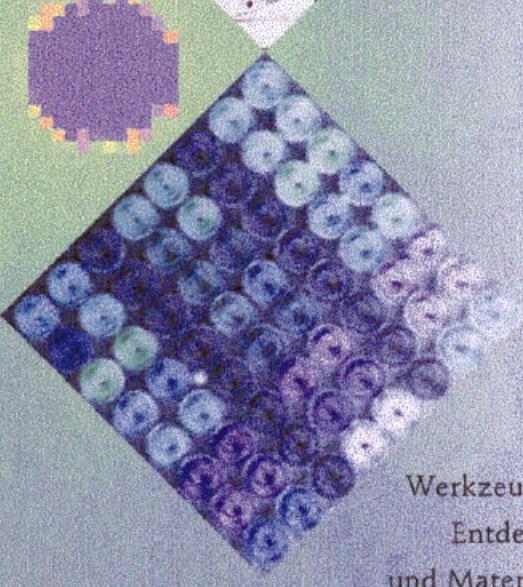
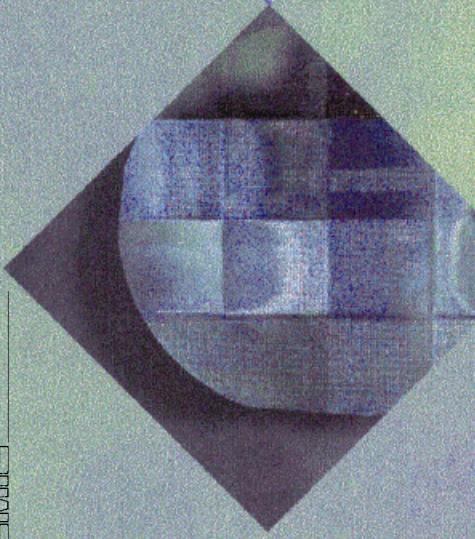
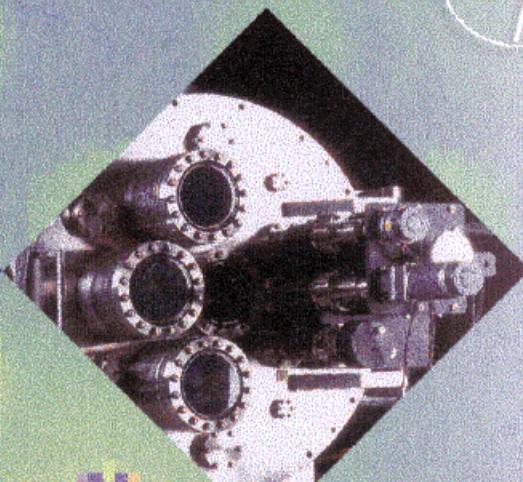
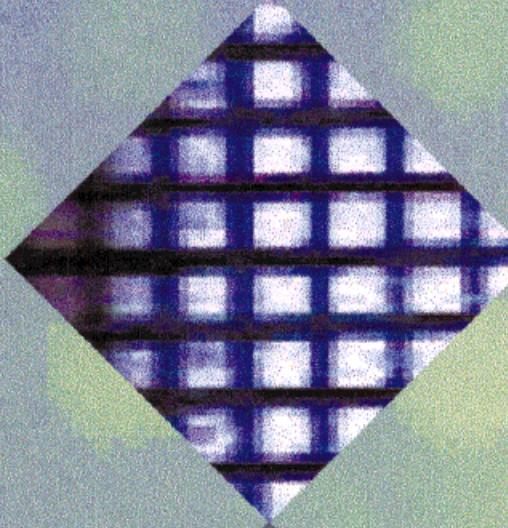
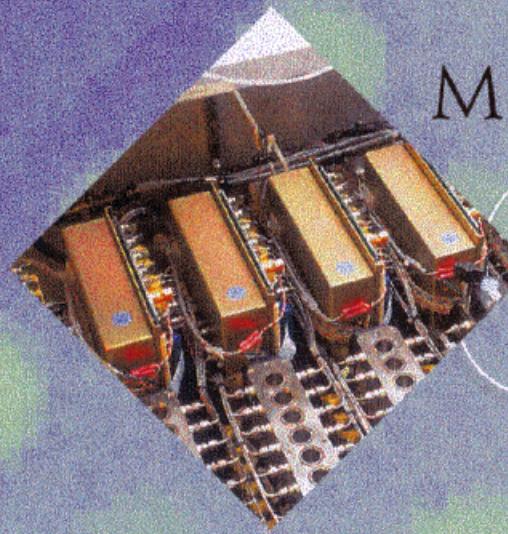


Kombinatorische Materialforschung

Veränderung chemischer Innovation

tag



Werkzeuge zur kombinatorischen
Entdeckung neuer Materialien
und Materialbibliotheken

Kombinatorische Materialforschung und Katalyse

Bernd Jandeleit,* Dieter J. Schaefer,* Timothy S. Powers, Howard W. Turner und W. Henry Weinberg

In der pharmazeutischen Industrie hat die kombinatorische Chemie die Entwicklung neuer Arzneimittel entscheidend verändert und verspricht, pro Zeiteinheit eine größere Zahl neuer Arzneimittel auf den Markt zu bringen als je zuvor. Ein ähnlicher Paradigmenwechsel vollzieht sich in der gesamten chemischen Industrie; so werden zur Zeit die kombinatorische Synthese und hochentwickelte Screening-Methoden zur Entdeckung wirksamer Katalysatoren und Materialien mit dem Ziel schnellerer Kommerzialisierung sowie geringerer Forschungs- und Entwicklungskosten eingesetzt. Der kombinatorische Prozeß versucht durch die Kombination von schneller paralleler oder kombinatorischer Synthese einer sehr großen Zahl von

Verbindungen mit nachfolgendem High-Throughput-Assay die zahlreichen Parameter, die die Eigenschaften eines Produkts bestimmen, auf effiziente Weise zu erforschen. Im Unterschied zur pharmazeutischen Industrie, in der Parameter wie Lösungsmittel, Temperatur und Zusatzstoffe konstant gehalten werden, um die Assayvarianz zu eliminieren, ist bei der Suche nach neuen Materialien die Veränderung der Screening- und Prozeßbedingungen wichtig, wenn nicht sogar unerlässlich. In Verbindung mit der kombinatorischen Synthese führt die kombinatorische Variation der Prozeß- und Reaktionsbedingungen zu einer Steigerung der Zahl der Experimente, wodurch sich die Chancen zur Identifizierung eines neuen Materials

drastisch erhöhen. Seit Beginn der Anwendung dieser Methoden für die Materialforschung sind in den letzten vier Jahren gewaltige Fortschritte erzielt worden. Dieser Aufsatz untersucht die während dieser Zeit geleisteten Beiträge, unterzieht die verwendeten Methoden einer kritischen Analyse und bietet einen Einblick in die zukünftigen Entwicklungen in der kombinatorischen Katalysator- und Materialforschung.

Stichwörter: Asymmetrische Synthesen • Heterogene Katalyse • Hochdurchsatz-Screening • Homogene Katalyse • Kombinatorische Chemie • Materialwissenschaften

1. Einleitung

Der zunehmende Wettbewerb in der chemischen Industrie erfordert die immer raschere Markteinführung neuer Produkte. Die Forschung und Entwicklung unterliegen gewaltigen Zwängen, da gleichzeitig innovativere Ideen, höhere Erfolgsraten, kürzere Vorlauf- und Entwicklungszeiten sowie geringere Forschungs- und Entwicklungskosten gefordert werden. Dies wurde zuerst in der pharmazeutischen Industrie erkannt, wo lange Entwicklungszeiten und hohe Forschungskosten das Beschreiten neuer Wege forcierten, um die Arzneimittelentwicklung drastisch zu beschleunigen. Diese

neuen Ansätze, die die kombinatorische Chemie und das High-Throughput-Screening umfassen, repräsentieren eine leistungsfähige Forschungsstrategie für Probleme, bei denen ein großer Parameterraum die Eigenschaften eines Produkts kontrolliert.^[1–15]

Der kombinatorische Prozeß umfaßt das Design und die Synthese großer Substanzbibliotheken, mit denen in effizienter Weise eine Vielzahl hinsichtlich Struktur oder Zusammensetzung unterschiedlicher Verbindungen, die wegen ihrer chemischen, physikalischen und strukturellen Eigenschaften von Interesse sind, untersucht werden können. Rasche, empfindliche Messungen einer oder mehrerer chemischer oder physikalischer Eigenschaften jeder Bibliothekenkomponente führen zur Identifizierung einer Familie von Leitverbindungen, die eine gewünschte Eigenschaft aufweisen. Diese Verbindungen werden dann durch kontinuierliche Veränderung der stöchiometrischen Verhältnisse oder der Strukturen eines eingeschränkten Satzes an Vorstufen in einer Fokusbibliothek optimiert (Abbildung 1). Materialien mit optimalen Zusammensetzungen werden dann in Mengen synthetisiert,

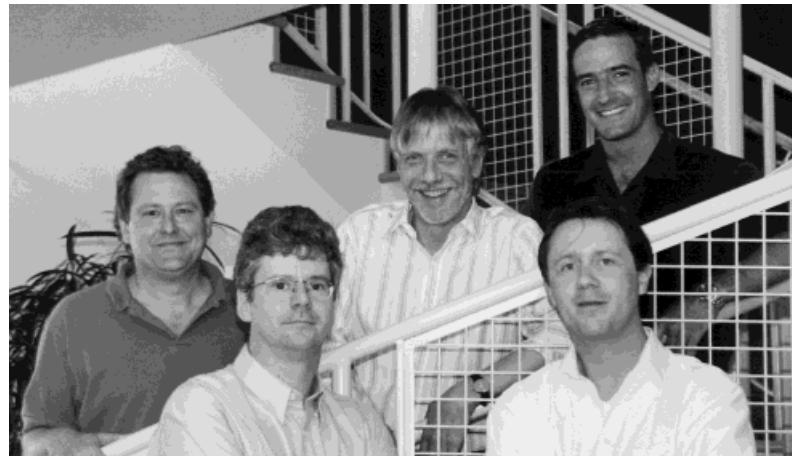
[*] Dr. B. Jandeleit, Dr. D. J. Schaefer, Dr. T. S. Powers, Dr. H. W. Turner, Prof. Dr. W. H. Weinberg
Symyx Technologies
3100 Central Expressway, Santa Clara, CA 95051 (USA)
Fax: (+1) 408-748-0175
E-mail: bjandeleit@symyx.com
dschaefer@symyx.com

die ihre detaillierte Charakterisierung ermöglichen. Die gemeinsam fortschreitende Entwicklung von Methoden der kombinatorischen chemischen Synthese, der raschen Analyse und des High-Throughput-Screenings stellt schließlich eine Herausforderung an die Informationsverarbeitung und die

Datenverwaltung dar und erfordert entsprechende Datenbank-Techniken.

Die Methoden der kombinatorischen Chemie werden in zunehmendem Maße im Bereich der Materialwissenschaften und der homogenen und heterogenen Katalyse angewandt

Bernd Jandeleit wurde 1965 in Stolberg geboren und studierte Chemie an der RWTH Aachen. Dort promovierte er 1995 bei D. Enders über Chiralitätstransfer in Fe-unterstützten allylischen und dienylischen Substitutionen. Von 1995 bis 1997 arbeitete er als Stipendiat der Studienstiftung des Deutschen Volkes und der BASF bei K. C. Nicolaou am Scripps Research Institute, La Jolla, Kalifornien, an der Totalsynthese von Farnesyltransf erase- und Squalensynthase-Inhibitoren und am Design nichtpeptidischer Integrin-Antagonisten. Seit 1998 ist er als Staff Scientist bei Symyx Technologies an der Entwicklung und dem High-Throughput-Screening neuer organometallischer Katalysatoren beschäftigt.



Hinten: H. W. Turner W. H. Weinberg T. S. Powers
Vorn: D. J. Schaefer B. Jandeleit

Dieter J. Schaefer wurde 1962 in Bonn geboren und studierte Chemie an der Universität Mainz. 1992 promovierte er am Max-Planck-Institut für Polymerforschung, Mainz, bei H. W. Spiess über die langsame molekulare Dynamik von Polymeren am Glasübergang und Relaxationsphänomene in Polymeren und neuartigen Polyelektrolyten. Als Visiting Research Scientist untersuchte er unter A. D. English in der DuPont Experimental Station in Wilmington, Delaware, die Dynamik und Morphologie von High-Tech-Fasern. 1994 trat er dem Arbeitskreis von B. F. Chmelka an der University of California, Santa Barbara, bei und untersuchte dort Dynamik und Diffusionsverhalten von Gastmolekülen in Zeolithkatalysatoren. Seit 1997 arbeitet er als Staff Scientist für Symyx Technologies an High-Throughput-Screening-Methoden.

Timothy S. Powers wurde 1965 in San Francisco geboren und erhielt 1987 seinen B.Sc.-Titel in Chemie von der University of California, Davis, und 1993 seinen Ph.D.-Titel in Organischer Chemie von der University of Chicago bei W. D. Wulff. In seiner Dissertation untersuchte er Reaktionen unter Verwendung von Fischer-Carbenkomplexen von Metallen der VI. Nebengruppe. 1993 trat er Sphinx Pharmaceuticals, einer Tochter von Eli Lilly & Company, bei und arbeitete dort im Combinatorial Drug Discovery Program in der Krebs- und Endokrinologieforschung. Seit 1997 ist er als Staff Scientist bei Symyx Technologies mit der Entwicklung neuartiger Organometallkatalysatoren beschäftigt.

