

Erläuterungen

A. Nachhaltige katalytische Reaktionen

Als katalytische Reaktionen werden von Beller bisher nicht bekannte oder nur wenig untersuchte metall-katalysierte Aminierungen von Olefinen und Alkinen als eine allgemeine Methode zur direkten C-N-Knüpfung durch Addition von Aminen oder Ammoniak an Olefine vorgeschlagen. Die Knüpfung von C-N-Bindungen ist von zentraler Bedeutung für die Synthese von Aminen und deren Derivaten. Eine mögliche Alternativsynthese gegenüber den etablierten Verfahren für Amine ist die Hydroaminierung von Olefinen, da hier die Reaktionen zu 100% atomeffizient ablaufen können und die Ausgangsprodukte (Olefine, Ammoniak und primäre Amine) breit und kostengünstig verfügbar sind. Obwohl die Hydroaminierung von einfachen Styrolen und aliphatischen Olefinen basenkatalysiert gelingt, existiert aber bis dato keine breit anwendbare Methodik zur katalytischen Aminierung von Olefinen und funktionalisierten Alkinen. Außerdem sind Aminierungen von aliphatischen Olefinen und die gezielte *anti*-Markownikow-Funktionalisierung von Alkinen noch immer ungelöste Probleme. Generell gilt die *anti*-Markownikow-Funktionalisierung von Olefinen auch heute noch als eines der zehn herausragenden Ziele der Katalysforschung.

Die eigenen Vorarbeiten sind durch folgende Ergebnisse/Arbeiten und Publikationen charakterisiert: Aminierungsreaktionen wurden sowohl mit aromatischen, cycloaliphatischen und aliphatischen Olefinen durchgeführt. Mit kationischen Rh-Phosphin-Komplexen konnte die *anti*-Markownikow-Funktionalisierung von aromatischen Olefinen sowohl in der oxidativen Aminierung^[1] als auch in der Hydroaminierung^[2] verwirklicht werden. Außerdem konnten wir zeigen, dass kationische Rh-Komplexe auch die Hydroaminierung von NBD zu Nortricyclanderivaten^[Fehler! Textmarke nicht definiert.] und von terminalen aliphatischen Alkinen^[3] zu den Markownikow-Iminen katalysieren. Pharmakologisch interessante Amphetamine lassen sich über eine basenkatalysierte Hydroaminierung^[4] von Allylbenzol synthetisieren. Neben Rh-Komplexen wurden kürzlich auch kationische Pd-Komplexe in der Olefinhydroaminierung und Ti-Komplexe^[5] in der Alkinhydroaminierung getestet, wobei beim letzteren zum ersten Mal die *anti*-Markownikow-Produkte in hoher Regioselektivität erhalten wurden. Quantentheoretische Vorarbeiten zur Übergangsmetall-katalysierten Aminierung (Rh, Ti) wurden ebenfalls durchgeführt.

Durch neue Methoden, beispielsweise die Einbeziehung von vorhandenen aber auch weiter zu entwickelnden Messmethoden, wie insbesondere der NMR-spektroskopischen Verfolgung von homogen katalysierten Reaktionen unter stationären *in-situ*-Bedingungen lassen sich, wie in der Gruppe um Rosenthal

[1] M. Beller, M. Eichberger, H. Trauthwein, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 2306.

[2] *Reviews*: T. E. Müller, M. Beller, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 675; J. Seayad, A. Tillack, M. Beller, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3448; einen Account über unsere Arbeiten findet man in: J. Seayad, A. Tillack, C. G. Hartung, M. Beller, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 795.

[3] C. G. Hartung, H. Trauthwein, A. Tillack, M. Beller, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6339.

[4] a) A. Tillack, I. Garcia Castro, C. G. Hartung, M. Beller, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2646; b) K. Kumar, D. Michalik, I. Garcia Castro, A. Tillack, A. Zapf, M. Arlt, T. Heinrich, H. Böttcher, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 746.

[5] a) A. Tillack, H. Jiao, I. Garcia Castro, C. G. Hartung, M. Beller, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2409; b) I. G. Castro, A. Tillack, C. G. Hartung, M. Beller, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3217.

geplant, bereits prinzipiell bekannte Reaktionen durch ein wesentlich tieferes Verständnis zielgerichtet bezüglich Selektivität und Aktivität deutlich verbessern. Möglich wird eine solche Entwicklung vor allem durch eine Reduzierung von empirischen Aspekten in der Katalyse, wie sie heute durchaus noch dominant sind, hin zu einer tieferen wissenschaftlichen Durchdringung.

Eine breite Palette von industrierelevanten Umsetzungen für Olefine und Acetylene konnte mit Katalysatoren der frühen (Ti, Zr) als auch der späten Übergangsmetalle (Ni, Co) bereits realisiert werden. Dabei ist die Verwendung von Cyclopentadienyl-Liganden ("benz"-Metallocene, Halbsandwich-Komplexe) und auch von entsprechenden Alternativen (P-Liganden, Ylide, N-Liganden) erfolgt, was weiter entwickelt werden soll. Dieses betrifft Cycloadditionen, Polymerisationen und Oligomerisierungen sowie (Hydro)-Hetero-Funktionalisierungen von Acetylenen und Olefinen.^[6,7,8]

Vorzugsweise folgende Komplextypen sind untersucht worden: $Cp'_2M(\eta^2-Me_3SiC_2SiMe_3)$ (Cp' : substituiertes η^5 -Cyclopentadienyl, M: Ti, Zr); $CpCo(Olefin)$ (Olefin: Cyclooctadien, Ethylen); $(\eta^5-C_5Me_4-Me_2Si-N-t-Bu)Ti(Ligand)$, $L_2Ni(Ethylen)$ (L: R_3P , dipy) etc.. Diese Untersuchungen sind auch auf Komplexe ausgedehnt worden, die grundsätzlich eine asymmetrische Induktion bewirken können, z.B. $(ebthi)M(\eta^2-Me_3SiC_2SiMe_3)$ und $(chirale\ Cp-Liganden)Co(Olefin)$ ^[9], letztere für die Darstellung axial chiraler Pyridine.^[9]

Dabei konnten für bestimmte Katalysen die metallorganischen Elementar-Reaktionen komplexchemisch untersucht werden, vornehmlich mittels NMR-spektroskopischer Methoden für C-C-Verknüpfungen von Gasen (Acetylen, Ethylen, Propylen etc.) bei Oligomerisierungen und Cyclisierungen. Das diene dem Ziel, die genannten Katalysen besser verstehen zu können und Optimierung zu ermöglichen.

Konkret werden dabei Vorhaben der Olefinpolymerisation, der Olefin-cooligomerisation, der Ringöffnungspolymerisation, C-F-, C-H- und C-C-Aktivierungen, die Darstellung axial chiraler Pyridine und die asymmetrische *Pauson-Khand*-Reaktion bearbeitet. Ausgewählte (Hydro)-Hetero-Funktionalisierungen wie Hydroaluminierung, Hydrophosphorylierung, Hydrosilylierung und Hydroborierung werden ebenfalls untersucht.

