decen-1-ol (**106**) werden ggf. mit 200 mg Wang-Harz **87** in den Hydrierautoklaven gegeben und dieser anschließend mehrfach evakuiert und mit Argon befüllt. Daraufhin werden 0.02 eq des in DCM gelösten, präformierten Katalysatorkomplexes hinzugefügt und der Autoklav auf 40 °C erwärmt. Durch Aufpressen von 30 bar Wasserstoff wird die Reaktion gestartet und nach 1 h durch Entspannen beendet. Der Umsatz der Reaktion wird gaschromatographisch bestimmt. Untersucht werden die Liganden 3-H²F⁶TPP, dppe und TPP. Die Ergebnisse sind in **Tabelle 8** (S. 55) und **Tabelle 17** zusammengefasst.

Tabelle 17. Untersuchungen zur Katalysatordeaktivierung durch Wang-Harz

Exp-Nr.	Ligand	Wang-Harz	Ausbeute [%]
344A	3-H ² F ⁶ TPP	nein	>99
344B	3-H ² F ⁶ TPP	ja	4

¹H-NMR (CDCl₃): δ 0.9 (m, 3H, C(10)H), 1.3 (m, 17H, C(3)H-C(8)H), 1.6 (m, 2H, C(2)H), 1.84 (bs, 1H, (OH)), 3.6 (m, 2H, C(1)H) ppm.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 14.1 (d, C(10)), 22.8 (u, C(9)), 25.9 (u, C(8)), 29.4 (u, C(7)), 29.6 (u, C(6)), 29.7 (u, C(5)), 29.8 (u, C(4)), 32.0 (u, C(3)), 32.0 (u, C(2)), 32.8 (u, C(1)) ppm.

GC: 9.8 min; 50 °C - 5 min - 8 K /min -280 °C; Standard: 9-Decen-1-ol (9.9 min; KF = 1.01).

6.3.10 Baylis-Hillman Reaktion mit anschließender Hydrierung

200 mg (0.20 mmol Acrylsäuregruppen) festphasengebundene Acrylsäure **88** wird mit 483 mg (3.21 mmol) 4-Nitrobenzaldehyd, 224 mg (2.04 mmol) DABCO und 5.4 g CO₂ nach Vorschrift 6.3.7.3 zu dem festphasengebundenen Baylis-Hillman-Addukt **104** umgesetzt. Nicht umgesetztes Nitrobenzaldehyd und DABCO werden anschließend mit scCO₂ aus dem Autoklav extrahiert. Dazu wird auf den 40 °C warmen Autoklav 150 bar CO₂ aufgepresst und über ein Nadelventil bis auf 80 bar langsam wieder entspannt. Dieser Vorgang wird zehnmal wiederholt. Der Extrakt wird in auf -70 °C abgekühlte Kühlfallen aufgefangen. Anschließend wird der Autoklav komplett entspannt.

Zur Katalysatorpräformierung werden unter Anwendung der Schutzgastechnik 12.5 mg (0.06 mmol) Triphenylphosphin und 6.5 mg (0.02 mmol) $[\text{Rh}(\text{cod})_2][\text{BF}_4]$ in ein Schlenkrohr eingewogen und in 5 ml Dichlormethan gelöst. Das Gemisch wird fünf Minuten rühren gelassen und anschließend in den Autoklaven überführt. Der Autoklav wird auf 40 °C erhitzt und 5.2 g CO_2 , sowie 6 bar H_2 aufgepresst. Nach 2 h wird die Reaktionsmischung in einen Glasreaktor überführt, abwechselnd mit DCM und MeOH gewaschen (dreimal), für 1 h im Vakuum getrocknet und nach Vorschrift 6.3.7.2 das hydrierte Baylis-Hillman-Addukt **105** abgespalten und zur Bestimmung der Ausbeute NMR-spektroskopisch untersucht.