Howard W. Turner erhielt seinen B.Sc.-Titel in Chemie von der University of California, Berkeley, und seinen Ph.D.-Titel in Anorganischer Chemie am Massachusetts Institute of Technology. Er wechselte von der Long-Range-Polymer-Forschungsabteilung bei Exxon zu Symyx Technologies und ist dort Direktor der Katalyseabteilung. Zu Turners wissenschaftlichen Beiträgen (über 40 US-Patente und Patentanmeldungen) gehören die Aufklärung des Mechanismus der Aktivierung von Metallocenkatalysatoren mit Aluminoxan und die Entwicklung von Aluminoxan-freien Single-site-Olefinpolymerisations-Katalysatoren. (Diese Katalysatortechnologie wurde kürzlich kommerzialisiert und ist nun Bestandteil des Exxon-EXXPOL-Katalysator-Lizenzpakets.)

W. Henry Weinberg erhielt 1971 seinen Ph.D.-Titel als Chemieingenieur von der University of California, Berkeley. Anschließend forschte er an der University of Cambridge und trat daraufhin der Fakultät des California Institute of Technology bei; 1989 wurde er Mitglied der Fakultät der University of California, Santa Barbara. Weinberg war als Gastprofessor an der Harvard University, an der LMU München und der University of Oxford tätig. Seit 1996 ist er Chief Technology Officer und Vizepräsident von Symyx Technologies. Er erhielt zahlreiche Preise und Ehrungen wie den Allan P. Colburn Award des American Institute of Chemical Engineers, den Alexander von Humboldt Foundation Senior US Scientist Award, den Colloid or Surface Chemistry Award sowie den Arthur W. Adamson Award der American Chemical Society. Weinberg ist Mitglied der National Academy of Engineering (USA) und Autor von mehr als 500 wissenschaftlichen Beiträgen.

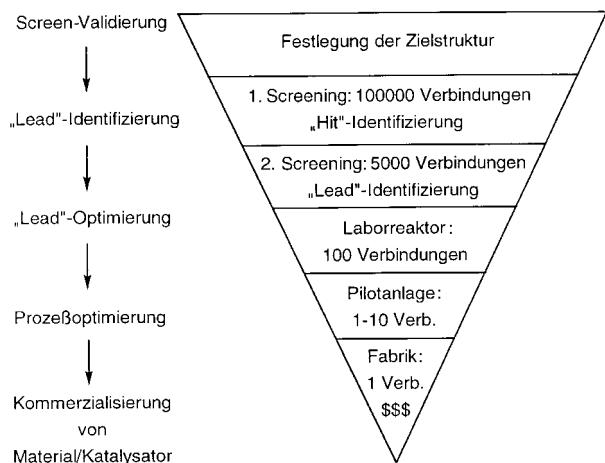


Abbildung 1. Prozeß zur Entdeckung und Optimierung von Katalysatoren und Materialien. Eine große Zahl verschiedenartiger Verbindungen wird schnell synthetisiert und auf gewünschte Eigenschaften hin untersucht, was den Prozeß zur Entdeckung und Optimierung von Katalysatoren und Materialien drastisch beschleunigt.

und werden zweifellos den zukünftigen Weg der Forschung beeinflussen und ändern. Es ist bereits jetzt offensichtlich, daß die Entwicklung und Optimierung von Katalysatoren durch die Kopplung von automatisierter Bibliothekensynthese mit High-Throughput-Screening-Methoden und hochentwickelten Informatiksystemen drastisch beschleunigt werden kann. Kombinatorische Methoden sollten gleichermaßen in der Lage sein, die Entwicklung und Optimierung neuer und/oder besserer Verbindungen mit neuen oder verbesserten Materialeigenschaften zu vereinfachen, indem sie die rasche Synthese, Verarbeitung und Auswertung umfangreicher Bibliotheken von anorganischen und organischen Materialien und Produkten gestatten und dabei die Geschwindigkeit drastisch erhöhen, mit der diese Produkte entwickelt, synthetisiert und analysiert werden können.

Kombinatorisch synthetisierte Bibliotheken potentieller Katalysatoren können aus organischen, organometallischen, anorganischen oder Festkörpermaterialien bestehen. In der heterogenen Katalyse, bei der aktive Zentren auf der Ober- und/oder Innenfläche eines anorganischen Festkörpermaterials vorliegen, kann die Bibliothekensynthese mit verschiedenen Lösungs- oder Bedampfungsverfahren ausgeführt werden. Dieselben Syntheseverfahren können verwendet werden, um Zusammensetzungen, bestehend aus drei, vier, fünf oder mehr Elementen, herzustellen und das Universum möglicher neuer Materialien mit interessanten physikalischen und chemischen Eigenschaften zu untersuchen. Die effiziente, kombinatorische Suche nach Trends in den Materialeigenschaften kann die Dauer der Erkundung des größtenteils unerforschten Gebietes möglicher chemischer Zusammensetzung-

gen deutlich verringern. Die von Schultz et al. 1995 durchgeführten Untersuchungen leiteten umfangreiche Bemühungen in diesem Bereich ein,^[16] wobei sich die Konzepte und deren experimentelle Realisierung schon auf Hanak und die frühen 70er Jahre zurückführen lassen.^[17] In der homogenen Katalyse, bei der das aktive Zentrum des Katalysators meistens ein durch organische Liganden stabilisiertes Metallion ist, kann die Bibliothekensynthese mit der kombinatorischen organischen Synthese und anschließender Metallkomplexierung ausgeführt werden. Dieser Ansatz ermöglicht einen raschen Fortschritt der kombinatorischen homogenen Katalyse, da die zahlreichen, innerhalb der pharmazeutischen Industrie für die Synthese von Liganden entwickelten kombinatorischen Methoden für die Fest- und Lösungssynthese übernommen und erweitert werden können.^[18–26] Darüber hinaus haben sich polymergebundene Reagentien als nützliche Hilfsmittel der kombinatorischen Chemie erwiesen.^[27–30]

Zur Herstellung und zum Testen von Verbindungen gibt es drei verschiedene Ansätze (Abbildung 2). In der traditionellen Forschung ermöglicht die serielle Vorgehensweise („one at a time“) eine gründliche Qualitätskontrolle der den Suchprozeß durchlaufenden Proben, um sicherzustellen, daß korrekte Daten erhalten wurden. Kombinatorische Methoden wie die „Split-pool“-Synthese sind viel schneller und ermöglichen die Herstellung einer relativ großen Zahl von Verbindungen, sind jedoch häufig durch fehlende Kontrolle über die Reinheit der den Assay durchlaufenden Verbindungen gekennzeichnet. Methoden, die zwischen diesen Extremsituationen einzuordnen sind, basieren auf Parallel- oder Arraysynthesen in einem räumlich adressierbaren Format, gewöhnlich mit einer Verbindung pro Position, in Kombination mit automatisierter Analyse. Mehrdimensionale Aufgabenstellungen bei der Entwicklung und Optimierung von Katalysatoren oder Materialien lassen sich auf diese Weise durch Kopplung von paralleler Synthese und automatisierter oder High-Throughput-Analyse effizient bearbeiten.

Eine im Juli 1999 via SciFinder durchgeführte Literatursuche nach dem Begriff „combinatorial“ ergab über 6000 Treffer seit 1973. Eine Analyse dieser Literatursuche zeigt deutlich das gewaltige Anwachsen der wissenschaftlichen Veröffentlichungen und Patentanmeldungen in der kombinatorischen Chemie. Während sich die meisten Arbeiten mit kombinatorischen Methoden in der Pharmazie, Biologie und Medizin befassen, hat es in jüngerer Zeit auch deutliche

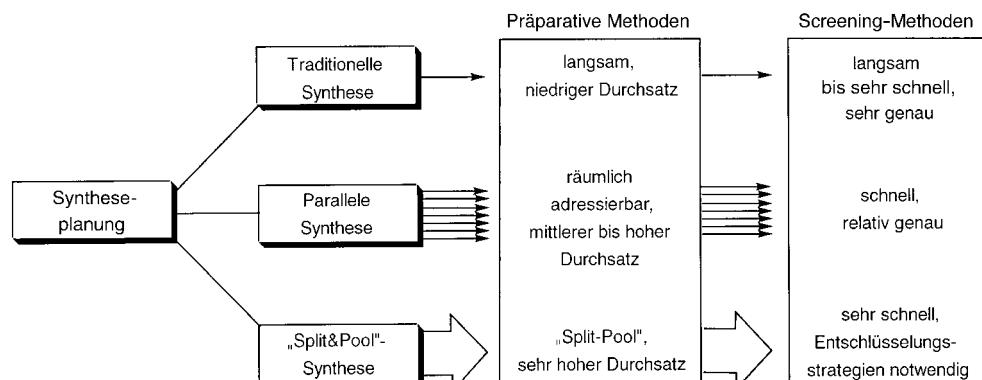


Abbildung 2. Traditionelle, parallele und kombinatorische Verfahren für Synthese und Screening.

Fortschritte in der Entwicklung kombinatorischer Ansätze zur Entdeckung und Optimierung homogener und heterogener Katalysatoren und neuer Materialien gegeben. Dies wird durch die in diesen Fachgebieten innerhalb der letzten Jahre zunehmende Zahl von Veröffentlichungen und Patentanmeldungen deutlich belegt. Mehrere Übersichtsartikel zur Anwendung der kombinatorischen Chemie auf die Entdeckung und Optimierung von Katalysatoren, ein Prozeß, der als „kombinatorische Katalyse“ bezeichnet wird, sind erschienen.^[31–44] Daneben sind Übersichtsartikel veröffentlicht worden, die sich mit dem wachsenden Gebiet der kombinatorischen Materialforschung befassen.^[36, 45–55]

Um die Ergebnisse dieses explosionsartig anwachsenden Wissensbereichs zu sammeln und zu organisieren, wurden drei neue Fachzeitschriften ins Leben gerufen, die sich ausschließlich mit Themen der kombinatorischen Chemie befassen: a) *Molecular Diversity* (Kluwer Academic Publisher, 1995), b) *Combinatorial Chemistry* (John Wiley & Sons, 1998) und c) *Journal of Combinatorial Chemistry* (American Chemical Society, 1999). Darüber hinaus gibt es im Internet direkten Zugriff auf interessante Informationen bezüglich der kombinatorischen Chemie, darunter ein ausführliches und aktuelles Verzeichnis von Fachbeiträgen und Übersichtsartikeln (<http://www.5z.com/divinfo/>).

Die Kommission der Europäischen Union unterstützt im Rahmen des Programms zur Ausbildung und beruflichen Mobilität von Wissenschaftlern ein Netzwerk mit dem Titel „Combinatorial Approaches to Molecular Catalysts“, um die Methoden der kombinatorischen Chemie zur Entdeckung neuer Katalysatoren zu nutzen (<http://www.ncl.ac.uk/~nrfwj/d.html>). Zur Zeit befassen sich acht Labors mit hydrolytischen Reaktionen und C-C-Kupplungen, wobei polymergebundene, immobilisierte Gerüste mit mehreren konjugierten Seitenketten verwendet werden, die kooperativ auf ein zentrales Substrat einwirken und mit denen Bibliotheken von Strukturen mit potentiell katalytischen Eigenschaften aufgebaut werden sollen.

Dieser Aufsatz bietet eine Zusammenfassung von 1995 bis zur Gegenwart sowie eine kritische Analyse der neuesten Anwendungen kombinatorischer Methoden zur Entwicklung von homogenen und heterogenen Katalysatoren und Festkörpermaterialien. Der nachfolgende Abschnitt 2 beginnt mit einer Zusammenfassung der Fortschritte in der kombinatorischen Festkörpermaterialforschung und einem allgemeinen Überblick über die Synthesemethoden kombinatorischer Materialien. Abschnitt 3 präsentiert kombinatorische Ansätze zur Entwicklung organischer und organometallischer Katalysatoren. Abschnitt 4 diskutiert Fortschritte beim Einsatz von Bibliotheken zur Entdeckung und Optimierung von anorganischen und heterogenen Katalysatoren. Abschnitt 5 erläutert einige Methoden des High-Throughput-Screenings, die speziell für diesen Bereich der Katalyse entwickelt wurden, und Abschnitt 6 enthält eine Zusammenfassung und

einen Ausblick auf zukünftige Entwicklungen in der kombinatorischen Materialforschung und Katalyse.

2. Kombinatorische Festkörper-Materialwissenschaft

Die Eigenschaften zahlreicher funktioneller Festkörpermaterialien werden von komplizierten Wechselwirkungen zwischen Wirtstruktur, Art und Typ der Dotierung, Defekten und Grenzflächen beeinflußt und sind somit stark von der Zusammensetzung und den Verarbeitungsbedingungen abhängig. Nur wenige allgemeingültige Prinzipien zur Vorher sage der Struktur, des Reaktionsverlaufs der Synthese und der resultierenden Eigenschaften derartiger Festkörperverbindungen sind bekannt. Die traditionelle „One-at-a-time“-Synthese und -Auswertung ist im allgemeinen ein langwieriges und teures Verfahren, und die kombinatorische Materialforschung könnte die Entdeckung und Optimierung neuer Materialien stark vereinfachen.