A1. Metall-katalysierte Aminierungen von Olefinen und Alkinen: Theorie und Praxis

Prof. Beller, Leibniz-Institut für Katalyse

Amine und deren Derivate sind als Naturstoffe mit vielfältigen biologischen Wirkungen attraktive Syntheseziele für die organische Chemie. Sie finden als hochwertige Bausteine von Wirkstoffen auch technische Anwendungen in der Pharma-, Agro- und Feinchemie. Zur Darstellung von Aminen existiert eine Reihe von etablierten Syntheseverfahren, wie der nukleophilen Substitution von Alkylhalogeniden, der reduktiven Aminierung von Carbonylverbindungen und der Reduktion von Amiden oder Nitrilen. Eine allgemeine Methode zur direkten C-N-

^[6] U. Rosenthal, V. V. Burlakov in *Titanium and Zirconium in Organic Synthesis* Edited by Ilan Marek, Wiley-VCH Weinheim **2002**, 355.

^[7] U. Rosenthal, V. V. Burlakov, P. Arndt, W. Baumann, A. Spannenberg *Organometallics* **2003**, 22, 884.

^[8] B. Heller, B. Sundermann, H. Buschmann, H.-J. Drexler, J. You, U. Holzgrabe, E. Heller, G. Oehme *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4414.

^[9] a) A. Gutnov, B. Heller, H.-J. Drexler, A. Spannenberg, G. Oehme *Organometallics* **2003**, 22, 1550; a) A. Gutnov, H.-J. Drexler, A. Spannenberg, G. Oehme, B. Heller, *Organometallics* **2004**, 23, 1002; c) A. Gutnov, B. Heller, C. Fischer, H.-J. Drexler, A. Spannenberg, B. Sundermann, C. Sundermann *Angew. Chem.* **2004**, 116, 3883.

Knüpfung durch Addition von Aminen oder Ammoniak an Olefine ist jedoch bis dato unbekannt. Dieses Verfahren wäre den bekannten Methoden in vielen Fällen ökologisch und ökonomisch überlegen.

Im Rahmen eines längerfristig angelegten Forschungsplanes werden in den Arbeitsgruppen der Antragsteller metallkatalysierte Aminierungen sowohl theoretisch als auch präparativ bearbeitet. In gemeinsamen Vorarbeiten zu diesem Antrag konnten wesentliche Voraussetzungen für die Entwicklung und das Verständnis neuer katalytischer Aminierungen erarbeitet werden. Basierend auf neuen Ergebnissen in unseren Forschungsgruppen wird mit dem vorliegenden Antrag die Entwicklung palladium- und rhodiumkatalysierter Aminierungen von Olefinen und Alkinen sowie die Durchführung von theoretischen Untersuchungen ihrer Reaktionsmechanismen vorgeschlagen. Das Projekt ist stark interdisziplinär ausgelegt. Die experimentellen und theoretischen Arbeiten sollen aufeinander aufbauend und in enger Abstimmung erfolgen.

Die theoretischen Untersuchungen sollen auf drei Säulen ruhen: Die erste Säule bildet eine orbitaltheoretische Betrachtung des Einflusses von Metallkationen auf die symmetrieverbotene Hydroaminierungsreaktion. Der Schwerpunkt der Arbeiten soll auf der zweiten Säule liegen. Sie beinhaltet Berechnung geeigneter Modellsysteme an Hand derer die Reaktionsmechanismen und der Substrat- bzw. Ligandeneinfluss auf die Reaktion untersucht werden sollen. Für ihren Erfolg ist eine enge Zusammenarbeit mit dem Experiment zur Bereitstellung von Rahmen- und Referenzdaten zwingend erforderlich. Ihre Ergebnisse wiederum sollen die experimentelle Optimierung der Reaktion unterstützen. Die dritte Säule schließlich besteht in der Bereitstellung berechneter spektroskopischer Daten, soweit sie zur (ergänzenden) Interpretation der experimentellen Ergebnisse notwendig sind.

Im Rahmen der präparativen Arbeiten sollen die kürzlich gefundene oxidative Aminierung von Olefinen mit Palladium-Katalysatoren sowie weitere Übergangsmetallkatalysierte Aminierungen von Olefinen untersucht werden. Dabei stehen neben den flankierenden Experimenten zur Unterstützung der theoretischen Untersuchungen vor allem methodische Arbeiten zur generellen Anwendbarkeit bzw. zur Erweiterung der gefundenen Reaktionen im Vordergrund. Ergänzend dazu und in Unterstützung der theoretischen Arbeiten sollen auch komplexchemische Studien an den Zielreaktionen durchgeführt werden. Hier ist die stöchiometrische Umsetzung von sek. Aminen mit verschiedenen Palladium-Olefin-Komplexen ein wichtiger Projektteil, von dem wir Erkenntnisse zur rationaleren Aminierungskatalyse erwarten. Neben den Olefinen sollen auch Alkine als Modellsubstrate in die Hydroaminierungskatalyse einbezogen werden. Bei diesen Substraten werden aufgrund der erhöhten Reaktivität neben den späten Übergangsmetallen wie Rh und Pd auch frühe Übergangsmetalle, z.B. spezielle Titan-Komplexe, untersucht.

A2. Katalytische C-C-Knüpfungen für Oligomerisierungen und Funktionalisierungen von Olefinen und Acetylen

Prof. Rosenthal, Leibniz-Institut für Katalyse

Die Katalyse von der Empirie zur Theorie zu führen, um dadurch zielgerichtete Aktivitäts- und Selektivitätsverbesserungen zu erreichen, ist das zentrale Anliegen der Forschungsidee, das durch eine Kombination von verschiedensten Bereichen der Methodenentwicklung erreicht werden kann.

Die zentrale Forschungsidee beinhaltet die NMR-spektroskopische Verfolgung metallorganischer Elementar-Reaktionen von Katalysen vornehmlich bei C-C-Verknüpfungen von Gasen (Acetylen, Ethylen, Propylen etc.) für Oligomerisierungen

und Cyclisierungen bei Normaldruck unter Anwendung der *Heller-Baumann*-Apparatur. Die Anwendung dieser Methode ermöglicht die zielgerichtete "in-situ"-Untersuchung von solchen katalytischen Reaktionen, die für die Entwicklung des Fachgebietes international von außerordentlichem Interesse sind.

Der Schwerpunkt liegt dabei in der methodische Weiterentwicklung und der Betonung der hochkarätigen metallorganischen Komplexchemie in der Kombination mit NMR-Spektroskopie, kinetischen Untersuchungen, theoretischen Berechnungen, Synthesechemie und Automatisierung als eine weitgehende und solide Motivation für die Kooperation der beteiligten Wissenschaftler.

Konkret ist eine breite Palette von industrierelevanten Umsetzungen für Olefine und Acetylen vorgesehen. Dieses betrifft die Oligomerisation, die Polymerisation, und Derivatisierungen von Olefinen als auch Funktionalisierungen von Acetylen sowie Co-Cyclisierungen von Alkinen.

Als Katalysatoren dafür sollen sowohl die frühen (Ti, Zr) als auch die späten Übergangsmetalle (Ni, Co) verwendet werden. Dabei ist an die Verwendung von Cyclopentadienyl-Liganden (*bent*-Metallocene, Halbsandwich-Komplexe) und auch von entsprechenden Alternativen (P-Liganden, Ylide, N-Liganden) vorgesehen.