Ausbeute: 95 % (^1H -NMR-spektroskopisch)

7 Literatur

- ¹ R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149.
- ² M. Verlander, *Int. J. Pept. Res. Ther.* **2007**, *13*, 75.
- ³ K. C. Nicolaou, R. Hanko, W. Hartwig, "Handbook of Combinatorial Chemistry", Wiley-VCH, Weinheim 2002.
- ⁴ A. Furka, F. Sebestyén, M. Sagedom, G. Dibió, *14th International Congr. Biochem.* **1988**, Bd 5, P47, Prag.
- ⁵ A. Furka, F. Sebestyén, M. Asgedom, G. Dibió, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1991**, *37*, 487.
- ⁶ N. K. Terret, „Kombinatorische Chemie“ Springer **1999**, S. 21.
- ⁷ J. S. Früchtel, G. Jung, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 19, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 17.
- ⁸ P. H. H. Hermkens, H. C. J. Ottenheijm, D. Rees, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4527.
- ⁹ P. H. H. Hermens, H. C. J. Ottenheijm, D. C. Rees, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5643.
- ¹⁰ S. Booth, P. H. H. Hermkens, H. C. J. Ottenheijm, D. C. Rees, *Tetrahedron* **1999**, *54*, 15385.
- ¹¹ F. Zaragoza Dörwald, *Organic Synthesis on Solid Phase*, 2nd ed; Wiley-VCH: Weinheim, 2002.
- ¹² A. Agarwal, K. Srivastava, S. K. Puri, S. Sinha, M. S. Chauhan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4923.
- ¹³ S. V. Ley, I. R. Baxendale, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2002**, *1*, 573.
- ¹⁴ I. R. Baxendale, S. V. Ley, *Bioorg. Med. Chem.. Lett.* **2000**, *10*, 1983.
- ¹⁵ S. V. Ley, A. G. Leach, R. I. Storer, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **2001**, *1*, 358.
- ¹⁶ I. R. Baxendale, S. V. Ley, C. Piutti, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2298, *Angew. Chem.. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2194.
- ¹⁷ M. Marchetti, M. Taddei, *J. Comb. Chem.* **2003**, *5*, 198.
- ¹⁸ S. Nad, S. Roller, R. Haag, R. Breinbauer, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 403.
- ¹⁹ R. Haag, A. Sunder, A. Hebel, S. Roller, *J. Comb. Chem.* **2002**, *4*, 112.
- ²⁰ G. P. Jessop, W. Leitner, *Chemical Synthesis using Supercritical Fluids*, Wiley VCH, Weinheim, New-York, Chichester, Brisbane, Singapore, Toronto 1999.
- ²¹ W. Leitner, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 746.
- ²² B. Cornils, W. A. Hermann, I. T. Horváth, W. Leitner, S. Mecking, H. Olivier Bourbigou, D. Vogt, *Multiphase Homogeneous Catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim 2005.
- ²³ A. Baiker, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 453.
- ²⁴ M. A. McHugh, V. J. Krukonsis, *Supercritical Fluid extraction: principles and practice*, Butterworth-Heinemann, Boston, MA, 1994.
- ²⁵ N. J. Meehan, A. J. Sandee, J. N. H. Reek, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, M. Poliakov, *Chem. Commun.* **2000**, 1497.
- ²⁶ L. K. Yeung, C. T. Lee, K. P. Johnston, R. M. Crookes, *Chem. Commun.* **2001**, 2290.
- ²⁷ C. K. Y. Lee, A. B. Holmes, S. V. Ley, I. F. McConey, B. Al-Duri, G. A. Leeke, R. C. D. Santos, J. P. K. Seville, *Chem. Commun.* **2005**, 2175.
- ²⁸ Z. Hou, N. Theyssen, *Green. Chem.* **2007**, *9*, 127.
- ²⁹ J. L. Muller, J. Klankermayer, W. Leitner, *Chem. Commun.* **2007**, 1939.
- ³⁰ F. Michalek, D. Mäde, J. Rühe, W. Bannewarth, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 577.
- ³¹ D. J. Heldebrant, P. G. Jessop, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5600.
- ³² W. Leitner, *Nature* **2003**, *423*, 930.