Zusätzlich zur Anwendung auf homogene und heterogene Katalysatoren, die im dritten und vierten Abschnitt behandelt werden, ist die kombinatorische Technologie auch auf die Entwicklung und Optimierung von supraleitenden, magnetoresistiven, ferroelektrischen, dielektrischen und lumineszierenden Materialien sowie auf Zeolithe, organische Materialien und Polymere angewandt worden. Die integrierte Anwendung der raschen chemischen Synthese, des High-Throughput-Screenings und der umfassenden Datenanalyse im großen Maßstab bildet die Grundlage der kombinatorischen Materialwissenschaft. In Abbildung 3 ist am Beispiel

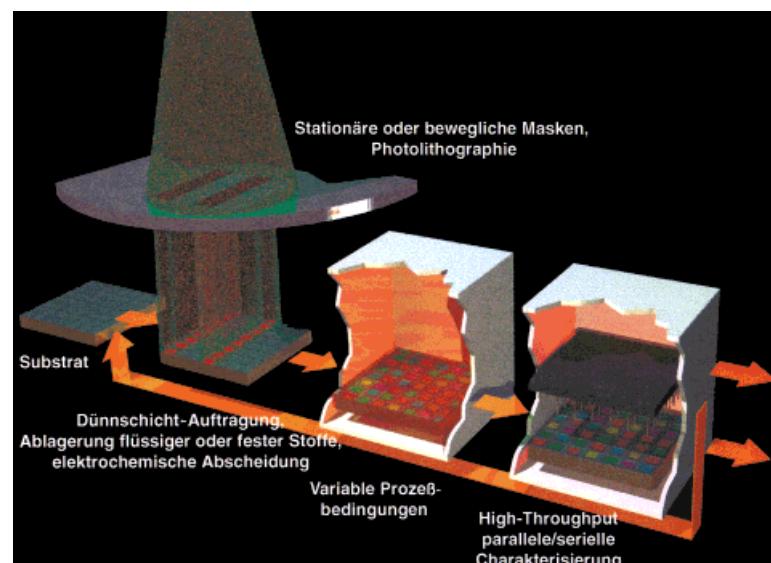


Abbildung 3. Die kombinatorische Entdeckung neuer Materialien: Stark diversifizierte, zweidimensionale Materialbibliotheken, die aus einer großen Zahl einzelner Materialproben in einem räumlich adressierbaren Format bestehen, werden durch gängige automatisierte Abscheidungs- oder Aufdampfungsverfahren hergestellt. Jede räumlich adressierbare Position repräsentiert eine andersartige Zusammensetzung oder Prozeßvergangenheit. High-Throughput-Screening hinsichtlich allgemeiner oder spezifischer Eigenschaften ermöglicht die Entdeckung neuer Leitstrukturen. Diese können dann anschließend als Ausgangspunkt für das Design von fokussierten Materialbibliotheken verwendet werden und die Suche nach neuen Materialien oder Materialeigenschaften erleichtern und beschleunigen.

von Materialien, die durch Bedampfung in zweidimensionaler Anordnung abgeschieden wurden, der kombinatorische Prozeß schematisch dargestellt. Durch automatisierte Synthese wird eine mannigfaltige Bibliothek verschiedener Materialien aufgebaut. Die Bibliotheken werden dann einem oder mehreren Analyseverfahren für spezifische oder allgemeine Eigenschaften unterzogen, und die innerhalb einer Bibliothek gefundenen Datentrends werden mit denen früher aufgebauter Bibliotheken verglichen, um neue Materialien oder Beziehungen zwischen Eigenschaften zu finden.

2.1. Synthese von Materialbibliotheken

Im Unterschied zur Arzneimittelforschung, bei der die Verwendung von Festphasenharzen in der kombinatorischen Synthese eine wichtige Rolle spielt, wird die Synthese von Festkörpermaterialien häufig bei Temperaturen über 800°C durchgeführt, und zweidimensionale, räumlich adressierbare Probenanordnungen haben sich als Standardformat für Bibliotheken durchgesetzt. Durch die Modifizierung von Techniken, die in ähnlicher Weise auch zur Fabrikation von Chips mit integrierten Schaltkreisen (ICs, integrated circuits) verwendet werden, wurden von Schultz et al. erstmals Materialbibliotheken oder Chips mit integrierten Materialien (IMs, integrated materials) entwickelt und nutzbar gemacht.^[16]

Zum Aufbau von kombinatorischen Materialbibliotheken wurden verschiedene Synthesemethoden entwickelt; manche Verbindungen lassen sich aus Lösung herstellen, während bei anderen die Abscheidung dünner Filme bevorzugt wird.^[51, 54, 56–59] Das Aufdampfen ist ein in der Halbleiterindustrie häufig angewandtes Verfahren, um dünne Materialschichten auf ein Substrat aufzubringen. Zu den Bedampfungsmethoden gehören Elektronenstrahl- und thermische Verdampfung, Sputtern und gepulste Laserablation.^[60] Ein für die kombinatorische Materialforschung typisches Vakuumbedampfungssystem bietet die Möglichkeit, gleichzeitig mit mehreren Ausgangsmaterialien zu arbeiten und erlaubt in Verbindung mit Maskentechniken (physikalische oder Lochmasken, bewegliche Blenden, Photolithographie), sequentiell oder simultan verschiedene Materialien an bestimmten Stellen des Substrats aufzubringen; das Design der Masken und die Reihenfolge ihrer Verwendung bestimmen, welche Materialien an welcher Stelle des Substrats abgelagert werden. Durch die Änderung der Abfolge, des Bedampfungszeitpunktes und der Bedampfungsgeschwindigkeit lässt sich die exakte chemische Zusammensetzung jeder Komponente in der Bibliothek kontrollieren.

Die eingesetzte Maskenstrategie bestimmt die Effizienz, mit der sich eine interessante Materiallandschaft vermessen lässt.^[61] Einfache Binär- und Gradientenmasken sind zur Optimierung der Zusammensetzung eines bekannten Materials nützlich. Bei der Binärmaskenstrategie wird in jedem

Schritt jeweils nur auf die Hälfte einer Substratfläche aufgedampft bzw. abgelagert, wobei Masken mit unterschiedlichen Mustern (1, 2, 4, ... Streifen, die in zwei unterschiedliche Richtungen orientiert sind) zum Einsatz kommen. (Abbildung 4) Nach N Schritten ist die Zahl der verschiedenen Zusammensetzungen 2^N , was allen möglichen Kombinationen

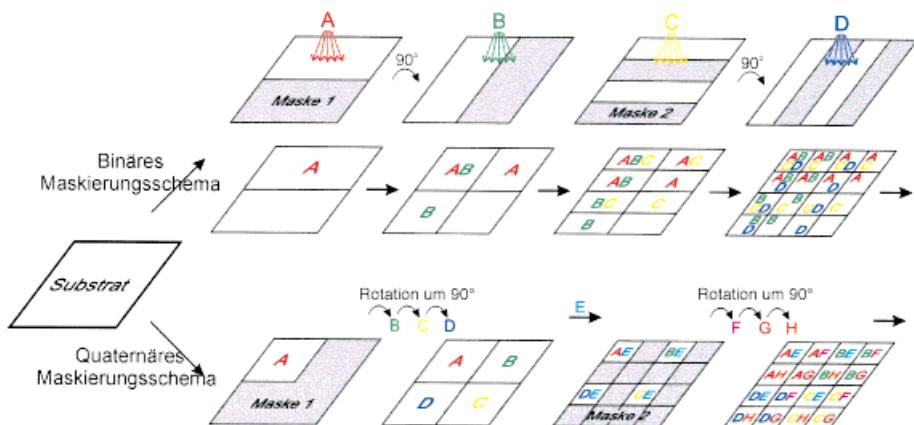


Abbildung 4. Binäre und quaternäre Masken zur kombinatorischen Darstellung von Materialbibliotheken (Näheres siehe Text).

von N Elementen entspricht. Bei Gradientenmasken oder x-y-Blendenmasken werden bewegliche Blenden verwendet, die bestimmte Bereiche des Substrats freilegen oder abdecken und kontrollierte Konzentrations- und/oder Schichtdickenvariationen der aufgebrachten Dünnenschichten ermöglichen.

Ebenfalls entwickelt wurden Quaternärmaskenstrategien, die die effiziente Erzeugung von mannigfaltigen Bibliotheken mit Materialien stark unterschiedlicher Zusammensetzungen erlauben. Bei der Quaternärmaskenstrategie wird die Beschichtung mit einer Serie von N verschiedenen Masken durchgeführt, die das Substrat nacheinander in eine Reihe von ineinander verschachtelten Quadranten unterteilen (Abbildung 4). Jede Maske wird für bis zu vier Beschichtungen verwendet, wobei die Maske jedesmal um 90° gedreht wird. Bei N verschiedenen Masken werden so bis zu 4^N verschiedene Zusammensetzungen in nur $4N$ Beschichtungsschritten erzeugt. Die r -te ($1 \leq r \leq N$) Maske enthält 4^{r-1} Fenster, wobei jedes Fenster ein Viertel der durch die vorherige ($r-1$) Maske offen gelassenen Fläche freilegt. In jedem Fenster befindet sich ein Array von 4^{N-r} Öffnungen, die durch eine unterliegende Kontaktmaske oder direkt auf dem Substrat durch Photolithographie hergestellt werden können.^[47, 50, 51, 54, 62] Da jede Schicht durch eine andere Maske aufgebracht wird, wird jeder Abschnitt des Substrats somit einer unterschiedlichen Kombination von Vorstufen ausgesetzt.

Dünnfilmbeschichtungsmethoden sind in präparativer Hinsicht sehr vielseitig; sie sind bis hin zur Epitaxie von Atom- und Molekularschichten entwickelt worden und bieten die Möglichkeit der Konstruktion künstlicher Gitter, epitaktischer Überschichten und strukturierter Filme aus einer Vielzahl von Materialien.^[60] Dotierungen werden normalerweise in Sandwich-Bauweise zwischen aufeinanderfolgend aufgedampften Schichten des Wirtmaterials eingebaut, um ihre Verdampfung zu verhindern und eine ordnungsgemäße

Interdiffusion zu gewährleisten. Die anschließende thermische Behandlung ergibt eine Bibliothek von Materialien oder Bauteilen, deren physikalische Eigenschaften durch kontaktierende oder nichtkontakterende Messungen ermittelt werden können. Die Zahl der Verbindungen, die sich mit dieser Technik simultan synthetisieren lassen, wird durch die räumliche Auflösung der Masken und Detektoren sowie durch das Ausmaß, mit dem sich die Synthese im Mikromafstab durchführen lässt, begrenzt.

Zur Maskierung können entweder physikalische Lochmasken^[16] oder photolithographische Abzüge^[62] verwendet werden. Photolithographie, das Standardverfahren zur Herstellung von integrierten Schaltkreisen in der Halbleiterindustrie, bietet eine hohe räumliche Auflösung und Genauigkeit und läßt sich zur Herstellung von Chips mit einer extrem hohen Zahl an vielfältigen Verbindungen verwenden (bis zu 10^6 pro Quadratzoll (25.4 mm × 25.4 mm)). Dabei wird zunächst ein Substrat mit einem lichtempfindlichen Polymer beschichtet und dann durch eine Maske belichtet. Bei der kombinatorischen Methode werden die belichteten Bereiche des Photoresists anschließend entfernt, und das ganze Substrat wird mit einem der Ausgangsmaterialien beschichtet. Der verbleibende Rest des lichtempfindlichen Polymers und seine Beschichtung mit Ausgangsmaterial werden chemisch entfernt, so daß nur noch die ursprünglich belichteten Bereiche mit Ausgangsmaterial bedeckt sind. Das gesamte Verfahren wird dann so oft wiederholt, bis die Bibliothek vollständig aufgebaut ist.

Auf den ersten Blick mag dieser Ansatz zur Aufbringung mehrschichtiger dünner Filme, bei der mehrere Schichten einer Vorstufe sequentiell auf ein kleines Substrat aufgebracht werden, unkompliziert erscheinen; es ergibt sich jedoch ein Problem, da normalerweise homogene kristalline Verbindungen erwünscht werden. Nur durch eine effektive zweistufige Wärmebehandlung läßt sich das gewünschte, mehrere Elemente enthaltende Einphasensystem anstelle mehrerer Zweiphasensysteme erhalten.^[51] Frühzeitige Keimbildung und die Entstehung eines Zweiphasengemisches werden durch Beschichtung bei relativ niedrigen Temperaturen verhindert, wobei die Schichtdicke jeder Lage des aufgebrachten Materials unterhalb eines kritischen Werts von typischerweise 1 bis 10 nm (je nach Material) gehalten wird, so daß für nacheinander aufgebrachte Schichten die Diffusion immer die Keimbildung überwiegt.