A3. Kinetische Untersuchungen in der homogenen Katalyse

PD Heller, Leibniz-Institut für Katalyse

Systematische kinetische und thermodynamische Untersuchungen, die sich in möglichst vielen Fällen unmittelbar an den von den anderer Kollegiaten untersuchten Reaktionen orientieren, die neuartigen Reaktionen und Reaktionsmedien bzw. Reaktionssysteme aus physikochemischer Sicht umfassend zu untersuchen und soweit wie möglich quantitativ zu beschreiben, ist Ziel dieses Teils.

Auf dem Gebiet der Kinetik homogen katalysierter Reaktionen – einer der wichtigsten methodischen Ansätze in der Katalyse überhaupt - ist prinzipiell ein Nachholbedarf zu verzeichnen. Sichtbar wird das Defizit an kinetischen Untersuchungen beispielsweise an der Tatsache, dass es zwar tausende chiraler Liganden gibt, das Major/Minor-Konzept, welches durchaus als ein Basiskonzept der homogenen Katalyse anzusehen ist, aber nur für zwei Katalysatorsysteme belegt ist!

Heller beschäftigt sich im Rahmen seiner Untersuchungen an der bisher als Modellreaktion gewählten asymmetrischen Hydrierung mit Erweiterungen des Modells^[10], der Überführung der Präkatalysatoren in die aktiven Spezies^[11], dem Einfluss von intramolekularen und vorgelagerten Gleichgewichten^[12], dem Konzentrationsverhältnis sowie den Ursachen für die Reaktivitätsunterschiede der Intermediate. Darüber hinaus interessieren der Einfluss des Lösungsmittels^[13] sowie äußerer Parameter, wie Temperatur und Druck auf die Selektivität und Aktivität^[14].

^[10] a) H.-J. Drexler, J. You, S. Zhang, C. Fischer, W. Baumann, A. Spannenberg, D. Heller, *Org. Res. Proc. Dev.* **2003**, *7*, 355; b) J. You, H.-J. Drexler, S. Zhang, C. Fischer, D. Heller, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 942.

^[11] a) D. Heller, H.-J. Drexler, J. You, W. Baumann, K. Drauz, H.-P. Krimmer, A. Börner, *Chemistry – A European Journal* **2002**, *8*, 5196; b) H.-J. Drexler, W. Baumann, A. Spannenberg, C. Fischer, D. Heller, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *621*, 89.

^[12] a) D. Heller, R. Kadyrov, M. Michalik, T. Freier, U. Schmidt, H.-W. Krause, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 3025; b) R. Kadyrov, T. Freier, D. Heller, M. Michalik, R. Selke, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1745.

^[13] a) D. Heller, H.-J. Drexler, A. Spannenberg, B. Heller, J. You, W. Baumann, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 814; b) D. Heller, J. Holz, H.-J. Drexler, J. Lang, K. Drauz, H.-P. Krimmer, A. Börner, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6816.

^[14] a) D. Heller, H. Buschmann, in *Topics of Catalysis* **1998**, *5*, 159; b) D. Heller, H. Buschmann, H.-D. Scharf, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1964.

Schwierigkeiten bei der Anwendung kinetischer Methoden für die Untersuchung homogener katalysierter Reaktionen liegen besonders darin begründet, dass sich die Konzentrationsverhältnisse von Substrat bzw. Produkt einerseits und katalytisch relevanten Spezies andererseits um mehrere Zehnerpotenzen unterscheiden und sich letztere durch eine hohe Reaktivität auszeichnen. Dieser prinzipielle Nachteil liegt im Wesen der Katalyse begründet und gilt beispielsweise auch in der Enzymkatalyse. Eine weitere Einschränkung der Anwendung des üblichen Methodenarsenals kinetischer Untersuchungen hat seine Ursache in der für die homogene Katalyse mit Übergangsmetallkomplexen typischen anaeroben Arbeitstechnik.

Auf der Basis vorhandener Erfahrungen sollen bruttokinetische Messungen homogener katalysierter Reaktionen weiterentwickelt werden. Neben spektroskopischen Methoden (UV/VIS und IR inklusive *stopped-flow*-Technik) steht besonders die automatische Registrierung von Gasverbräuchen sowie Gasentwicklungen (inklusive Gasmischungen) in verschiedenen Druck- und Temperaturbereichen im Vordergrund. An ausgewählten Reaktionen ist die Möglichkeit zu prüfen, kinetische Daten aus reaktionschromatographischen Verfahren zu bestimmen. Für Untersuchungen einzelner katalytisch relevanter Spezies ist der Ausbau vorhandener NMR-spektroskopischer Methoden unter dynamischen aber auch stationären, katalytischen Bedingungen vorgesehen. Die Ergebnisse bereichern sicher nachhaltig auch die Arbeiten der anderen Kollegiaten.

Als Reaktionen sind besonders die Hydrierung verschiedenster Substrate sowie die von anderen Kollegmitgliedern geplanten homogenen Katalysen in die Untersuchungen - soweit möglich - einzubeziehen.

Neben den methodischen Aspekten spielen auch mechanistische Betrachtungen im Forschungsprogramm eine wichtige Rolle. So zeigen kinetische Simulationen, dass neben dem bekannten Major/Minor-Prinzip - der in Lösung weniger stabile Minor-Substratkomplex bestimmt durch seine hohe Reaktivität dominant die Selektivität - auch andere Möglichkeiten der Reaktionssequenz Bedeutung haben könnten. Beispielsweise ist die mögliche Inversion thermodynamisch determinierter Intermediatverhältnisse unter Reaktionsbedingungen bisher nie diskutiert worden. Solche neuartigen Erkenntnisse fördern das mechanistische Verständnis von homogenen Katalysen mit der Zielstellung eines Optimierungsansatzes bezüglich Selektivität und Aktivität.

B. Alternative Reaktionsmedien

Eine zweite Themengruppe beschäftigt sich mit homogen katalysierten Reaktionen in neuartigen Reaktionsmedien. Der Ansatz von Börner basiert darauf, bekannte Reaktionen wie die asymmetrische Hydrierung im neuartigen Reaktionsmedium „organische Carbonate“ im Sinne einer Mehrphasenkatalyse durchzuführen. Die Anwendung von Carbonaten in der Homogenkatalyse wurde bisher nur in wenigen Fällen erforscht. Insbesondere die Gruppe von Behr hat die Anwendbarkeit für die *n*-regioselektive Hydroformylierung in einem Mehrphasensystem untersucht und dabei sehr positive Ergebnisse hinsichtlich Aktivität und Selektivität erhalten^[15].

In der Arbeitsgruppe des Antragstellers wird schon längere Zeit die enantioselektive Katalyse untersucht, insbesondere die asymmetrische Hydrierung^[16] und die regioselektive Hydroformylierung^[17]. Dabei reichen die Arbeiten von der Grundlagenforschung bis hin zur Anwendung^[18]. Prinzipiell wird dabei ein umfassender Forschungsansatz gewählt, der von der Liganden- und Substratsynthese^[19], über die Herstellung und Charakterisierung metallorganischer Komplexe^[20], der Untersuchung von Kinetik und Mechanismus der Katalyse (siehe vorherige Themengruppe) bis hin zu chemischen Rechnungen (DFT, ab initio) und Anwendung in neuen Lösungsmitteln wie Wasser^[21] alle Entwicklungsschritte und Spielarten moderner Katalysatorforschung umfasst. Sehr viel Know-how existiert auf dem Gebiet der Synthese von funktionalisierten Liganden (Hydroxyphosphine)^[22], die nun vorteilhaft z.B. für die Synthese von Liganden mit Carbonatgruppen genutzt werden können.