- ³³ T. R. Early, R. S. Gordon, M. A. Carroll, A. B. Holmes, R. E. Shute, I. F. McConvey, *Chem. Commun.* **2001**, 1966.
- ³⁴ P. Makarczyk, *Report*, RWTH Aachen **2005**.
- ³⁵ M. Wie, G. T. Musie, D. H. Busch, B. Subramaniam, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2513.
- ³⁶ K. P. Johnston, *Supercritical Fluid Science and Technology*, American Chemical Symposium Series 406, American Chemical Society: Washington, D.C. 1989.
- ³⁷ B. Rajagopalan, M. Wie, G. T. Musie, B. Subramaniam, D. H. Busch, *Ind. Eng. Chem.* **2003**, *42*, 6505.
- ³⁸ B. Kerler, R. E. Robinson, A. S. Borovik, B. Subramaniam, *Appl. Catal. B: Environ.* **2004**, *49*, 91.
- ³⁹ J. G. de Vries, C. J. Elsevier, *Handbook of Homogeneous Hydrogenation*, Wiley VCH 2006.
- ⁴⁰ A. Milewska, A. M. B. Osuna, I. M. Foneseca, M. N. da Ponte, *J. Green Chem.* **2005**, *7*, 726.
- ⁴¹ B. Rajagopalan, M. Wei, G. T. Musie, B. Subramaniam, D. H. Busch, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2003**, *42*, 6505.
- ⁴² B. Kerler, R. E. Robinson, A. S. Borovik, B. Subramaniam, *Appl. Catal. B: Environ.* **2004**, *49*, 91.
- ⁴³ J. Fang, H. Jin, T. Ruddy, K. Pennybaker, D. Fahey, B. Subramaniam, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2007**, *46*, 8687.
- ⁴⁴ H. Jin, B. Subramaniam, A. Ghosh, J. Tunge, *AIChE Journal* **2006**, *52*, 2575.
- ⁴⁵ F. Zhao, S. Fujita, J. Sun, Y. Ikushima, M. Arai, *Chem. Commun.* **2004**, 2326.
- ⁴⁶ P. G. Jessop, R. Stanley, R. A. Brown, C. A. Eckert, C. L. Liotta, T. T. Ngo, P. Pollet, *Green Chem.* **2003**, *5*, 123.
- ⁴⁷ D. Xu, R. G. Carbonell, G. W. Roberts, D. J. Kiserow, *J. Supercrit. Fluids* **2005**, *34*, 1.
- ⁴⁸ D. Chouchi, D. Gourgouillon, M. Courel, J. Vital, M. Nunes da Ponte, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2001**, *40*, 2551.
- ⁴⁹ M. Solinas, A. Pfaltz, P. G. Cozzi, W. Leitner, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16142.
- ⁵⁰ G. Combes, E. Coen, F. Dehghani, N. Foster, *J. Supercrit. Fluids* **2005**, *36*, 127.
- ⁵¹ Y.-C. Chen, C. S. Tan, *J. Supercrit. Fluids* **2007**, *41*, 272.
- ⁵² M. G. Hitzler, F. R. Smail, S. K. Ross, M. Poliakoff, *Org. Process Res. Dev.* **1998**, *2*, 137.
- ⁵³ P. Licence, J. Ke, M. Sokolova, S. K. Ross, M. Poliakoff, *Green Chem.* **2003**, *5*, 99.
- ⁵⁴ J. R. Hyde, P. Licence, D. Carter, M. Poliakoff, *App. Catal., A* **2001**, *222*, 119.
- ⁵⁵ Y. Cui, S. V. Olesik, *Anal. Chem.* **1991**, *63*, 1812.
- ⁵⁶ S. V. Olesic, *J. Chromatogr., 1* **2004**, *1037*, 405.
- ⁵⁷ M. Anand, M. C. McLeod, P. W. Bell, C. B. Roberts, *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 22852-22859.
- ⁵⁸ J. Jung, M. Perrut, *J. Supercrit. Fluids* **2001**, *20*, 179.
- ⁵⁹ I. U. Khand, G. R. Knox, P. L. Pauson, W. E. Watts, *J. Chem. Soc.* **1971**, 36.
- ⁶⁰ I. U. Khand, G. R. Knox, P. L. Pauson, W. E. Watts, M. I. Foreman, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1973**, 977.
- ⁶¹ H. W. Frühauf, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 523.
- ⁶² O. Geis, H.-G. Schmalz, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 955; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 911.
- ⁶³ K. M. Brummond, J. L. Kent, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3263.
- ⁶⁴ A. J. Fletcher, S. D. R. Christie, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 1657.
- ⁶⁵ B. E. Hanson, *Inorg. Chem.* **2002**, *23*, 289.
- ⁶⁶ V. Rautenstrauch, P. Mégard, J. Conesa, W. Küster, *Angew. Chem.* **1990**, *102*, 1441; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1413.
- ⁶⁷ B. L. Pagenkopf, T. Livinghouse, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2285.
- ⁶⁸ D. B. Belanger, T. Livinghouse, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7641.