Johnson hat diese elegante, auf der kontrollierten sequentiellen Aufdampfung dünner Schichten basierende Technik entwickelt und vorangetrieben.^[63] Zunächst wird die Probe bei relativ niedrigen Temperaturen (100–400°C) getempert, um die korrekte Interdiffusion der nacheinander aufgebrachten Schichten zu gewährleisten. Anschließend wird die Kristallisation des intermediären, einheitlich amorphen Materials durch Tempern bei höherer Temperatur eingeleitet, so daß überwiegend einphasige kristalline Filme erzeugt werden und die Epitaxie kompletter Chips mit integrierten Materialien ermöglicht wird.^[64] Die auf dieser Methode beruhende Herstellung integrierter Materialchips ist für zahlreiche High-Tech-Materialien von Bedeutung, bei denen die Materialeigenschaften in großem Maße von der Kristallqualität der Filme abhängen. Die direkte und zerstörungsfreie Charakterisierung individueller Filme in kombinatorischen Bibliotheken

wird durch herkömmliche Röntgenbeugung ermöglicht; die Synchrotron-Röntgenmikrostrahlagnostik wurde für den gleichen Zweck entwickelt.^[65]

Die Streuung hochenergetischer Elektronen an Oberflächen (Reflection High Energy Electron Diffraction, RHEED) wurde zur In-situ-Überwachung der Beschichtung durch Laser-Molekularstrahl-Epitaxie (MBE) vorgeschlagen.^[56] In diesem Zusammenhang sollte darauf hingewiesen werden, daß das Hauptanliegen nicht immer die Synthese optimierter dünner Filmen auf dem Bibliothekchip ist, sondern stattdessen die schnellstmögliche Erfassung der Trends der physikalischen Eigenschaften in Abhängigkeit von der Materialzusammensetzung.

Für viele Materialien, z. B. Zeolithe, Polymere und pulverförmige Leuchtstoffe, wird die Synthese vorzugsweise in Lösung durchgeführt. Dies ermöglicht die Mischung auf molekularer Ebene, wodurch die Notwendigkeit einer Interdiffusion bei hohen Temperaturen reduziert und die Isolation metastabiler Phasen erleichtert wird. Wie oben erwähnt, muß sich an das Aufdampfen dünner Schichten eine Wärmebehandlung bei hohen Temperaturen anschließen, um die Interdiffusion der sequentiell aufgebrachten Schichten zu ermöglichen, was im allgemeinen die thermodynamisch stabilere Phase und nicht die kinetisch metastabilen Produkte ergibt. Xiang und Schultz zeigten, daß sich ein Mehrkopf-Tintenstrahl-System zur automatisierten Mikrosynthese von Festkörpermaterialbibliotheken verwenden läßt, wobei eine rasche Tröpfchenanlieferung und die exakte Kontrolle von Nanolitervolumina erreichbar sind; letzteres ist ein kritischer Faktor bei der Bestimmung der Endstöchiometrie von Festkörpermaterialien.^[54, 57] Die Tröpfchen werden der Reihe nach in einzelne Reaktionselemente aufgetropft; die Tröpfchengröße bewegt sich in der Größenordnung von 500 Picolitern mit einer Reproduzierbarkeit von wenigstens 99 % und einer maximalen Abgabegeschwindigkeit von 2000 Tropfen pro Sekunde. Das System wurde erfolgreich zum Aufbau von Bibliotheken mit 100 Komponenten pro Quadratzoll verwendet, und ein System zur Erzeugung von 1000 Komponenten pro Quadratzoll befindet sich in der Entwicklung.

Baker et al. beschrieben eine auf Lösungen basierende kombinatorische Strategie für die Synthese von Oberflächen, die Variationen der Mischmetallzusammensetzungen und Architekturen im Nanometerbereich aufweisen.^[58] Kontinuierliche oder stufenförmige Gradienten der Größe und Zahl der Oberflächenstrukturen können gleichzeitig auf verschiedenen Bereichen eines einzelnen Substrats erzeugt werden. Eine Bibliothek von Ag-plattierten Au-Kolloiden wurde hergestellt, in denen die Bedeckung des kolloidalen Golds und das Ausmaß der reduktiv abgeschiedenen Ag-Beschichtung variiert wurden, um den Verstärkfaktor der Oberflächen-verstärkten Raman-Streuung (SERS, surface enhanced Raman scattering) zu optimieren.^[58, 66] Ein Sulfidfunktionalisierter Objektträger wurde mit konstanter Geschwindigkeit in eine wäßrige Lösung von kolloidalem Gold eingetaucht, anschließend um 90° gedreht und mit konstanter Geschwindigkeit in eine Lösung von Ag⁺-Ionen eingetaucht. Das Ergebnis war eine Bibliothek mit etwa 10^8 Kolloiden, die sich in ihrer Partikelgröße und dem Ausmaß der Ag-Bedeck-

kung unterschieden. *p*-Nitrosodimethylanilin wurde auf diese Oberfläche adsorbiert und der Verstärkungsfaktor der Raman-Streuung dieser Verbindung durch die so behandelte Oberfläche bestimmt. Die für die Bibliothek erhaltenen Werte differierten um etwa drei Größenordnungen und ermöglichen die Identifizierung eines Bereichs der Bibliothek mit den größten Verstärkungsfaktoren. Ein Rasterkraftmikroskop wurde dann zur Bestimmung der Nanometer-Morphologien dieser interessanten Regionen eingesetzt. Die Verfügbarkeit dispergierbarer Metall-haltiger Nanopartikel und die zahlreichen Möglichkeiten zur Metallbeschichtung mittels komplexierter Metallkationen sollten die Erweiterung dieser Methode auf eine Vielzahl anderer Metalle möglich machen.

Ein Schema zur Erzeugung komplexer, räumlich getrennter Strukturen vielfältiger Halbleiter- und/oder metallischer Nanokristalle wurde von Vossmeier et al. vorgeschlagen.^[59] Nanokristalle könnten in zukünftigen Technologien eine wichtige Rolle spielen, z.B. in der Photovoltaik, in Schaltelementen, Leuchstoffen, lichtemittierenden Dioden, elektronischen Datenspeichersystemen und Sensoren. Die meisten photonischen und elektronischen Anwendungen werden parallele Methoden zur Kontrolle der räumlichen Anordnung der Nanokristalle erfordern. Standardmethoden zur Schablonenherstellung, wie die Laserablation und die Beschichtung durch eine Lochmaske, sind bei Nanokristallen weniger geeignet, da die meisten Metall- und Halbleiter-Nanokristalle kovalent gebundene organische Tenside enthalten. Diese desorbieren bei Temperaturen über 100°C, so daß die Schablonen bei niedrigen Temperaturen hergestellt werden müssen. Die stufenweise Herstellung dieser Vielteilchen-Anordnungen basiert auf der lithographischen Strukturierung Aminogruppen-funktionalisierter organischer Monomolekularfilme, die eine kovalent an SiO₂-Oberflächen gebundene, photolabile Schutzgruppe enthalten. Das lichtempfindliche Substrat wird im nahen UV-Bereich durch eine Maske belichtet, wodurch die Schutzgruppe in den belichteten Bereichen entfernt wird.

Zur Herstellung binärer Mikrostrukturen aus Pt oder Au und stark lumineszierenden CdSe/CdS-Kern/Schale-Nanokristallen wird das Substrat mit einer Lösung von aminstabilisierten, Metall-haltigen Nanopartikeln behandelt, die sich im Bereich der nun ungeschützten Aminogruppen anlagern. Die Position der Maske wird geändert und die Entfernung der Schutzgruppen wiederholt, und die aminstabilisierten CdSe/CdS-Nanopartikel lagern sich nun an die frisch gebildeten Aminogruppen an, wodurch sich eine binäre Nanopartikel-Anordnung ergibt. Der Aufbau der Nanokristalle findet mit hoher Selektivität an nur einer der räumlich und chemisch unterschiedlichen Stellen statt. Binäre, ternäre und quaternäre Nanokristallstrukturen wurden auf diese Weise erhalten, und das Verfahren scheint auf die Herstellung von nanokristallinen, mehrfarbigen Farbpixeln anwendbar zu sein. Darüber hinaus sollte diese Technik, die bereits für eine Vielzahl verschiedener Substrate demonstriert wurde, mit anderen Schritten der lithographischen Schablonenherstellung kompatibel sein, z.B. mit denen bei der Herstellung von elektrischen Kontakten, Kondensatoren und anderen in der Photonik und Elektronik verwendeten Bauelementen.

2.2. Anwendungen der kombinatorischen Materialwissenschaft

2.2.1. Supraleitende Materialien

Die Technik der Verwendung zweidimensionaler, räumlich adressierbarer Probenanordnungen für die kombinatorische Materialsynthese wurde erstmals von Schultz und Mitarbeitern beschrieben.^[16] Dabei wurde auf einem inerten MgO- oder LaAlO₃-Einkristallträger eine Bibliothek supraleitender Kupferoxid-Dünnsschichten durch sequentielles Hochfrequenz(HF)-Sputtern von mehreren Metalloxiden aufgebaut.^[67] Bei ihren anfänglichen Experimenten wurden unter Verwendung von vier und sieben binären Sekundärmasken und Primärmasken mit 16 bzw. 128 Öffnungen Arrays mit verschiedenen Kombinationen, stöchiometrischen Verhältnissen und Beschichtungsabfolgen von BaCO₃, Bi₂O₃, CaO, CuO, PbO, SrCO₃ und Y₂O₃ hergestellt. Dies führte zu räumlich adressierbaren Bibliotheken von 16 (2⁴) 2 mm × 2 mm und 128 (2⁷) 1 mm × 2 mm großen Proben auf einem Chip mit einer Oberfläche von 1 Quadratzoll. Nach einer bei 840°C in oxidierender Atmosphäre durchgeföhrten Wärmebehandlung der gesamten Bibliothek wurde mit Hilfe eines Arrays kleiner Vierpunktsonden, die 64 Proben gleichzeitig analysieren, die Supraleitfähigkeit jeder Probe durch Bestimmung des Widerstands in Abhängigkeit von der Temperatur überprüft.^[54] Supraleitende Filme aus BiSrCaCuO_x, BiPb-CaSrCuO_x und YBa₂Cu₃O_x mit kritischen Temperaturen im Bereich 80–90 K wurden identifiziert. Nachfolgend synthetisierte Bibliotheken zeigten große Differenzen in der Supraleitfähigkeit, verursacht nicht nur durch die Identität und die Stöchiometrie der Metalloxide einzelner Proben, sondern auch durch die Beschichtungsabfolge und die Bedingungen der Wärmebehandlung. Proben von nur 200 μm × 200 μm Größe und Abständen von 50 μm wurden erzeugt, was einer Bibliothekendichte von 10000 Komponenten pro Quadratzoll entspricht. Diese erste Veröffentlichung hatte eher die Einführung des Prinzips der kombinatorischen Materialsynthese zum Ziel als die Herstellung neuartiger Materialien, da alle eingesetzten Reaktanten bekannte Bestandteile supraleitender Materialien waren.

2.2.2. Magnetoresistive Materialien

Dieselbe Kombination von Dünnfilmbeschichtung und physikalischer Maskentechnik wurde anschließend von Xiang und Mitarbeitern für die Entdeckung einer neuen Klasse magnetoresistiver Cobaltoxid-Materialien eingesetzt.^[68, 69] Magnetoresistanz ist die Variation des elektrischen Widerstands in Abhängigkeit vom angelegten Magnetfeld, und Materialien mit sehr hoher Magnetoresistanz sind z.B. für hohe Magnetspeicherdichten nützlich, etwa in den Leseköpfen von Computer-Festplattenlaufwerken.^[70] Kolossale Magnetoresistanz (CMR) wurde zuerst in Perowskit-Oxiden auf Mn-Basis der allgemeinen Formel (La,R)_{1-x}A_xMnO_{3-ε} festgestellt, wobei R ein Seltenerdmetall repräsentiert und A Ca, Sr oder Ba bedeutet. Magnetoresistanzverhältnisse $\Delta R/R(0) = R[(H=0) - R(H)]/R(H=0)$ von 99.0 %, 99.9 % und 99.99 % wurden bei polykristallinen Proben von

$\text{La}_{0.6}\text{Z}_{0.07}\text{Ca}_{0.33}\text{MnO}_3$ und epitaktischen Dünnschichten von $\text{La}_{0.67}\text{Ca}_{0.33}\text{MnO}_3$ und $\text{Nd}_{0.7}\text{Sr}_{0.3}\text{MnO}_{3-\epsilon}$ beobachtet. Zwei identische Bibliotheken mit 128 Komponenten der Zusammensetzung $\text{Ln}_x\text{M}_y\text{CoO}_z$ ($1 \text{ mm} \times 2 \text{ mm}$) wurden auf LaAlO_3 -Einkristallen synthetisiert, um die Magnetoresistenz von Materialien zu untersuchen, die Cobalt statt Magnesium in einfachen LnCoO_3^- und verwandten $\text{Ln}_2\text{CoO}_4^-$ oder $\text{Ln}_{n+1}\text{Co}_n\text{O}_{3n+1}$ Perowskit-Strukturen enthalten, wobei $\text{Ln} = (\text{La}, \text{Y})^{\text{III}}$, teilweise substituiert mit unterschiedlichen Stöchiometrien von $\text{M} = (\text{Ca}, \text{Sr}, \text{Ba}, \text{Pb})^{\text{II}}$. Die beiden Bibliotheken wurden unter verschiedenen Bedingungen getempert und gesintert, wobei eine Bibliothek eine Gesamtannahme der Magnetoresistenz aufwies, was unterstreicht, daß die Verarbeitungsbedingungen wichtige Variable in der kombinatorischen Materialsynthese darstellen.