Auch bei der von Kragl geplanten *in-vitro*-Synthese von Polymeren mit Hilfe von isolierten Enzymen handelt es sich um einen neuen Reaktionstyp in neuartigen Reaktionsmedien. Die zu verwendenden Enzyme lassen sich mit Hilfe moderner evolutiver Methoden maßschneidern^[23]. Dadurch haben die Enzyme bestimmte synthetische Eigenschaften, die im Hinblick auf eine Produktion optimiert werden könnten. Die Reaktionsbedingungen der enzymatischen Synthese sind sehr schonend (niedriger Druck und Temperatur) und laufen oft in Wasser ohne Zusatz von giftigen Substanzen ab, so dass es sich um nachhaltige Prozesse handelt. Dieser Charakter kann auch erhalten werden, wenn die in einigen Fällen notwendigen Lösungsmittel zur Produktextraktion oder zur Löslichkeitsvermittlung entsprechend ausgewählt werden. Es ist bekannt, dass die Reaktionsbedingungen und die Art der Reaktionsführung neben der Produktivität auch in starkem Maße die Polymereigenschaften, vor allem das erzielbare Molekulargewicht beeinflussen. Hier sollen nun vor allem Lösungsmittel eingesetzt werden, die großtechnisch genutzt werden und die im Sinne einer nachhaltigen Chemie akzeptiert sind bzw. in anderen

^[15] a) A. Behr, *Chem. Ing.-Tech.-Tech.* **1998**, 70, 685. A. Behr, N. Toslu, *Chem. Eng. Technol.* **2000**, 23, 122; b) A. Behr, C. Fängewisch, *Chem. Eng. Technol.* **2002**, 25, 143.

^[16] A. Börner, J. Holz, Olefin Hydrogenation, in *Transition Metals for Fine Chemicals and Organic Synthesis*, Hrsg. M. Beller, C. Bolm, VCH-Wiley, Vol. 2., 2. Auflage, Weinheim **2003**.

^[17] a) D. Selent, D. Hess, K.-D. Wiese, D. Röttger, C. Kunze, A. Börner, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 1739; b) D. Selent, D. Röttger, K.-D. Wiese, A. Börner, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 1694.

^[18] Ein chiraler Ligandentyp wurde bereits kommerzialisiert. Die Anwendung von zwei weiteren in industriellen Prozessen wird derzeit vorbereitet.

^[19] Review: M. Ohff, J. Holz, M. Quirnbach, A. Börner, *Synthesis* **1998**, 1391.

^[20] D. Selent, W. Baumann, R. Kempe, A. Spannenberg, D. Röttger, K.-D. Wiese, A. Börner, *Organometallics* **2003**, 22, 4265.

^[21] A. Börner, Catalysts for an Aqueous Catalysis, in *Aqueous-Phase Organometallic Catalysis*, Hrsg. B. Cornils, W. A. Herrmann, Wiley-VCH, 2. Auflage, **2003**.

^[22] Review: J. Holz, M. Quirnbach, A. Börner, *Synthesis* **1997**, 983.

^[23] U. T. Bornscheuer, M. Pohl, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2001**, 5, 137.

Teilprojekten näher untersucht werden. Dies sind z.B. NMP, cyclische Kohlensäureester, ionische Flüssigkeiten^[24], überkritische Fluide^[25] oder Mikroemulsionen.

Eigene Vorarbeiten des Antragsstellers beschäftigen sich mit dem Einsatz von Enzymen in Gegenwart ionischer Flüssigkeiten^[26,27,28,29,30] oder organischer Lösungsmittel^[31], wodurch bessere Produktivitäten und höhere Umsätze erzielt werden können. Laccasen werden für C-N-Heterokupplungen benutzt^[32]. Moderne Ultra- und Nanofiltrationsmembranen werden für die Katalysatorrückhaltung^[33,34,35] und die Aufarbeitung von komplexen Reaktionsmischungen^[36] eingesetzt, wobei die Filtration sowohl in überwiegend wässrigen Medien als auch in reinen organischen Lösungsmitteln erfolgt.

Auch die Einbeziehung der Thermodynamik ist bei der Bearbeitung dieser Fragen vorgesehen. So plant Verevkin Untersuchungen zu physikochemischen Eigenschaften von Propylencarbonat enthaltenden Mischungen. Leider gibt es bisher in der Literatur keine quantitativen Daten zur Charakterisierung derartiger Lösungsmittel. Aus diesem Grunde sind im Rahmen des Graduiertenkollegs die Bestimmung von Gaslöslichkeiten, Aktivitätskoeffizienten (inklusive deren Temperaturabhängigkeit) und Verdampfungsenthalpien vorgesehen.

In eigenen Vorarbeiten beschäftigt sich der Antragsteller vertieft mit experimentellen Untersuchungen von chemischen Gleichgewichten in katalysierten Reaktionen. Diese thermodynamische Untersuchungen sind beispielsweise die Grundlage für die Produktion von neuen alternativen Antiklopfmitteln^[37]. Dabei sind die vorliegenden Erfahrungen eine wertvolle Grundlage für die geplanten systematischen Untersuchungen von Reaktionsmischungen, die als wesentlichen Bestandteil, quasi in Form des Lösungsmittels, Propylencarbonat enthalten. Ein weiterer Schwerpunkt der Forschungsaktivitäten liegt auf dem Gebiet der systematischen Untersuchung von thermodynamischen Eigenschaften der sogenannten, zukunftssträchtigen "green solvents" auf der Basis ionischer Flüssigkeiten^[38]. Auch diese Ergebnisse sind