- ⁶⁹ M. E. Krafft, L. V. R. Boñaga, C. Hirosawa, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 3004.
- ⁷⁰ S. E. Gibson, A. Stevenazzi, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 1844; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, 42, 1800.
- ⁷¹ J. Blanco-Urgoiti, L. Anorbe, L. Pérez-Serrano, G. Domínguez, J. Pérez-Castells, *Chem. Soc., Rev.* **2004**, 33, 32.
- ⁷² S. E. Gibson, N. Mainolfi, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 3082; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, 44, 3022.
- ⁷³ D. Strübing, M. Beller, *Top. Organomet. Chem.* **2006**, 16, 165.
- ⁷⁴ T. Shibata, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 2328.
- ⁷⁵ K. Hiroi, T. Watanabe, R. Kawagishi, I. Abe, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 891.
- ⁷⁶ S. J. Sturla, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3398.
- ⁷⁷ N. Jeong, B. K. Sung, Y. K. Choi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 6771.
- ⁷⁸ T. Shibata, K. Takagi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9852.
- ⁷⁹ S. Shambayati, W. E. Crowe, S. L. Schrieber, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5289.
- ⁸⁰ N. Jeong, Y. K. Chung, B. Y. Lee, S. H. Lee, S. -E. Yoo, *Synlett.* **1991**, 204.
- ⁸¹ F. A. Hicks, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 11688.
- ⁸² D. E. Kim, C. Choi, i. S. Kim, S. Jeulin, V. Ratovelomanana-Vidal, J.-P. Genet, N. Jeong, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1999.
- ⁸³ J.-L. Muller, A. Rickers, W. Leitner, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 278.
- ⁸⁴ J.-L. Muller, *Dissertation*, RWTH Aachen **2007**.
- ⁸⁵ C. P. del Valle, A. Milet, Y. Gimbert, A. E. Greene, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 5863; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5717.
- ⁸⁶ T. J. M. de Bruin, A. Milet, F. Robert, Y. Gimbert, A. E. Greene, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7184.
- ⁸⁷ F. Robert, A. Milet, Y. Gimbert, D. Kanya, A. E. Greene, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5396.
- ⁸⁸ M. Yamanaka, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 1703.
- ⁸⁹ P. Magnus, L. -M. Príncipe, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4851.
- ⁹⁰ P. Magnus, C. Exon, P. Albaugh-Robertson, *Tetrahedron* **1985**, 41, 5861.
- ⁹¹ C. M. Gordon, M. Kizza, I. R. Dunkin, W. J. Kerr, J. S. Scott, J. Gebicki, *J. Organomet. Chem.* **1998**, 554, 147.
- ⁹² M. A. Pericás, J. Balsells, J. Castro, I. Marchueta, A. Moyano, A. Riera, J. Vázquez, X. Verdaguer, *Pure Appl. Chem.* **2002**, 74, 167.
- ⁹³ T. J. M. de Bruin, A. Milet, A. E. Greene, Y. Gimbert, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1075.
- ⁹⁴ T. Bui, D.S. Straus, *Biochem. Biophys. Acta* **1998**, 31, 1397.
- ⁹⁵ T. Kato, M. Fukushima, S. Kurozumi, R. Noyori, *Cancer Res.* **1986**, 46, 3538.
- ⁹⁶ M. Fukushima, T. Kato, S. Narumiya, Y. Mizushima, H. Sasaki, Y. Terashiima, Y. Nishiyama, M. G. Santoro, *Adv. Prostagland., Thromboxane Leukotriene Res.* **1989**, 19, 415.
- ⁹⁷ P. Magnus, C. Exon, P. Albaugh-Roberson, *Tetrahedron* **1985**, 41, 5861.
- ⁹⁸ B. J. Rausch, H. Becker, R. Gleiter, F. Rominger, *Synlett* **2002**, 5, 723.
- ⁹⁹ N. Jeong, S. H. Hwang, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 650; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 636.
- ¹⁰⁰ A. Wegner, *Dissertation*, Friedrich-Schiller-Universität Jena **1999**.
- ¹⁰¹ N. Jeong, S. H. Hwang, Y. W. Lee, J. S. Lim, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 10549.
- ¹⁰² G. L. Bolton, J. C. Hodges, J. R. Rubin, *Tetrahedron* **1997**, 53, 6611.