In einem supraleitenden 12-T-Magneten mit einem Flüssighelium-Kryostat wurde mit Hilfe einer Vierpunktsonde und eines Mehrkanalschaltsystems in $\text{La}_x(\text{Ba}, \text{Sr}, \text{Ca}), \text{CoO}_z$ -Proben große Magnetoresistenz ($\Delta R/R(0) > 5\%$) gemessen, während die auf Y basierenden Proben viel kleinere magnetoresistive Effekte zeigten. Die Magnetoresistenz der Cobalthaltigen Verbindungen nahm mit zunehmender Größe der Erdalkalimetalle zu, in deutlichem Unterschied zu den Mangan-haltigen Verbindungen, bei denen der magnetoresistive Effekt mit abnehmender Größe der Erdalkalimetalle zunahm. Das Magnetoresistenzverhältnis $\Delta R/R(0)$ einer anschließend konventionell synthetisierten Probe der Leitverbindung $\text{La}_{0.58}(\text{Ba}, \text{Sr}, \text{Ca})_{0.41}\text{CoO}_z$ war deutlich höher als der Wert der entsprechenden Dünnschichtprobe in der kombinatorischen Bibliothek ($\Delta R/R(0) = 60\%$ gegenüber $\Delta R/R(0) = 30\%$). Dieser Befund illustriert erneut, daß in der kombinatorischen Materialforschung Bibliotheken dazu verwendet werden können, vielversprechende Leitsubstanzen zu finden; die Eigenschaften der anschließend konventionell synthetisierten Proben können deutlich von den Eigenschaften der Dünnschichtverbindung abweichen. Bei falsch-positiven Ergebnissen (d.h., die konventionell hergestellte Probe hat nicht das positive Verhalten der Dünnschichtprobe) ist dies nicht von besonderer Bedeutung; anders hingegen bei falsch-negativen Ergebnissen, bei denen die konventionell hergestellte Probe positives Verhalten zeigt, obwohl die Dünnschichtverbindung dieses Verhalten nicht zeigt.

2.2.3. Dielektrische und ferroelektrische Materialien

Kombinatorische Forschungsansätze wurden erfolgreich für dielektrische Materialien eingesetzt, die zahlreiche potentielle Anwendungen in der Informationstechnologie haben.^[71] Im Zuge des derzeitigen Trends zur Miniaturisierung elektronischer Bauelemente werden bessere Dünnschichtisolatoren benötigt, z.B. für dynamische Random-Access-Memory-Chips (DRAM) in Computern. van Dover und Mitarbeiter von Lucent Technologies wandten die sogenannte „Composition-spread“-Gradienten-Technik^[17, 72] an und fanden neue dielektrische Dünnschichtmaterialien, die höhere dielektrische Koeffizienten aufweisen als das zur Zeit am häufigsten verwendete amorphe Siliciumdioxid ($\alpha\text{-SiO}_2$).^[73] Bei dieser Gradiententechnik zur Herstellung von ternären Gemischen werden aus einer dreieckigen Anordnung drei

verschiedene Reagenzien gleichzeitig auf dem Substrat abgeschieden. Dort breiten sie sich aus, mischen sich und bilden eine sich kontinuierlich ändernde Zusammensetzung, in der die relative Konzentration jeder einzelnen Komponente mit abnehmender Entfernung vom Ausgangsort abnimmt und bei der drei binäre Verbindungen entlang den drei Seiten des Dreiecks angeordnet sind.

Diese Methode beschränkt sich auf ternäre Systeme mit zwei unabhängigen Variablen der Zusammensetzung. Wird diese Abscheidungstechnik ohne bewegliche Blenden angewandt, erhält man kein vollständiges ternäres Phasendiagramm, und die Zusammensetzungen in Abhängigkeit von der Position auf dem Substrat sind schwierig zu kontrollieren. Die Arbeitsgruppe von van Dover verwendete drei HF-Magnetron-Sputter-Kanonen, die 90° versetzt um einen rechteckigen, TiN-beschichteten Si-Wafer ($66 \text{ mm} \times 63 \text{ mm}$) angeordnet waren, um eine ternäre, kontinuierlich variierende Zusammensetzung von Zr, Ti und Sn abzuscheiden. Die drei Sputter-Kanonen wurden gleichzeitig betrieben, um ein inniges Vermischen der Reaktanten zu gewährleisten; in der resultierenden, kontinuierlichen Dünnschicht wurde die ortsabhängige Zusammensetzung durch Rutherford-Rückstreuungsspektroskopie ermittelt.

Zur Entwicklung des optimalen Dünnschichttransistormaterials ($\text{Zr}_{0.15}\text{Sn}_{0.3}\text{Ti}_{0.55}\text{O}_{2-\epsilon}$) wurden mehr als 30 kombinatorische Bibliotheken synthetisiert und analysiert, was pro Bibliothek etwa einen Tag in Anspruch nahm. Die kritischen elektrischen Kenndaten, d.h. die Kapazität C (pro Einheitsfläche, CA^{-1}) und die Durchbruchspannung V_{br} , wurden mit Hilfe eines Raster-Hg-Sondeninstruments an ungefähr 4000 Punkten des $66 \text{ mm} \times 63 \text{ mm}$ großen Rechtecks gemessen, und die Kenndaten ($CV_{\text{br}}\text{A}^{-1}$) wurden in ein herkömmliches ternäres Phasendiagramm eingetragen. Dabei wurde festgestellt, daß sowohl die Eigenschaften der $\text{Zr}_x\text{Sn}_y\text{Ti}_z\text{O}_{2-\epsilon}$ -Dünnschicht als auch die Positionen der optimalen, die höchsten Werte für $CV_{\text{br}}\text{A}^{-1}$ aufweisenden Zusammensetzungen stark von den Abscheidungsbedingungen abhängen. Die unter verschiedenen Verarbeitungsbedingungen hergestellten Schichten mußten deshalb vollständig vermessen werden. Bei der Wahl der Ausgangsmaterialien konzentrierten sich van Dover und Mitarbeiter auf Elemente, die Abscheidung unter 300°C ermöglichen, um Kompatibilität mit der Si-IC-Fabrikationstechnik zu bewahren, und verzichteten zudem auf eine Wärmebehandlung ihrer Bibliotheken. Im Unterschied zur kombinatorischen Materialsynthese supraleitender und magnetoresistiver Materialien ist bei der oben beschriebenen Anwendung das Reproduzieren der Dünnschichtergebnisse anhand konventionell hergestellter Proben nicht erforderlich, da die Materialien in der Produktion ebenfalls durch Dünnschichttechniken hergestellt werden.

Kombinatorische Methoden wurden jüngst von Xiang und Mitarbeitern auch bei der Untersuchung ferroelektrischer Materialien verwendet, bei denen die Auswirkungen von Übergangsmetalldotierungen auf die Dielektrizitätskoeffizienten und Verlustfaktoren einer Bibliothek dünner ($\text{Ba}_x\text{Sr}_{1-x}\text{TiO}_3$ -Schichten (BST-Schichten)) bestimmt wurden.^[64] Ferroelektrische Materialien werden in großem Umfang bei der Entwicklung neuer Mikrowellenbauteile wie Frequenzfilter, Phasenschieber und abstimmbare High-Q-

Resonatoren eingesetzt, wobei $(\text{Ba}_x\text{Sr}_{1-x})\text{TiO}_3$ -Verbundungen aufgrund ihres niedrigen Verlustfaktors und ihrer hohen Dielektrizitätskoeffizienten für derartige Anwendungen intensiv untersucht wurden. Vier Bibliotheken mit 256 unterschiedlich dotierten $(\text{Ba}_x\text{Sr}_{1-x})\text{TiO}_3$ -Dünnenschichten ($x = 1, 0.8, 0.7$ und 0.5) wurden auf einem $25.4 \text{ mm} \times 25.4 \text{ mm}$ großen LaAlO_3 -Substrat durch Dünnenschicht-HF-Sputtern unter Anwendung einer Quaternärmaskestrategie mit vier physikalischen Lochmasken aufgebaut. Diese vier Wirtstrukturen wurden dann mit verschiedenen Kombinationen von bis zu drei aus insgesamt neun unterschiedlichen metallischen Elementen dotiert, wobei jeder Dopant in Konzentrationen von mehr als 1 Mol-% relativ zum BST-Wirt zugegeben wurde; das resultierende Dopantendiagramm für den BaTiO_3 (BTO)-Quadranten ist in Abbildung 5a dargestellt.

Das gleiche Diagramm gilt für die drei anderen Quadranten der Bibliothek mit den drei anderen Wirtmaterialien, $(\text{Ba}_{0.8}\text{Sr}_{0.2})\text{TiO}_3$, $(\text{Ba}_{0.7}\text{Sr}_{0.3})\text{TiO}_3$ und $(\text{Ba}_{0.5}\text{Sr}_{0.5})\text{TiO}_3$. Epitaktische Dünnenschichten wurden durch nachträgliches Temperiern der Bibliotheken hergestellt und erwiesen sich in ihrer Qualität als denen ähnlich, die aus stöchiometrisch eingesetzten Ausgangsmaterialien durch konventionelle In-situ-Methoden auf heißen Substraten abgeschieden wurden. Die schnelle, quantitative und zerstörungsfreie Charakterisierung der dielektrischen Mikrowelleneigenschaften der Proben in der Bibliothek – Dielektrizitätskoeffizient und Verlustfaktor – wurde mit einem Rastersonden-Mikrowellen-Nahfeldmikroskop^[47, 51, 54, 74] bei 1 GHz durchgeführt; die Ergebnisse stimmten gut mit den durch interdigitale Elektroden ermittelten überein.

Abbildung 5b zeigt die gemittelten Dielektrizitätskoeffizienten und Verlustfaktoren für den BTO-Quadranten; jedes Rechteck entspricht einer anderen Dünnenschichtprobe, und die dunklere Schattierung repräsentiert den kleineren Dielektrizitätskoeffizienten. Im Vergleich zu Probe 1, reinem

BaTiO_3 , weisen alle 1 Mol-% W enthaltenden Proben im rechten oberen Quadranten einen kleineren Dielektrizitätskoeffizienten auf, was ebenfalls in den anderen drei Quadranten gefunden wird, die unterschiedliche Verhältnisse von Ba und Sr enthalten. Bestimmte Dotierungen veränderten den Dielektrizitätskoeffizienten und den Verlustfaktor stark, wobei La (Probe 2) und Ce (Probe 3) den Dielektrizitätskoeffizienten erhöhten, während die meisten anderen Dotierungen zu niedrigeren Werten als beim undotierten Material führten. Für die Verlustfaktoren bedeutet die hellere Schattierung einen kleineren Verlustwert; somit weisen alle W-dotierten Proben einen kleineren Verlustfaktor als reines BTO auf; diese Reduzierung wird auch bei den anderen Wirtzusammensetzungen beobachtet. Bei Mikrowellenanwendungen, bei denen die gefundenen Werte des Dielektrizitätskoeffizienten ohnehin als hoch gelten, ist eine geringe Reduzierung eventuell tragbar, solange eine erkennbare Verbesserung des Verlustfaktors vorliegt. Dies ist insbesondere bei der Mikrowellenanwendung dieser abstimmbaren dielektrischen Materialien wichtig und könnte zu Radar-Anwendungen führen, bei denen die Steuerung des Strahls und die schnelle Lokalisierung von Objekten elektrisch statt mechanisch erfolgt, oder für Mobilfunkgeräte nützlich sein, die die Eingangssignale ohne Verzögerung ansteuern können.