-
- [24] Review: P. Wasserscheid, T. Welton, (eds.), *Ionic Liquids in Synthesis*, Wiley-VCH Weinheim, **2002**.
- [25] T. Hartmann, E. Schwabe, T. Scheper, D. Combes: Enzymatic reactions in supercritical carbon dioxide in Stereoselective Biocatalysis; Patel, R. N. (Ed), Marcel Dekker, New York, pp 799-838, **2000**.
- [26] Review: U. Kragl, M. Eckstein, N. Kaftzik, *Curr. Opin. Biotechnol.* **2002**, *13*, 565.
- [27] S. H. Schöfer, N. Kaftzik, P. Wasserscheid, U. Kragl, *Chem. Commun.* **2001**, 425.
- [28] N. Kaftzik, P. Wasserscheid, U. Kragl, *Org. Process Res. Develop.* **2002**, *6*, 553.
- [29] M. Eckstein, P. Wasserscheid, U. Kragl, *Biotechnology Lett.* **2002**, *24*, 763.
- [30] M. Eckstein, M. Villela Filho, A. Liese, U. Kragl, *Chem. Comm.* **2004**, 1084.
- [31] M. Eckstein, T. Daußmann, U. Kragl, *Biocatal. Biotrans.* **2004**, *22*, 89.
- [32] R. Pilz, E. Hammer, F. Schauer, U. Kragl, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2003**, *60*, 708.
- [33] Review: a) U. Kragl, T. Dwars, *Trends Biotechnol.* **2001**, *19*, 442; b) U. Kragl, C. Dreisbach, "Membrane Reactors in Homogeneous Catalysis", in: Cornils, B., Herrmann W. A. (eds.), *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*, 2nd Edition, Wiley-VCH Weinheim, pp. 941-952 (**2002**).
- [34] H. Fuhrmann, T. Dwars, D. Michalik, G. Holzhüter, C. Grüttner, U. Kragl, G. Oehme, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 202.
- [35] N. Brinkmann, D. Giebel, G. Lohmer, M. T. Reetz, U. Kragl, *J. Catal.* **1999**, *183*, 163.
- [36] J. Kröckel, U. Kragl, *Chem. Eng. Tech.* **2003**, *26*, 1166.
- [37] a) S. P. Verevkin, A. Heintz, *J. Chem. Eng. Data* **2001**, *46*, 41; b) A. Heintz, S. P. Verevkin, *Fluid Phase Equilibria* **2001**, *179* (1-2), 85; c) S. P. Verevkin, A. Heintz, *J. Chem. Eng. Data* **2001**, *46*, 984. d) S. P. Verevkin, A. Heintz, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **2002**, 728.
- [38] a) A. Heintz, D. V. Kulikov, S. P. Verevkin, *J. Chem. Eng. Data* **2001**, *46*, 1526; b) A. Heintz, D. V. Kulikov, S. P. Verevkin, *J. Chem. Thermodynamics* **2002**, *34*, 1341; c) A. Heintz, D. V. Kulikov S. P. Verevkin *J. Chem. Eng. Data* **2002**, *47*, 894.

hilfreich bei den experimentellen Untersuchungen von Dampf-Flüssigkeits-Gleichgewichten sowie der Modellierung von Excessgrößen binärer Systeme die Propylencarbonat enthalten.

B1. Organische Carbonate als ökologisch und ökonomisch attraktive Lösungsmittel für die asymmetrische, homogene Katalyse

Prof. Börner, Institut für Chemie, Organische Chemie
(und Leibniz-Institut für Katalyse)

Organische Carbonate stellen Flüssigkeiten mit höchst interessanten Löslichkeitseigenschaften dar. Aufgrund ihres polaren Charakters mischen sie sich nicht mit unpolaren Verbindungen, beispielsweise Kohlenwasserstoffen. Weiterhin zeichnen sie sich durch einen relativ hohen Siedepunkt aus. Diese Eigenschaften machen sie für Reaktionen in Mehrphasensystemen attraktiv. Solche Systeme könnten z. B. aus dem Carbonat und dem unpolaren Substrat oder Produkt bestehen. Am Ende der Reaktion werden die Reaktionsprodukte destillativ vom hochsiedendem Carbonat abgetrennt. Hinzu kommt, dass die Herstellung von organischen Carbonaten aus den entsprechenden Olefinen (z. B. Propylen) durch Oxidation und nachfolgender Reaktion mit Kohlendioxid äußerst billig ist und gleichzeitig einen Beitrag zur Reduktion von CO₂ in der Atmosphäre leistet. Erste Untersuchungen belegten weiterhin, dass die Carbonatgruppe sogar vorteilhaft zur Stabilisierung von „nackten“ Übergangsmetallen, wie Rhodium, beitragen kann.

Interessanterweise wurden organische Carbonate bisher kaum als Lösungsmittel in homogen katalysierten Reaktionen eingesetzt. Hierbei eröffnen sich vielfältige Anwendungsmöglichkeiten. Eine hoch interessante Variante wäre z.B. die asymmetrische Hydrierung von unfunktionalisierten Olefinen im Zweiphasensystem Carbonat/Alkan. Derartige asymmetrische Hydrierungen, die bisher in konventionellen Lösungsmitteln durchgeführt wurden, gelingen bisher nur in Ausnahmefällen mit hohen Ausbeuten und Enantioselektivitäten. Interessant wäre es, in diesem Zusammenhang Katalysatoren einzusetzen, die Liganden mit Carbonatgruppen enthalten. Diese Verbindungen müßten zunächst synthetisiert werden. Entsprechende katalytische Eigenschaften solcher Systeme sind bis jetzt noch nicht vorauszusehen. Ein Beitrag zur Löslichkeit von Gasen (H₂) und flüssigen Verbindungen aus thermodynamischer Sicht wäre in diesem Zusammenhang von Vorteil.

B2. Physiko-chemische Eigenschaften von Mischungen, die Propylencarbonat enthalten

PD Verevkin, Institut für Chemie, Physikalische Chemie

Für die praktische Anwendung von Propylencarbonat als Lösungsmittel ist die Kenntnis folgender physikochemischer Angaben nötig: Mischbarkeit und Mischungsenthalpien mit verschiedenen Reaktanden, Aktivitätskoeffizienten bei unendlicher Verdünnung des gelösten Stoffes sowie die Dampfdrücke der reinen Verbindungen und ihrer Mischungen mit Propylencarbonat. Die Aktivitätskoeffizienten bei unendlicher Verdünnung enthalten Informationen über die intermolekulare Energie und sind besonders wichtig bei der Auswahl von Lösungsmitteln für die Extraktion bzw. extraktiven Destillation. Darüber hinaus sind sie notwendig für die Auswahl thermischer Separationsprozesse, um letzte Spuren von Verunreinigungen zu entfernen. Auch sind so Trennfaktoren zugänglich, mit

deren Hilfe eine Überdimensionierung von Destillationsanlagen vermieden werden kann.

Die Temperaturabhängigkeit der Aktivitätskoeffizienten liefert darüber hinaus direkt Werte der partiell molaren Exzessenthalpie bei unendlicher Verdünnung, die wiederum die Grundlage für die Berechnung der Wärmebilanz entsprechender Reaktoren sind.

Verdampfungsenthalpien sind unentbehrlich für die Einschätzung der Belastung der Umwelt durch verschiedene Schadstoffe und der Vorhersage von Verteilungseigenschaften der Schadstoffe im Wasser und im Boden. Mit Verdampfungsenthalpien kann man auch die Temperaturabhängigkeit von Löslichkeitsparametern berechnen, häufig im Zusammenhang mit der Vorhersage des Löslichkeitsverhaltens selbst.

In diesem Zusammenhang sollen sowohl die Verdampfungsenthalpien als auch die Dampfdrücke verschiedenster Carbonat-Derivate experimentell bestimmt werden, auch um entsprechende Werte analoger bisher nicht untersuchter Verbindungen vorherzusagen bzw. abzuschätzen zu können.