- ¹⁰³ J. L. Spitzer, M. J. Kurth, N. E. Schore, *Tetrahedron* **1997**, 53, 6791.
- ¹⁰⁴ C. Maillet, *Report*, RWTH Aachen **2004**.
- ¹⁰⁵ A. Rickers, *Diplomarbeit*, RWTH Aachen **2005**.
- ¹⁰⁶ A. Rickers, *Zwischenbericht*, RWTH Aachen **2006**.
- ¹⁰⁷ J. S. Panek, B. Zhu, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8151.
- ¹⁰⁸ G. J. Diley, T. L. Durgin, T. S. Powers, N. A. Winssinger, H. Zhu, M. R. Pavia, *Mol. Div.* **1995**, 1, 13.
- ¹⁰⁹ C. C. Leznoff, D. M. Dixit, *Can. J. Chem.* **1977**, 55, 3351.
- ¹¹⁰ Roempp, *Chemie Lexikon*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart **1995**.
- ¹¹¹ T. M. Fyles, C. C. Leznoff, *Can. J. Chem.* **1978**, 56, 1031.
- ¹¹² C. C. Leznoff, T.W. Hall, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3023.
- ¹¹³ C. C. Leznoff, T. M. Fyles, *Can. J. Chem.* **1977**, 66, 1143.
- ¹¹⁴ D. D. Young, R. S. Senaiar, A. Deiters, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 5563.
- ¹¹⁵ J. G. de Vries, *Dalton Trans.* **2006**, 421.
- ¹¹⁶ C. C. Cassol, A. P. Umpierre, G. Machado, S. I. Wolke, J. Dupont, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 3298.
- ¹¹⁷ M. T. Reetz, J. G. de Vries, *Chem. Commun.* **2004**, 1559-1563.
- ¹¹⁸ S. W. Kim, S. U. Son, S. I. Lee, T. Hyeon, Y. K. Chung, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 1550.
- ¹¹⁹ S. U. Son, S. I. Lee, Y. K. Chung, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 4318.
- ¹²⁰ A. Clifford in G. P. Jessop, W. Leitner, *Chemical Synthesis using Supercritical Fluids*, Wiley VCH, Weinheim, New-York, Chichester, Brisbane, Singapore, Toronto 1999.
- ¹²¹ J. S. Hill, N. S. Isaacs, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5007.
- ¹²² P. M. Rose, A. A. Clifford, C. M. Rayner, *Chem. Commun.* **2002**, 968.
- ¹²³ S. E. Drewes, G. H. P. Roos, *Tetrahedron* **1988**, 44, 4653.
- ¹²⁴ E. Ciganek, *Organic Reactions*, Wiley, New York, vol. 51, **1997**, S. 201.
- ¹²⁵ D. Basavaiah, P. D. Rao, R. S. Hyma, *Tetrahedron* **1996**, 52, 8001.
- ¹²⁶ D. Basavaiah, A. J. Rao, T. Satyanarayana, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 811.
- ¹²⁷ D. Basavaiah, K. V. Rao, R. J. Reddy, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1581.
- ¹²⁸ K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243.
- ¹²⁹ P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 5248; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5138.
- ¹³⁰ K. Morita, Z. Suzuki, H. Hirose, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, 41, 2815.
- ¹³¹ A. B. Baylis, M. E. D. Hillman, German Patent 2155113, **1972**.
- ¹³² A. Ho, K. Cyrus, K.-B. Kim, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4829.
- ¹³³ B. M. Trost, O. R. Thiel, H.-C. Tsui, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 11616.
- ¹³⁴ D. Basavaiah, T. Satyanarayana, *Chem. Commun.* **2004**, 32.
- ¹³⁵ P. J. Dunn, M. L. Hughes, P. M. Searle, A. S. Wood, *Org. Proc. Res. Dev.* **2003**, 7, 244.
- ¹³⁶ S. L. Santos, C. H. Pavam, W. P. Almeida, F. Coelho, M. N. Erli, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 4430; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4330.
- ¹³⁷ S. E. Drewes, O. L. Njamela, N. D. Emslie, N. Ramesar, J. S. Field, *Xynth. Commun.* **1993**, 23, 2807.
- ¹³⁸ M. E. Krafft, T. F. N. Haxell, K. A. Seibert, K. A. Abboud, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 4174.
- ¹³⁹ M. Kawamura, S. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1539.
- ¹⁴⁰ N. T. McDougal, S. E. Schaus, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12094.