Im Anschluß an diese Untersuchungen haben Xiang und Mitarbeiter in einer Parallelplatten-Kondensator-Bibliothek eine Schicht der dotierten Dielektrika $(\text{Ba}_x\text{Sr}_{1-x})\text{TiO}_3$ zwischen Pt- und $\text{La}_{0.5}\text{Sr}_{0.5}\text{CoO}_3$ -Elektroden aufgebracht, um die Auswirkung der Dotierung auf die Kondensatoreigenschaften zu untersuchen.^[75] Wie zuvor bei van Dovers Arbeiten an dielektrischen Dünnenschichtmaterialien war auch hier die Identifizierung des optimalen dielektrischen Materials z.B. für integrierte Kondensatoren in dynamischen Random-Access-Memory-Chips (DRAMs) das Hauptziel der Untersuchung. Mehrschichtige, scharfe Grenzflächen aufweisende

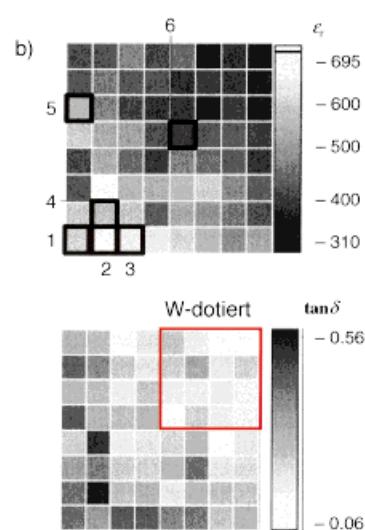
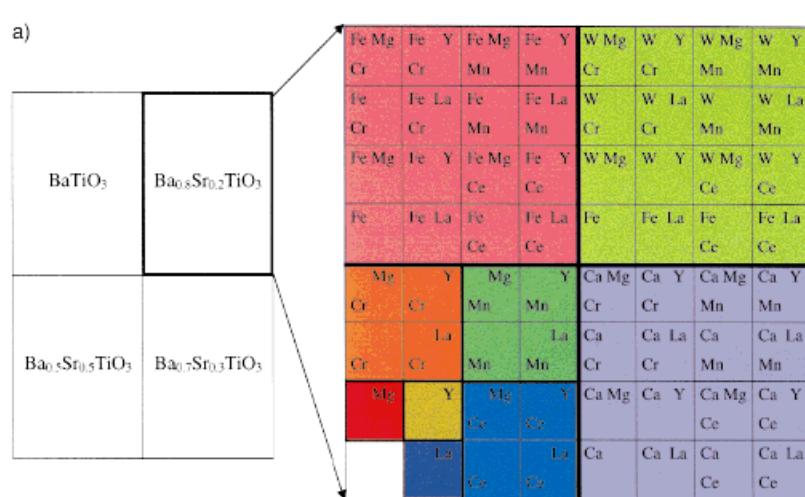


Abbildung 5. a) Darstellung der Dotierungen von dünnen BaTiO_3 -Schichten in einem Quadranten einer Bibliothek ferroelektrischer Materialien; dieselbe Zusammensetzung wurde für die anderen drei Quadranten eingesetzt, die aus verschiedenen Gastmaterialien bestanden. Unter Verwendung eines quaternären Maskenschemas mit vier Masken wurden 256 verschiedene dotierte Dünnfilmschichten der Zusammensetzung $\text{Ba}_x\text{Sr}_{1-x}\text{TiO}_3$ ($0.5 < x < 1$) auf einem $25.4 \times 25.4 \text{ cm}$ großen LaAlO_3 -Substrat durch Dünnenschicht-HF-Sputtern unter Anwendung einer Quaternärmaskestrategie mit vier physikalischen Lochmasken aufgebaut. b) Darstellung des Dielektrizitätskoeffizienten (oben) und Verlustfaktors (unten) der dotierten BaTiO_3 -Filme, die mit Submikrometer-Auflösung unter Verwendung eines Rastersonden-Mikrowellen-Nahfeldmikroskops aufgenommen wurden. Jedes Quadrat repräsentiert eine unterschiedliche Zusammensetzung der Dünnfilmschichten, wie sie in der Darstellung angegeben sind. (Wiedergabe mit Genehmigung der Autoren.^[64] © 1999 American Institute of Physics.)

Kondensatorbibliotheken bestehend aus 240 verschiedenen dotierten Wirtmaterialien wurden aus amorphen Schichten epitaktisch auf einem 12.7 mm × 12.7 mm großen LaAlO₃-Substrat synthetisiert. Die Dotierung mit 1.5 Mol-% W ergab eine 220fache Zunahme des Verhältnisses aus effektivem Dielektrikstrom und Kriechstromdichte sowie eine vierfache Abnahme des Hochfrequenzverlustfaktors. Der epitaktische Aufbau dieser Dünnenschicht-Bauelemente-Bibliotheken ist notwendig, um die durch Variation der Zusammensetzung hervorgerufenen intrinsischen Veränderungen ohne gleichzeitiges Vorhandensein polykristalliner mikrostruktureller Effekte und Defekte untersuchen zu können.

Da die herkömmliche In-situ-Hochtemperaturabscheidung epitaktischer dünner Schichten nicht zur kombinatorischen Bibliothekensynthese verwendet werden kann, entwickelten Xiang und Mitarbeiter eine Synthesemethode, die den Aufbau mehrschichtiger, epitaktischer Systeme aus amorphen Schichten ermöglicht, die durch gepulste Laser-Abscheidung (PLD) bei Raumtemperatur abgeschieden wurden. Die Kondensatorbibliothek bestand aus einer 100–200 nm dicken amorphen Schicht von La_{0.5}Sr_{0.5}CoO₃ (LSCO) auf LaAlO₃; das Substrat wurde anschließend bei 850°C 1.5 Stunden getempert. Mit Hilfe von zweidimensionalen Blenden wurden in x-Richtung des Substrats die drei Wirtmaterialien BaTiO₃, Ba_{0.7}Sr_{0.3}TiO₃ und Ba_{0.5}Sr_{0.5}TiO₃ aus stöchiometrisch eingesetzten Ausgangsmaterialien abgeschieden, während in y-Richtung ein Gradient von 0–3 Mol-% der typischerweise bis zu vier Dotierungsmittel aufgebracht wurde. Die Zusammensetzung wurde durch die Bewegung der Blenden während der Abscheidung kontrolliert. Mit Hilfe des automatischen Multitarget-Karussells und der Blenden im PLD-System ließen sich die verschiedenen Schichten in einem einzelnen Experiment abscheiden, normalerweise in weniger als 3 Stunden. Anschließende zweistufige Wärmebehandlung gewährleistete die einheitliche Interdiffusion der Dopanten und ein epitaktisches Kristallwachstum mit scharfen Grenzflächen zwischen der BST- und der LSCO-Schicht. Zur Vervollständigung der Struktur wurden individuelle Pt-Elektroden (50 nm) mit einer photolithographischen Maske aufgebracht. Ungefähr 5500 Kondensatoren der Größe 50 µm × 50 µm mit 240 verschiedenen Kombinationen von Wirtgittern und Dotierungskonzentrationen wurden hergestellt, was etwa 23 Kondensatoren für jede Kombination entspricht und einen Test der Reproduzierbarkeit der Kondensatoren erlaubte.

2.2.4. Lumineszierende Materialien

Die kombinatorische Technik der Dünnenschichtabscheidung und die Verwendung von Schablonen zur Erzeugung von Materialchipbibliotheken hat auch schnell Anwendung bei der Entwicklung und Optimierung von lumineszierenden Materialien gefunden. Trotz langjähriger intensiver Forschungen sind weniger als 100 kommerziell nutzbare Leuchtstoffe durch herkömmliche „One-at-a-time“-Synthese gefunden worden. Leuchtstoffe mit hoher Quantenausbeute finden Anwendung in Bildschirmanzeigen, z. B. Kathodenstrahlröhren (CRTs), und sind von großer Bedeutung bei der Entwicklung verbesserter Plasma-, Feldemissions- und elektrolumineszierender Flachbildschirme sowie in der Lichttech-

nik.^[76] Leuchtstoffe sind typischerweise anorganische Pulvermaterialien, bestehend aus einem polykristallinen Wirt, der mit Ionen der Seltenerd- und/oder Übergangsmetalle dotiert ist.^[77] Die Dotierungsatome können selbst als Lumineszenzzentren wirken und Licht emittieren, wenn sie durch UV-Licht angeregt werden, oder sie dienen als Sensibilisatoren, die das UV-Licht absorbieren und an das Lumineszenzspektrum übertragen. Die zur Lumineszenz führenden physikalischen Vorgänge werden zwar relativ gut verstanden, die spezifischen Spektraleigenschaften, die Lumineszenzeffizienz und die Betriebslebensdauern hängen aber von komplizierten Wechselwirkungen zwischen der Anregungsquelle, der Wirtsgitterstruktur, dem Sensibilisator und dem Lumineszenzspektrum ab.

Zwei Arbeitsgruppen haben über die Anwendung kombinatorischer Methoden zur Entdeckung und Optimierung mehrerer phosphoreszierender Verbindungen auf Metalloxidbasis berichtet. Oxide sind aufgrund ihrer einfachen Synthese und ihrer Stabilität attraktive Wirtmaterialien für die Entwicklung moderner Leuchtstoffe. So werden die effizienten hochtemperaturbeständigen Oxidleuchtstoffe Y₂O₃:Eu^{III} (rot), Y₃Al₅O₁₂:Tb^{III} (grün) und BaMgAl₁₀O₁₇:Eu^{II} (blau) z. B. in Dreifarbenlampen, Projektionsfernsehern und Plasmaanzeigen verwendet.

Der bei Symyx Technologies gefundene rote Leuchtstoff, ein Vanadat von Yttrium, Aluminium, Lanthan und Europium, Y_{0.845}Al_{0.07}La_{0.06}VO₄:Eu_{0.025}, das eine ähnliche Quantenausbeute aufweist wie bereits kommerziell erhältliche rote Leuchtstoffe, wurde in einer Bibliothek aus 25000 verschiedenen Zusammensetzungen entdeckt, die durch Abscheidung von Dünnenschichten auf einem 76.2 mm großen Si-Wafer durch Elektronenstrahlverdampfung hergestellt wurde.^[78] In einer Entdeckungsbibliothek wurden zunächst vier Spalten konstanter Schichtdicke, bestehend aus SnO₂ (480 nm), V (160 nm), Al₂O₃ + V (150 nm + 80 nm) oder Al₂O₃ (300 nm), abgeschieden. Auf diese Schichten wurden vier Reihen mit linear variierenden Schichtdicken, bestehend aus La₂O₃, Y₂O₃, MgO oder Sr₂CO₃, aufgebracht, um 16 Unterbereiche des Wirtgitters zu erzeugen. Abschließend wurden dann auf diese 16 Unterbereiche linear variierende Schichtdicken der Seltenerdmetalloxide Eu₂O₃, Tb₄O₇, Tm₂O₃ und CeO₂ abgeschieden, so daß etwa 600 verschiedene chemische Zusammensetzungen pro Quadratzentimeter erhalten wurden (siehe Abbildung 6a).

Eine aus Edelstahl gefertigte Primärmaske mit rechteckigen, 230 µm × 230 µm großen Elementen im Abstand von 420 µm wurde auf dem Substrat angebracht, um individuelle Bibliothekenkomponenten voneinander zu trennen. Mit stationären und beweglichen physikalischen Blenden wurde die Schichtdicke bestimmter Evaporate kontrolliert und die räumliche Variation der auf der Bibliothek abgeschiedenen Materialien gewährleistet; es wurden zwei Masken verwendet, eine mit einem einzelnen 19.1 mm breiten rechteckigen Spalt und die andere mit vier 4.8 mm breiten rechteckigen Spalten. Da die Bestandteile der einzelnen Bibliothekenkomponenten als Schichten abgeschieden wurden, war eine oxidative Wärmebehandlung bei verschiedenen Temperaturen erforderlich, um die Schichten zu mischen und die gewünschten chemischen Verbindungen zu erhalten. Ein

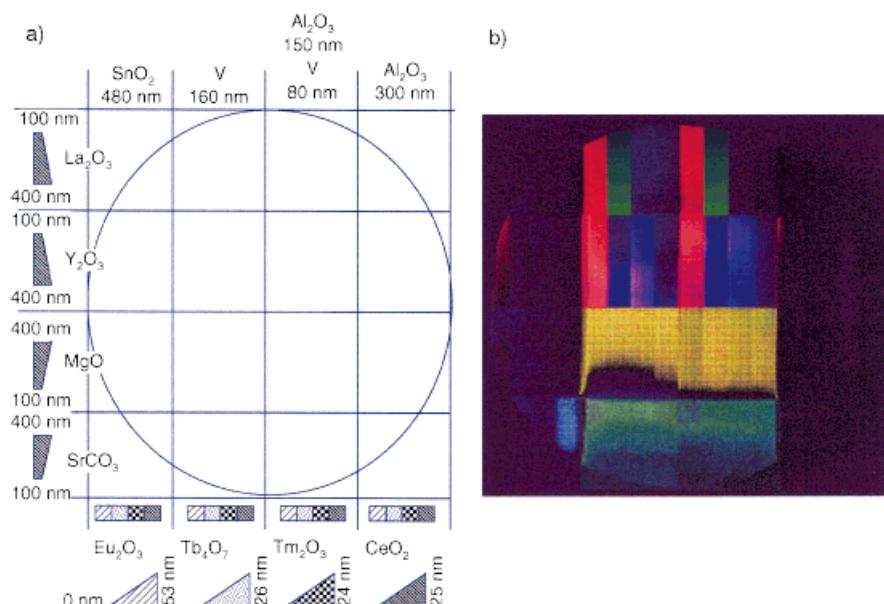


Abbildung 6. a) Schematische Darstellung einer auf einer Siliciumscheibe mit 7.62 cm Durchmesser hergestellten Bibliothek zur Entdeckung neuer Leuchtstoffe mit Angabe der Schichtdicke der aufgetragenen Materialien. b) Aufnahme der Photolumineszenz der Leuchtstoffe unter UV-Anregung. Die Leuchtstoffbibliothek umfaßt annäherungsweise 25000 verschiedene Materialzusammensetzungen. Anhand dieser Bibliothek wurden neuartige Zusammensetzungen für effektive rote und blaue Leuchtstoffe gefunden, die im Anschluß, ausgehend von diesen Leitstrukturen, mit Hilfe von fokussierten Bibliotheken optimiert wurden. (Wiedergabe mit Genehmigung der Autoren.^[78] © 1999 Nature.)

High-Throughput-Screening auf UV-angeregte Photolumineszenz (siehe Abbildung 6b) wurde durchgeführt, indem bei Anregung mit einer 254-nm-Breitband-UV-Quelle die sichtbare Emission der Bibliothek mit einer Charge-coupled-device(CCD)-Kamera photographiert wurde. Ein quantitatives Maß für die Farbe und Farbsättigung im Vergleich zu Kalibrierstandards wurde aus drei Aufnahmen berechnet, die mit roten, grünen und blauen Farbmessfiltern erzeugt wurden.