Im Interesse eines ernsthaften Klimaschutzes ist die Reduktion von Abgasemissionen mit Hilfe neuer sauerstoffhaltiger Additive zu Kraftstoffen z.B. Methyl-tertbutylether oder Methyl-tert-amylether, die selber aus iso-Olefinen und Alkoholen herstellbar sind, dringend notwendig. Verschiedene Ether, die entweder alleine oder im Gemisch mit anderen Ethern oder Alkoholen die Oktanzahl erhöhen, sind als Kraftstoffzusätze vorgeschlagen worden. Aus diesem Grunde gibt es ein beträchtliches Interesse an der Nutzung aller Ressourcen für die Herstellung solcher sauerstoffhaltiger Additive.

Einerseits ist die Herstellung von Leichtbenzin, entweder durch thermische oder katalytische Krackverfahren oder durch industrielle Polymerisation von Olefinen, mit großen Mengen an Nebenprodukten in Form von C₄-C₁₂-Oligomeren verbunden. Dabei handelt es sich meist um Di- und Trimere des Ethylen, Propens sowie iso-Butens, wobei die Anwendung derartiger Mischungen ohne zusätzliche Trennung von großem Interesse ist. Auf der anderen Seite sind auch diverse Alkoholmischungen als Nebenprodukte der chemischen Industrie verfügbar. So scheint die Produktion von Mischungen tertiärer Ether aus beiden genannten Quellen sinnvoll. In diesem Zusammenhang haben unsere vorläufigen Untersuchungen die fundierten Effekte unterschiedlicher Lösungsmittel (polar und apolar) auf die Bildung verzweigter Ether gezeigt. Die Untersuchung der vorher erwähnten Reaktionen im Propylencarbonat sollte für die Optimierung der Ergebnisse interessant sein.

B3. Enzymatische Polymersynthese in neuartigen Reaktionsmedien

Prof. Kragl, Institut für Chemie, Technische Chemie
(und Leibniz-Institut für Katalyse)

Die enzymkatalysierte Synthese wird in letzter Zeit häufiger als wichtige Alternative zur Chemokatalyse für die Synthese von maßgeschneiderten Polymeren mit bestimmten Eigenschaften diskutiert^[39]. Hierbei geht es vorrangig um die *in-vitro*-Synthese von Polymeren mit Hilfe von isolierten Enzymen, ohne die biosynthetischen oder metabolischen Syntheseweg genau nachzuahmen. Dies bietet den Vorteil, dass mit Hilfe moderner evolutiver Methoden maßgeschneiderte Enzyme mit bestimmten synthetischen Eigenschaften gewonnen und in Hinblick auf die Produktion optimiert

^[39] (a) S. Kobayashi, H. Uyama, *Cur. Org. Chem.* **2002**, 6, 209;

(b) S. Kobayashi, H. Uyama in A. Steinbüchel (ed.), *Biopolymers* **2002**, Wiley-VCH Weinheim, 373.

werden können. Die enzymatische Polymersynthese bietet darüber hinaus den Vorteil, dass nachwachsende Rohstoffe als Ausgangsmaterialien verwendet werden können^[40]. Als Produkte sollen im Rahmen dieses Projektes Polyester und Polymere mit aromatischen Bausteinen hergestellt werden. Als Enzyme sollen vor allem Laccasen und Ligninasen eingesetzt werden, aber auch Esterasen und Lipasen oder Epoxidhydrolasen. Als neuartiger Ansatz soll versucht werden, durch gleichzeitige Anwendung unterschiedlicher Enzyme eine Copolymerisation zu erreichen. Von besonderem Interesse sind hier vor allem Enzyme aus thermophilen Mikroorganismen, die eine höhere Reaktionstemperatur erlauben. Als Folge sind höhere Edukt- und Produktlöslichkeiten möglich. Durch Absenkung der Temperatur sollte es möglich sein, die gebildeten Oligo- oder Polymere zumindest teilweise auszufällen. Entsprechende Enzyme stehen aus Kooperationen mit anderen Arbeitsgruppen oder Firmen zur Verfügung.

Neben den Wechselwirkungen mit anderen Teilprojekten, in denen unterschiedlichste Lösungsmittelsysteme (Polymerisationen im Substrat, Polymerisationen in organischen Lösungsmitteln^[41] oder Polymerisationen in ionischen Flüssigkeiten^[42]) eingesetzt werden, können von dort Know-how im Umgang mit den Polymerisationssystemen als auch synthetische Bausteine für die Polymersynthese erhalten werden.

Neben der Ermittlung grundlegender kinetischer Daten zur Auslegung von Reaktoren und Dosierprofilen sollen u.a. genetische Algorithmen zur Optimierung der Reaktionsbedingungen eingesetzt werden.

In Hinblick auf eine vereinfachte Produktisolierung sind solche Lösungsmittelsysteme vorteilhaft, die ein temperaturabhängiges Phasenverhalten zeigen. Weiterhin sollen Ultra- und Nanofiltration für die Produktabtrennung und -reinigung eingesetzt werden.

^[40] M. Ayyagari, J. A. Akkara, D. L. Kaplan in *Enzymes in Polymer Synthesis* **1996**, American Chemical Society, New Orleans, 6, 112.

^[41] A. Kumar, R. A. Gross, *Biomacromolecules* **2000**, 1, 133.

^[42] H. Uyama, T. Takamoto, S. Kobayashi, *Polymer Journal* **2002**, 42, 2, 94.

C. Neue Methoden in Analytik und Automation

Ein nicht zu unterschätzendes Problem liegt auch in der Weiterentwicklung analytischer Methoden und der systematischen Weiterentwicklung der Laborautomation. Hier sind wir in der besonders günstigen Situation, dass es mit der Ingenieurwissenschaftlichen Fakultät der Universität eine langjährige, sehr gute Zusammenarbeit mit dem Institut für Automatisierungstechnik gibt (Stoll/Thurrow).

In der chemischen und pharmazeutischen Industrie sind schnelle, nachweisempfindliche analytische Verfahren, die einen hohen Probendurchsatz ermöglichen, von besonderer Bedeutung. Der Stand der Forschung auf dem Gebiet der enantioselektiven Analytik mittels massenspektrometrischer Verfahren wird in Deutschland derzeit vor allem durch die Arbeiten von Reetz^[43] und Finn *et al.*^[44] bestimmt. Reetz *et al.* beschreiben den Einsatz einer auf Elektrospray-Ionisierungs-Massenspektrometrie basierenden Methode, die die Bestimmung der Enantioselektivität von ca. 1.000 katalytisch oder stöchiometrisch verlaufenden asymmetrischen Reaktionen pro Tag ermöglicht. Das zugrundeliegende Prinzip basiert auf der Verwendung von isotoopenmarkierten Substraten in Form von pseudo-Enantiomeren oder pseudo-prochiralen Verbindungen^[45]. Die bislang untersuchten Substanzklassen umfassen Phenylethylacetat, Phenylpropionsäure, Acetoxy-2-cyclopenten-1-ol sowie sekundäre Alkohole, Dialkohole, Carbonsäuren und Amine.

Soll auf präsensorische Selektivierung, wie sie die Chromatographie ermöglicht, verzichtet werden, so muss die erforderliche Selektivität durch das Detektionsprinzip selbst erreicht werden. Dazu bietet sich im Bereich der Massenspektrometrie die FTICR/MS an, die anhand genauer Massenbestimmungen die Identifikation von Einzelverbindungen in komplexen Stoffgemischen ermöglicht. Die erreichbaren Auflösungen liegen dabei in Abhängigkeit vom untersuchten Massenbereich zwischen 100.000 und 1.000.000. Zum Themenkreis des High Throughput Screenings gibt es nur einige wenige neuere Arbeiten, die bereits auf der FTICR-MS-Technologie basieren^[46]. Hier bietet sich für die Arbeiten eine besondere Chance.