- ¹⁴¹ X. Wang, S. Li, Y. Jiang, *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 10770.
- ¹⁴² H. Richter, G. Jung, *Mol. Diversity* **1998**, *3*, 191.
- ¹⁴³ S. Batra, S. K. Rastogi, B. Kundu, A. Patra, A. P. Bhadur, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5971.
- ¹⁴⁴ T. Bosanac, C. S. Wilcox, *Chem. Commun.* **2001**, 1618.
- ¹⁴⁵ A. Patra, A. K. Roy, B. S. Joshi, R. Roy, S. Batra, A. P. Bhaduri, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 663.
- ¹⁴⁶ M. Calmès, R. Akkari, N. Barthes, F. Escalé, J. Martinez, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2179.
- ¹⁴⁷ Wang, S. J. *Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 1328.
- ¹⁴⁸ Wang, Y et al. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4021.
- ¹⁴⁹ Attardi, M.E. et al. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3519.
- ¹⁵⁰ Carde, L. et al. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3299.
- ¹⁵¹ Takaya, H. et al. *Synlett*, **2001**, 991.
- ¹⁵² J. M. Brown, I. Cutting, *Chem. Commun.* **1985**, 578.
- ¹⁵³ C. R. Mateus, M. P. Feltrin, A. M. Costa, F. Coelho, W. P. Almeida, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6901.
- ¹⁵⁴ J. M. Brown, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 169; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1987**, *26*, 190.
- ¹⁵⁵ J. M. Brown, I. Cuttig, A. P. James, *Bull. Coc. Chim. Fr.* **1988**, 211.
- ¹⁵⁶ K. Yamamoto, M. Takagi, J. Tsuji, *Bull. Schem. Soc. Jpn.* **1988**, 319.
- ¹⁵⁷ J. M. Brown, M. Rose, F. I. Knight, A. Wienand, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1995**, *114*, 242.
- ¹⁵⁸ J. Halpern, J. F. Harrod, B. R. James, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 753.
- ¹⁵⁹ J. A. Osborn, F. H. Jardin, J. F. Young, G. Wilkinson **1966**, *J. Chem. Soc.* 1711.
- ¹⁶⁰ W. S. Knowles, M. J. Sabacky **1968**, *Chem. Commun.* 1445.
- ¹⁶¹ R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley-VCH Tokyo 1994.
- ¹⁶² I. Ojima, C.-Y. Tasi, Zhaoda Zhang, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5785.
- ¹⁶³ D. Takayuki, N. Fujimoto, J. Watanabe, T. Takahashi, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2161.
- ¹⁶⁴ P. Lacombe, B. Castagner, Y. Gareau, R. Ruel, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6785.
- ¹⁶⁵ I. Ojima, C. Y. Tsai, Z. D. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5785.
- ¹⁶⁶ S. Kobayashi, M. Moriawaki, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4251.
- ¹⁶⁷ *Roche Magazin* **1992**, *41*, Mai, 2.
- ¹⁶⁸ S. Kainz, A. Brinkmann, W. Leitner, A. Pfaltz, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *201*, 6421.
- ¹⁶⁹ K. Burgemeister, G. Francio, H. Hugl, W. Leitner, *Chem. Commun.* **2005**, 6026.
- ¹⁷⁰ K. Burgemeister, G. Francio, V. H. Gego, L. Greiner, H. Hugl, W. Leitner, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 2798.
- ¹⁷¹ K. Burgemeister, *Dissertation*, RWTH Aachen **2006**.
- ¹⁷² N. Theyssen, *Dissertation*, RWTH Aachen **2003**.
- ¹⁷³ http://www.nexusbio.com/Products/CombiChem/irori_cc_kan_reactors.php
- ¹⁷⁴ D. D. Young, R. S. Senaiar, A. Deiters, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5563.
- ¹⁷⁵ C. M. Mocquet, S. L. Warriner, *Synlett* **2004**, *2*, 356.
- ¹⁷⁶ M. Calmes, R. Akkari, N. Barthes, F. Escalé, J. Martinez, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2179.
- ¹⁷⁷ A. Stadler, C. O. Kappe, Fourth International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry **2000**, B0002.