Zur Optimierung der besten Wirtzusammensetzungen der Eu-dotierten roten Leuchtstoffmaterialien $Y_{1-m}Al_mVO_4$, die in der ursprünglichen Bibliothek identifiziert worden waren, wurde eine zweite, ternäre Bibliothek aufgebaut, wobei La als dritte Wirkkomponente verwendet wurde. Zunächst wurden Eu₂O₃ und V gleichmäßig auf das gesamte Substrat aufgebracht, und anschließend wurden Y₂O₃, Al₂O₃ und La₂O₃ linear entlang dreier, um 120° versetzter Achsen variiert, wodurch sämtliche möglichen $Y_{0.95m-n}Al_nLa_mVO_4:Eu_{0.05}$ -Verbindungen erzeugt wurden. Die maximale Leuchttintensität wurde für die Verbindung $Y_{0.82}Al_{0.07}La_{0.06}VO_4:Eu_{0.05}$ gefunden, deren rote Farbsättigung hoch genug erscheint für ein kommerzielles Produkt. Anschließend wurde in einer dritten Bibliothek mit Hilfe einer einzigen beweglichen Maske die Eu^{III}-Aktivatorkonzentration zwischen 0 und 20 % variiert, so daß alle Zusammensetzungen $Y_{0.87-m}Al_{0.07}La_{0.06}VO_4:Eu_m$ untersucht wurden. In dieser Optimierungsbibliothek wurde 2.5 % Eu als effizienteste Dotierungskonzentration identifiziert, so daß sich letztlich die optimierte Zusammensetzung $Y_{0.845}Al_{0.07}La_{0.06}VO_4:Eu_{0.025}$ ergab, die eine bessere Rotchromatizität im Farbdreieck ($x=0.67$, $y=0.32$) aufweist als der mehr orangefarbene, handelsübliche rote Standardleuchtstoff $Y_{1.95}O_3:Eu_{0.05}$ ($x=0.64$, $y=0.35$). Die Synthese von konventionell hergestellten Proben ergab Resultate, die von denen in

der Dünnschichtbibliothek nicht unterscheidbar waren, und bestätigte die Leistungsmerkmale der neu identifizierten Zusammensetzung.

Die Arbeitsgruppe von Symyx Technologies folgte dieser Untersuchung mit einem Bericht über ein neuartiges lumineszierendes Oxid, Sr₂CeO₄.^[79] Während sich frühere Untersuchungen zu lumineszierenden Materialien in erster Linie auf die Synthese von Zusammensetzungsvarianten verschiedener Materialien mit bereits bekannter Struktur konzentrierten, wurde durch die Entdeckung dieses grundsätzlich neuartigen blauweißen Leuchtstoffs in einer unerwarteten Region des Zusammensetzungsräums die kombinatorische Methodik für die Materialforschung veranschaulicht. Die neuartige lumineszierende Phase Sr₂CeO₄ wurde durch automatisiertes High-Throughput-Screening der in Abbildung 6b dargestellten Entdeckungsbibliothek identifiziert, die die Möglichkeit eines neuen Leuchtstoffs mit blauweißer Emission im Sr-, Sn- und Ce-Bereich

der kombinatorischen Bibliothek andeutete. Mit einer ternären Fokusserbibliothek mit Kombinationen dieser drei Elemente wurde festgestellt, daß Sn für die beobachteten Emissionseigenschaften nicht erforderlich war und daß die maximale Lumineszenz bei Sr:Ce-Verhältnissen > 1 erreicht wurde. Eine makroskopische Probe mit einem Sr:Ce-Verhältnis von 2:1 wurde konventionell durch Reaktion von CeO₂ mit SrCO₃ hergestellt, um optische und andere physikalische Eigenschaften zu untersuchen. Die Anregungs- und Emissionsspektren von Sr₂CeO₄ wiesen breite Maxima bei 310 nm bzw. 485 nm auf, mit für das Auge blauweiß erscheinender Emission ($x=0.198$, $y=0.292$) und einer Quantenausbeute von 0.48. Der Leuchtstoff wird effektiv von Röntgenstrahlen angeregt und zeigt effiziente Kathodenlumineszenz. Seine durch Pulverröntgenbeugung bestimmte Struktur ist in hohem Maße anisotrop und weist eindimensionale Ketten von CeO₆-Oktaedern mit gemeinsamen Kanten auf, die durch Sr^{II}-Ionen verbunden sind (Abbildung 7).^[80]

Diese ungewöhnliche Struktur ist bisher bei Seltenerdioxid-Leuchtstoffen noch nicht beobachtet worden, und es wird vermutet, daß die Struktur für das Auftreten der Lumineszenz in Sr₂CeO₄ von entscheidender Bedeutung ist. Es gibt Hinweise darauf, daß der Mechanismus der Lumineszenz auf einem Ligand → Metall-Ladungstransfer ($O^{II-} \rightarrow Ce^{IV}$) beruht und nicht auf isolierten Valenzzübergängen ($d \rightarrow f$) von Ce^{III}-Defektstellen, wie bei allen anderen bekannten Leuchtstoffen auf Ce-Basis.

Um festzustellen, ob andere lumineszierende Phasen mit Zusammensetzungen der Form M₂CeO₄ (M = Ba, Ca, Sr) existieren, wurde eine ternäre Bibliothek mit den jeweiligen M₂CeO₄-Zusammensetzungen an den Ecken hergestellt. Die Bibliothek wurde durch robotergesteuertes Aufbringen von

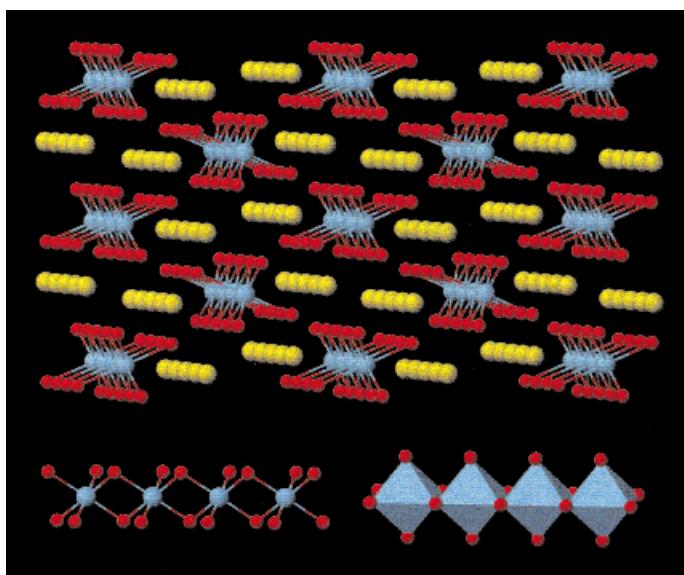


Abbildung 7. Die Kristallstruktur des blauen Leuchtstoffs Sr_2CeO_4 besteht aus linearen Ketten von *trans*-kantenverknüpften CeO_6 -Oktaedern, die vier äquatoriale O-Atome und zwei terminale Ce-O-Bindungen pro Oktaeder haben, die ihrerseits von Sr^{II} -Atomen zwischen den Ketten umgeben sind. O-Atome sind rot, Ce-Atome blau und Sr-Atome gelb dargestellt. (Wiedergabe mit Genehmigung der Autoren.^[79] © 1999 American Association for the Advancement of Science.)

Sol-Gel-Vorstufen und anschließendes Tempern bei 900°C hergestellt. Bei UV-Anregung (254 nm) wies die Sr enthaltende Region die hellste Emission auf, während die Ba- und Ca-Regionen bei dieser Wellenlänge keine nennenswerte Lumineszenz zeigten. Diese Arbeit demonstriert, daß die kombinatorische Materialsynthese grundsätzlich neue und unerwartete Strukturen identifizieren kann, die durch ungewöhnliche Mechanismen verursachte Eigenschaften aufweisen.

Xiang und Mitarbeiter verwendeten die bereits zur kombinatorischen Synthese supraleitender und magnetoresistiver Materialien eingesetzten binären Masken, um mehrere Bibliotheken mit 128 Komponenten von Perowskit-Aluminaten der Form $\text{Gd}(\text{La},\text{Sr})\text{AlO}_x$, die mit Seltenerd-Aktivatoren dotiert waren, herzustellen; die Phosphoreszenz aller Proben wurde dann gleichzeitig durch Photographieren der gesamten Bibliothek unter breitbandigem UV-Licht (254 nm) ausgewertet.^[81] Die resultierende Farbaufnahme ermöglicht eine bequeme qualitative Beurteilung der Bibliothek, und die hellsten roten, grünen und blauen Leuchtstoffe wurden in größerem Maßstab erneut synthetisiert. Während sich diese Proben im allgemeinen ähnlich wie die entsprechenden Dünnschichtmaterialien in den Bibliotheken verhielten, kam es bei den blauen Leuchtstoffen dort zu Ausnahmen, wo sich die gute Leistungsfähigkeit des Dünnschichtmaterials in der im größeren Maßstab hergestellten Probe nicht reproduzierten ließ. Die kombinatorischen Bibliotheken wurden zur raschen Untersuchung eines breiten Bereichs von Oxidzusammensetzungen unter verschiedenartigen Prozeßbedingungen eingesetzt, was dadurch erleichtert wurde, daß gleichzeitig sieben identische Bibliotheken auf LaAlO_3 -, MgO - oder Si-Einkristallsubstraten abgeschieden und unterschiedlichen Wärmebehandlungs- und Sinterverfahren unterzogen werden konnten.

Nachfolgend konnten Xiang und Mitarbeiter zeigen, daß ein Mehrkopf-Tintenstrahl-System zur Lösungssphasensynthese von Bibliotheken mit dotierten, hochtemperaturbeständigen Seltenerdmetalloxiden verwendet werden kann, wobei sich ihre Bemühungen auf dieselbe Klasse aktivierter Seltenerdmaterialien $\text{Gd}(\text{La},\text{Sr})\text{AlO}_x$ konzentrierte, die bereits mit der oben erwähnten Dünnschichtsynthese unter Verwendung binärer Masken untersucht worden war.^[57] Die in der Tintenstrahlbibliothek erzeugten $(\text{La}_m\text{Gd}_{1-m})\text{Al}_n\text{O}_x:\text{Eu}^{3+}$ -Leuchtstoffe wiesen eine starke rote Photolumineszenz auf, und die Zusammensetzung des hellsten Leuchtstoffs in der Bibliothek war nahezu identisch mit der entsprechenden Zusammensetzung in der Bibliothek, die durch HF-Sputtern erzeugt wurde.

Materialbibliotheken mit verschiedenen Zusammensetzungen der Dünnschichtleuchtstoffe $(\text{Gd},\text{La},\text{Y})_m(\text{Ta},\text{Zr},\text{W},\text{Mo},\text{Zn})_n(\text{Al},\text{Mg},\text{Sr})_k\text{O}_x:(\text{Tm},\text{Eu},\text{Tb},\text{Ce})_y$ (wobei $0 \leq m,n,k \leq 1$, $0.005 \leq y \leq 0.1$) wurden von Sun und Xiang durch sequentielles HF-Sputtern von Dünnschichtvorstufen durch kombinatorische physikalische Masken erzeugt, wobei gleichzeitig drei identische Bibliotheken mit je 128 verschiedenen Zusammensetzungen auf LaAlO_3 -Kristallen aufgebaut wurden.^[82] Unterschiedliche Bedingungen und Gasatmosphären bei der Wärmebehandlung vervollständigten die Synthese der Leuchtstoffbibliotheken, und durch Farbphotographie wurde eine bildliche Darstellung der durch eine 254-nm-Breitband-UV-Quelle angeregten Photolumineszenz erzeugt. Es wird behauptet, daß der neue rote Leuchtstoff der Zusammensetzung $(\text{Gd}_{1.54}\text{Zn}_{0.46})\text{O}_{3-6}:\text{Eu}^{III}_{0.06}$ Eigenschaften aufweist, die mit denen des orangefarbenen Leuchtstoffs $\text{Y}_2\text{O}_3:\text{Eu}^{III}$ vergleichbar sind; außerdem soll der Leuchtstoff ausgezeichnete Röntgen- und Kathodenlumineszenz aufweisen.

Unter Verwendung der von ihnen weiterentwickelten Quaternärmaskenstrategie, bei der eine photolithographische Abzugstechnik statt einer echten physikalischen Maske eingesetzt wird, erzeugten Schultz und Mitarbeiter durch HF/DC-Sputtern auf oxidierten Si-Substraten der Größe $25.4 \text{ mm} \times 25.4 \text{ mm}$ drei identische Bibliotheken mit 1024 der Zusammensetzung nach verschiedenen Silicat- und Gallat-Wirtmaterialien unterschiedlicher Dotierungen.^[62] Die Bibliotheken wurden anschließend unter verschiedenen Bedingungen getempert, und in der Bibliothek wurden Zusammensetzungen mit interessanten Lumineszenzeigenschaften durch ein paralleles Bildaufnahmesystem und ein Raster-Spektralphotometer identifiziert und charakterisiert. Die Emissions- und Anregungsspektren von ungefähr 100 ausgewählten blauen, grünen und roten photolumineszierenden Silikaten und Gallaten in der Bibliothek wurden gemessen, wobei etwa 25 der 1024 Komponenten eine signifikante blaue Photolumineszenz aufwiesen. Weder die in größerem Maßstab hergestellten Proben noch die auf einem LaAlO_3 -Substrat hergestellten Dünnschichtproben wiesen blaue Lumineszenz auf, und es wurde vermutet, daß SiO_2 -Diffusion aus dem Substrat eine wichtige Rolle spielt. Um diese Annahme zu testen, wurden Gradientenbibliotheken von $\text{Gd}_x\text{Ga}_{1-x}\text{O}_z:(\text{SiO}_2)_y$ auf LaAlO_3 -Substraten aufgebaut, bei denen die stöchiometrische Zusammensetzung der Materialien durch PLD kontinuierlich variiert wurde. Bei dieser Bibliothek wurde eine breitbandige blaue Emission beob-

achtet, und es wurde postuliert, daß diese Emission von Grenzflächen-Elektronenzuständen des in der $\text{Gd}_3\text{Ga}_5\text{O}_{12}$ -Matrix feindispersierten und möglicherweise auf der Oberfläche der $\text{Gd}_3\text{Ga}_5\text{O}_{12}$ -Kristalle abgeschiedenen SiO_2 verursacht wird.