Die eigenen Vorarbeiten lassen sich dadurch charakterisieren, dass beim Antragsteller umfangreiche Erfahrungen auf dem Gebiet der chiralen Analytik mit unterschiedlichen chromatographischen (GC, LC, CE) und Detektionsverfahren (UV, FID, MS) existieren^[47]. Im Mittelpunkt der Arbeiten steht dabei gezielte

^[43] M. T. Reetz, M. H. Becker, H.-W. Klein, D. Stöckigt, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1872.

^[44] J. Guo, J. Wu, G. Siuzdak, M. G. Finn, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1868.

^[45] a) J. B. Fenn, C. K. Mann, S. F. Meng, S. F. Wong, C. M. Whitehouse, *Science* () **246**, 64-67; b) A. Horeau, A. Nouaille, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2707-2710; c) M. Sawada, H. Yamaoka, Y. Takai, Y. Kawai, H. Yamada, T. Azuma, F. Fujioka, T. Tanaka, *Chem. Commun.* **1998**, 1569-1570.

^[46] a) R. Griffey, D. Ecker, H. Sasmor, S. Manalili, S. Hofstadler, K. Lowery, S. Croke, *Massively Parallel High-Throughput Screening using Mass Spectrometry*, Proceedings ASMS **1999**, Dallas; b) C. W. Ross, S. K. Balani, H. G. Ramjit, *Does Exact Mass Provide Selectivity and Specificity to Characterize Products of Multicomponent invitro Studies?*, Proceedings ASMS **1999**, Dallas; c) C. Mark, S. Gaucher, N. Phillips, B. Gibson, J. Leary, *Structural Characterization of Metallated Lipooligosaccharides from Haemophilus influenzae Using ESI Ion trap and FT-ICR Mass Spectrometry*, Proceedings ASMS **1999**, Dallas.

^[47] a) K. Thurrow, *Gegenwärtige und zukünftige Tendenzen in der Automatisierung von Analysensystemen für das High-Throughput-Screening*, ANACON **2001**, Konstanz, pp. 45; b) K. Wende, C. Mügge, K. Thurrow, T. Schöpke, U. Lindequist, *Actaeaepoxide 3-O-β-D-Xylopyranoside, a New Cycloartane Glycoside from the Rhizomes of Actaea racemosa (Cimicifuga racemosa)*. *J. Nat. Prod.* **64** (**2001**), pp. 986-989; c) K. Thurrow, H. Baudisch, (**1999**), *MassLib-based Library Search Methods for automatic compound identification*, EuroLabAutomation99, London (Großbritannien), S.104; d) K. Thurrow, H. Baudisch, N. Stoll, (**1999**), *Combinatorial algorithm for automated interpretation of High Resolution Mass Spectra*, EuroLabAutomation99, London (Großbritannien), S.150 f.; e) K. Thurrow, C. Haney, M. Nold, A. Koch, (**1999**), *Bestimmung von Arsenverbindungen in Rüstungsaltslasten mittels HPLC/MS und CE/MS*, Vortrag,

Methodenentwicklungen für die enantioselektive Analyse unterschiedlichster Substanzklassen mittels GC/MS. Im Rahmen der bisherigen Bearbeitung eines Verbundprojektes mit der Industrie wurden zahlreiche Untersuchungen zur massenspektrometrischen Bestimmung von Enantiomeren ohne chromatographische Vortrennung durchgeführt, die eine schnelle Analytik ausgewählter Substanzklassen unter HTS-Bedingungen für die Substanzklassen Alkohole und Aminosäuren ermöglicht. Weiterhin bestehen weitreichende Erfahrungen auf dem Gebiet der „probenvorbereitungsfreien“ Analytik.

Die Antragsteller arbeiten seit ca. 20 Jahren auf dem Gebiet der Massenspektrometrie und verfügen über umfangreiche Erfahrungen in der hochauflösenden MS. Durch in den USA im Labor von A. Marshall von der Antragstellerin durchgeführte Voruntersuchungen sowie eigene Arbeiten mittels FTICR/Technologie konnte gezeigt werden, dass eine Analytik komplexer Gemische mit dieser Technik möglich ist.

Auf den Ergebnissen von Thurow aufbauend sind von Stoll neue Automatisierungsstrategien für innovative Reaktionssysteme für die homogene Katalyse geplant. In den letzten Jahren gibt es intensive Bemühungen, effektive Reaktionssysteme für die Prozessentwicklung im Feinchemie- und Pharmabereich zu erforschen.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt zeichnen sich in der Reaktionstechnik drei Systemrichtungen ab, die auch bereits in technische Lösungen umgesetzt wurden.

Zum einen sind dies die Reaktionssysteme, welche nur ein Reaktionsgefäß beinhalten. Dafür ermöglichen sie die Änderung aller Reaktionsparameter wie Eduktkonzentration, Druck, Temperatur, Mischungsintensität bzw. Rührgeschwindigkeit. Weiterhin gestatten sie Probennahme während der Reaktion. Zu dieser Gruppe gehören Systeme wie das auto-MATE von Hel oder die Reaktoren von Parr.

Die zweite Gruppe steht für die Parallelisierung der Reaktionstechnik. Ziel ist es, möglichst viele Reaktionen gleichzeitig durchzuführen. Diese Gruppe beinhaltet die niedrig parallelisierten Systeme (bis zu 24 gleichzeitige Reaktionen), bei denen bei individueller Einstellung der anderen Reaktionsparameter entweder der Reaktionsdruck (z. B. Metz Syn¹⁰ von Radleys) oder die Temperatur in allen Reaktoren identisch ist (Endeavor von Argonaut, High Pressure Chem-SCAN von Hel).

Des Weiteren sind in dieser Gruppe die hochparallelisierten Systeme mit bis zu 96 gleichzeitig ablaufenden Reaktionen vertreten. Ihr Nachteil besteht in der Eingrenzung der individuell regulierbaren Parameter. Systeme dieser Gruppe sind das SOPHAS M von Zinnser Analytic und das VANTAGE von Advanced ChemTech.

Die dritte Gruppe umfasst die Mikroreaktionstechnik, die von großem wissenschaftlichen und applikativen Interesse sind. Diese Reaktionssysteme ermöglichen die Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit durch die Vergrößerung der aktiven Reaktionsfläche. Weiterhin gestatten sie sehr schnelle Temperaturänderungen und sehr gute Vermischungen der Edukte. Ihr Einsatzbereich erstreckt sich zurzeit auf die Untersuchung verfahrenstechnischer Problemstellungen (höhere zeitliche Auflösung der Reaktionsabläufe) sowie in die

International Symposium on Instrumentalized Analytical Chemistry and Computer Technology, Düsseldorf; f) K. Thurow, A. Koch, N. Stoll, (1999), *General Approaches for the Analysis of Arsenicals*, Proceedings NATO Workshop: "Environmental Aspects of Converting Former CW Facilities to Peaceful Purposes", Spiez (Schweiz), S. XXXVI; g) H. Baudisch, N. Stoll, A. Schubert, K. Thurow, (1998), *Mass Spectrometric Screening of Soil Samples from Hazardous Waste Sites*, Proceedings I. International Symposium on Environmental Technologies (ISET), Rostock, 33; h) K. Thurow, (1999), *Ein Methodenspektrum zur selektiven messtechnischen Bestimmung stofflicher Spezies durch spektroskopische Messsysteme am Beispiel ausgewählter Arsenverbindungen*, Habilitationsschrift, Universität Rostock.