LEBENS LAUF

Persönliche Daten

Name: Annika Stobrawe, geb. Rickers
derzeitige Anschrift: Unter den Hecken 80, 41539 Dormagen
Geburtsdatum: 29.06.1978
Geburtsort: Hannover

Ausbildung

Studium:

03/2005 - heute Promotion: RWTH Aachen, Institut für Technische und Makromolekulare Chemie (ITMC), Prof. Dr. Walter Leitner
Thema: „*Katalytische Festphasensynthese in Gegenwart von komprimiertem Kohlendioxid*“
07/2004 – 02/2005 Diplomarbeit: RWTH Aachen, ITMC, Technische Chemie, Prof. Dr. Walter Leitner
Thema: „*Katalytische Pauson-Khand Reaktion in überkritischem Kohlendioxid an fester Phase sowie in homogener Lösung*“
01/1999 – 02/2005 Chemiestudium, RWTH Aachen (Diplom)
04/2003 – 06/2003 Trondheim, Norwegen: Forschungspraktikum an der NTNU, Prof. Dr. Erling Rytter, Technische Chemie
Thema: „*Influence of TMA on Dual Site Ethene/1-Hexene Copolymerisations with (1,3-Me₂Cp)₂ZrCl₂ and (Me₅Cp)₂ZrCl₂*“

Auslandsaufenthalt:

07/1998 – 06/1999 Lima, Perú:
Spanischunterricht über den gesamten Zeitraum
3-monatiger Kurs in 1. Hilfe und dem Geben von Spritzen
6-monatiges Praktikum im Krankenhaus „Clínica Chíncha“
2-monatiges Praktikum in einem Kindergarten
Geben von Deutschkursen in einer Grundschule

Schule:

1990 - 1998 Hannah-Arendt-Gymnasium Barsinghausen (Abitur)
1989 - 1991 Orientierungsstufe am Spalterhals, Barsinghausen
1985 - 1989 Ernst-Reuter-Schule, Grundschule, Egestorf