Optimierung großtechnischer Anlagen durch die Integration ihrer Vorteile, z.B. beim Mischen (Geräte der Firmen Ehrfeld Mikrotechnik AG, IMM-Mainz GmbH u.a.^[48]). Konzeptionell nicht gelöst ist bislang trotz der Vielzahl der angebotenen Reaktoren und Mikroreaktionssysteme die Integration in vollautomatisierte roboterunterstützte Laboranlagen. Damit wird die vollautomatisierte Reaktionsdurchführung von der Eduktaufgabe bis zur Produktentnahme und Analyse noch nicht unterstützt. Die seit 1998 durchgeführten Vorarbeiten beziehen sich auf die Entwicklung von miniaturisierten Reaktionssystemen für die Katalyse und auf die Entwicklung von mikrofluidischen Probenahme und Dosiersystemen. Bezüglich der Reaktionssysteme gibt es beim Antragsteller Erfahrungen in der Entwicklung von Hochtemperatur-/Hochdruck-Autoklaven im 2ml-Maßstab. Diese Systementwicklung wurde parallelisiert / kaskadiert ausgeführt, so dass bis zu 24 Mikroreaktoren für Hydrierungen und Carbonylierungsreaktionen parallel bis 200 Grad Celsius / 200 bar betrieben werden können^[49]. Arbeiten an einem 96er 300µl-Reaktionssystem wurden begonnen^[50]. Probenahmesysteme wurden für Prozess-GC / LC in on-line- und at-line-Varianten konzeptionell entwickelt und als Prototypen realisiert. Darüber hinaus wurde eine Automatisierungsstrategie für das präzise Einschleusen von µLiter-Volumina in katalytische Reaktoren untersucht^[51]. Für alle Entwicklungen wurde eine eigene Hardware-Software-Umgebung geschaffen, die einen flexiblen Zugriff auf alle Systemkomponenten und unabhängige Weiterentwicklungen ermöglicht^[52].

C1. Massenspektrometrische High-Throughput-Analytik - Analysemethoden für die Anwendung in der Katalyse

Prof. Thurow, Institut für Automatisierungstechnik

Große Anzahlen von Reaktionen und Reaktionsprodukten sind mit dem heute verfügbaren Methodeninventar in der Analytik nicht mehr sinnvoll zu bearbeiten. Die möglichen heute angewandten Strategien verzichten in der kombinatorischen Chemie und in der kombinatorischen Katalyse oftmals auf Durchsatz oder Selektivität.

Alternativen bestehen einerseits in einer Parallelisierung von Analysatoren, andererseits in der Entwicklung neuer, hochselektiver Verfahren auf Basis der hochauflösenden Massenspektrometrie, die ohne chromatographische Vortrennung auskommen. Diese Verfahren erfordern einerseits präsensorisch ein hohes Maß an Selektivität, das durch roboterunterstützte Derivatisierungen für chirale und achirale Spezies erreicht werden soll. Intrasensorisch soll neben niederauflösenden Triple-

[48] a) W. Ehrfeld, V. Hessel, H. Löwe, *Microreactors*, WILEY-VCH Verlag, Weinheim, **2000**; b) P. Claus, D. Hönicke, T. Zech, *Catalysis Today*, **67** (**2001**); c) M. Lucas, P. Claus, *Chemie Ingenieur Technik*, **73**, (**2001**), 3.

[49] N. Stoll, M. Krohn, R. Lemke, U. Dingerdissen, B. Bosch, T. Riermeier, G. Geiss, *Autoklaven-Array*, Patentschrift *DE 100 49 78*, (**2000**).

[50] a) A. Allwardt, N. Stoll, New developments in microreactor technology for life science application. Proceedings, *ACHEMA*, **2003**, Frankfurt pp. 32-33; b) A. Allwardt, K. Thurow, C. Wendler, N. Stoll, Multi Parallel Reactor HPMR 50-96 - A New Step in Robot Integrated Reaction Systems, *Journal of Automated Methods & Management in Chemistry*, **26** (**2004**) (accepted).

[51] N. Stoll, K. Thurow, U. Dingerdissen, *New Developments in Parallel High Pressure Synthesis*, Proceedings LabAutomation Conference 2003, Palm Spings (CA, USA), (**2003**), pp. 299.

[52] K. Thurow, H. Dahl, N. Stoll, *Flexible Data Management and Laboratory Control - Process Control System for HTS application in heterogeneous laboratory environments*, Proceedings LabAutomation 2002, Palm Springs (USA) (**2002**), pp. 280.

Quadrupolanalysatoren Selektivität auch durch den Einsatz von höchstauflösenden Messsystemen (FTICR-MS) erreicht werden. Dies gelingt allerdings nur im Zusammenwirken mit postsensorischer Algorithmierung bei der Auswertung der Gemischanalysen, die durch die Entwicklung schneller kombinatorischer Algorithmen, die einerseits Fragmentierungspattern, andererseits Isotopenverteilungssimulationen nutzen sollen, um rechnerische Deconvolutionsstrategien zu entwickeln.

C2. Innovative Reaktionstechnik für die Katalyse

Prof. Stoll, Institut für Automatisierungstechnik

Im Bereich von Reaktionssystementwicklung hat es in den letzten Jahren eine bedeutende Entwicklung gegeben. Dabei stand die Durchsatzhöhung durch vollautomatisierte sequentiell arbeitende Automatisierungslösungen sowie teilautomatisierte parallelisierte katalytische Reaktionen im Zentrum des Interesses. Im Rahmen des Graduiertenkollegs sollen neue Automatisierungsstrategien für innovative Reaktionssysteme für die homogene Katalyse entwickelt werden. Dabei ist neben der Erhöhung des Parallelisierungsgrades die Verkleinerung der Reaktionsvolumina bei weitreichender Beeinflussbarkeit von Durchmischung, Druck, Temperatur und Gaszufuhr (CO, H₂) unter gleichzeitiger Kontrolle der Variabilität und physikalisch bedingter systematischer Fehler, die im Rahmen des Kollegs untersucht werden sollen, von besonderem Interesse.

Um diese Systeme sinnvoll anwenden zu können, sind sie in neuartige flexible Automatisierungssysteme einzubinden, die auch Liquid-/Solid-Dosierungsprozesse bis in den Nanoliter-Bereich hinein beinhalten sollen. Die Reaktionsprodukte sind durch das Automatisierungssystem hochdurchsatzfähigen, hochselektiven und ggf. hochauflösenden Analytiksystemen zuzuführen, wobei hier die Minimierung des Probenahmevolumens systematisch untersucht werden soll.