2.2.5. Zeolithe

Die Mehrkomponenten-Zeolith-Synthese ist ein weiterer Bereich der modernen Festkörper-Materialwissenschaft, auf den die kombinatorische Entdeckungs- und Optimierungs-technik erfolgreich angewandt werden kann. Akporiaye et al.^[83] beschrieben ein Autoklaven-System, mit dem wenigstens 100 Kristallisationen unter den für die Synthese von Zeolithen erforderlichen Spezialbedingungen, z.B. Temperaturen oberhalb des normalen Siedepunkts des Reaktionsgemisches (bis zu 200°C) und erhöhte Drücke, durchgeführt werden konnten. In seiner einfachsten Form besteht der Reaktor aus einem zwischen zwei Stahlplatten angeordneten Teflonblock mit zylindrischen Löchern zur Aufnahme von Teflon-beschichteten Septa. Das Stapeln identischer Syntheseblöcke ermöglicht die parallele Synthese von bis zu 1000 Kombinationen pro Experiment. Das System wurde getestet, indem unter identischen Bedingungen in einem einzigen Experiment das Phasendiagramm des ternären Systems $\text{Na}_2\text{O}\text{-Al}_2\text{O}_3\text{-SiO}_2\text{-H}_2\text{O}$ reproduziert wurde, eine der am besten untersuchten Zeolith-Synthesen, die je nach Bedingungen und Zusammensetzung mehrere unterschiedliche Zeolithe produzieren kann.^[84] Mit weniger als 0.5 mL Gesamtvolume für die einzelnen Probengele wurden die kristallinen Phasen Zeolith A, Faujasit und Gmelinit hergestellt, wobei im Phasendiagramm der Zeolith-A-Bereich nahezu perfekte und der Faujasit-Bereich gute Übereinstimmung mit früheren Ergebnissen zeigte; die Bildung von Sodalith wurde jedoch nur in der neueren Untersuchung beobachtet. Die nur teilweise Übereinstimmung wurde der besseren Kontrolle des Wassergehalts im Parallelautoklaven zugeschrieben.

Die Autoren erwähnten zwar, daß das Ternärdiagramm durch Variation des Wassergehalts erweitert werden könnte, diesbezügliche experimentelle Ergebnisse wurden jedoch nicht präsentiert. Zur Steigerung der Komplexität des Systems ersetzten die Autoren Na durch andere Kationen und verwendeten das Multiautoklaven-System, um Kationenkombinationen der beiden ternären Kombinationen $\text{Li}_2\text{O}\text{-TMA}_2\text{O}\text{-Na}_2\text{O}\text{-Al}_2\text{O}_3\text{-SiO}_2$ und $\text{TMA}_2\text{O}\text{-Na}_2\text{O}\text{-Al}_2\text{O}_3\text{-SiO}_2$ sowie der quaternären Kombination $\text{TMA}_2\text{O}\text{-Cs}_2\text{O}\text{-Li}_2\text{O}\text{-Na}_2\text{O}\text{-Al}_2\text{O}_3\text{-SiO}_2$ zu untersuchen, so daß insgesamt das quaternäre Phasendiagramm im Bereich der Molverhältnisse zwischen 0 und 1 für Na_2O und 0 bis 0.9 für TMA_2O , Cs_2O und Li_2O abgedeckt wurde ($\text{TMA} = \text{Tetramethylammonium}$). Das Screening erlaubt die Zuordnung der sechs Zeolithphasen und ihrer ungefähren Stabilitätsbereiche, so daß durch die Anwendung kombinatorischer Strategien die Effizienz um zwei Größenordnungen verbessert wird.

Die Attraktivität kombinatorischer Methoden für die Hydrothermalsynthese erkannten auch Klein et al., die als Vorteile ihres Reaktors gegenüber dem soeben beschriebenen die direkte Herstellung einer Bibliothek von Materi-

alien, deren Komponenten auf dem Bibliotheksubstrat durch Röntgenmikrodiffraktion automatisch identifiziert werden können, sowie das wesentlich kleinere Reaktionsvolumen in der Größenordnung von 2 μL anführen.^[85] Das zentrale Bauteil ihres Reaktors ist ein Si-Wafer, auf dem nach der Hydrothermalsynthese und Calcinierung die gesinterten Reaktionsprodukte vorliegen und der die Bibliothek darstellt. Die Identifizierung der einzelnen Produkte kann dann direkt mit einem GADDS-Mikrodiffraktometer durchgeführt werden (GADDS = General Area Detector Diffraction Spectroscopy). Ihre Ergebnisse zur Synthese von Titan-haltigem TS-1, bei der die strukturbildenden Moleküle und die Metallkomponenten variiert wurden und der die Suche nach qualitativen Hinweisen auf die gebildeten Materialien und der Information „amorph oder kristallin“ folgte, ergaben, daß die Zeolithsynthese im Mikrogramm-Maßstab möglich und auch sinnvoll ist.

2.2.6. Organische Materialien und Polymere

Eine vielversprechende Anwendung der kombinatorischen Chemie ist die Entdeckung von Gittereinschlußverbindungen, deren Hohlraumstrukturen nur schwer aus den Molekülbausteinen vorherzusagen sind.^[86] Beim Screening gegen eine bestimmte Gastverbindung wurden in einer kombinatorischen Bibliothek aus 100 Salzen, die durch Mischen von zehn kommerziell erhältlichen Aminen und zehn Carbonsäuren erhalten wurden, siebzehn neue Ammoniumcarboxylat-Gastverbindungen entdeckt. Zur Zeit wird eine Vielzahl von Wirtverbindungen aus geeigneten Aminen und Carbonsäuren auf die Anwendbarkeit zur Chiralitätserkennung untersucht.

Chiralitätserkennung war auch die treibende Kraft bei einer anderen Anwendung kombinatorischer Synthese und Analyse. Durch Reaktion einer Mischung von drei L-Aminosäuren mit zwölf aromatischen Aminen wurde auf optimierten Polymerträgern eine kleine Modellbibliothek von chiralen stationären Phasen für die HPLC hergestellt, anschließend erfolgte ein Screening der Mischung auf Enantioselektivität und eine Entschlüsselung zur Identifizierung des besten Selektors.^[87] Um zu bestimmen, welcher der 36 Selektoren in der HPLC-Säule am geeignetsten ist, wurde ein Dekodierungsverfahren unter Verwendung von Kugelchen mit einer zunehmend kleineren Zahl von Selektoren angewandt. Im Unterschied zum Konzept „eine Säule, ein Selektor“, das die Herstellung und Prüfung von 36 chiralen stationären Phasen erfordert würde, werden bei diesem kombinatorischen Ansatz nur elf Säulen zur Auffindung des Materials mit der größten Selektivität benötigt. Der Vorteil der Verwendung einer Mischung von Selektoren wird noch deutlicher bei einer größeren Zahl von Selektoren; bei einer Bibliothek mit 240 Selektoren kann die Entschlüsselung mit nur 17 Säulen durchgeführt werden.

Dieselbe Arbeitsgruppe beschrieb die Herstellung einer parallelen Bibliothek mit 108 Komponenten von 4-Aryl-1,4-dihydropyrimidin-Enantiomeren, deren Enantioselektivität in der Racematspaltung auf einer „bürstenförmigen“ chiralen stationären Phase überprüft wurde; die besten Verbindungen wurden dann an monodispersierte, makroporöse Kugelchen gebunden, um neue chirale stationäre Phasen auf Polymerba-

sis herzustellen, die sich bei der Racematspaltung mehrerer Analyte als wirksam erwiesen.^[88]

Enantiomerenunterscheidungen stehen auch im Mittelpunkt einer anderen Anwendung kombinatorischer Bibliotheken. Wegen ihrer Bindungseigenschaften haben molekulargeprägte Polymere (MIPs, molecularly imprinted polymers) ein großes Potential als Erkennungsmatrizen zur Selektion von Liganden aus einer kombinatorischen Bibliothek.^[89] Bei der sogenannten molekularen Prägung (molecular imprinting) werden durch Verwendung einer molekularen Matrize Erkennungsstellen innerhalb einer makromolekularen Matrix erzeugt.^[90] Der gewählte Ligand (das Prägemolekül) reagiert zunächst in Lösung durch Bindungsbildung mit einem oder mehreren funktionalisierten Monomeren. Die resultierenden Addukte werden anschließend mit einem großen Überschuß eines Quervernetzers copolymerisiert, wodurch ein starres, unlösliches Polymer entsteht. Nach der Extraktion des Prägemoleküls bleiben spezifische Erkennungsstellen im Polymer zurück; dabei entsprechen die räumliche Anordnung der komplementären funktionellen Gruppen der Polymerstruktur sowie die dreidimensionale Form des geschaffenen Hohlraums dem Prägemolekül.

Diese Technik wurde beim Screening einer kombinatorischen Steroidbibliothek eingesetzt;^[89a] eine weitere kombinatorische Bibliothek molekulargeprägter Polymere wurde zur Trennung von chiralen Verbindungen getestet.^[89c] Es erfordert normalerweise mehrere Tage, die langwierigen und zeitaufwendigen Präparations- und Evaluierungsschritte für molekulargeprägte Polymere zu vervollständigen; daher sind auf kombinatorische Prinzipien basierende Methoden erwünscht, die es ermöglichen sollen, das optimale funktionale Monomersystem innerhalb kürzester Zeit zu finden. Takeuchi et al. haben 1999 eine neuartige Synthese- und Evaluierungsmethode für künstliche Rezeptoren vorgestellt, die kombinatorische Strategien mit dem Konzept der molekularen Prägung verbindet.^[91] Unter Anwendung eines halbautomatischen Systems synthetisierten sie kombinatorische MIP-Bibliotheken und testeten sie auf hohe Affinität und Selektivität gegenüber dem ursprünglichen Templatmolekül. Unter Verwendung eines programmierbaren Roboters wurden MIPs *in situ* auf der Bodenfläche von Glasfläschchen synthetisiert und ebenfalls automatisiert in einem Bindungstest untersucht. Jede der 49 Komponenten umfassenden Bibliotheken wurde zwei Tests unterzogen, einem „instantanen ersten Screening“ und einem „regulären Screening“. Das primäre Screening wird direkt an den erhaltenen Polymerfilmen durchgeführt und ermöglicht eine ungefähre Abschätzung der Affinität des Templates zu dem Polymer, indem der gebundene Anteil quantitativ bestimmt wird. Das reguläre Screening wird später durchgeführt und liefert präzisere Affinitäts- und Selektivitätsinformationen über die MIP-Bibliothek.

MIPs als künstliche Rezeptoren für Triazin-Herbizide, Ametryn und Atrazin, wurden unter Verwendung zweier funktionaler Monomere, Methacrylsäure und 2-(Trifluormethyl)acrylsäure, nach dieser kombinatorischen Molekülprägemethode hergestellt. Die Auswertung der Bibliotheken ergab, daß in Abhängigkeit vom verwendeten Monomer die Prägeeffizienz für jedes der Triazin-Herbizide verschieden ist.

Die Ergebnisse lassen aber den Schluß zu, daß die vorgeschlagene kombinatorische Molekülprägetechnik für das Auffinden der optimalen Herstellungsbedingungen für MIPs erfolgversprechend ist.

Kombinatorische Ansätze werden auch zunehmend in der Polymerchemie eingesetzt. So wurde eine kleine Bibliothek von Polyarylaten (0.2 g pro Probe) aus 14 verschiedenen, von Tyrosin abgeleiteten Diphenolen und acht aliphatischen Dicarbonsäuren hergestellt, wodurch sich 112 strukturell verwandte, streng alternierende Copolymere herstellen ließen.^[92] Diese Copolymere sind biologisch abbaubar und könnten möglicherweise als Implantatmaterial in der Medizin Verwendung finden. Die strukturellen Variationen ergaben abgestufte Unterschiede des freien Volumens, des Raumbedarfs, der Flexibilität und der Hydrophobie der Polymere. Bis zu 32 Polymere wurden unter identischen Bedingungen parallel synthetisiert. Zur Bestimmung des Molekulargewichts durch GPC, der Glastemperatur durch DSC und des Luft-Wasser-Kontaktwinkels der einzelnen Proben wurden herkömmliche Methoden eingesetzt, und es wurden mehrere Struktur-Eigenschafts-Beziehungen ermittelt. Durch Untersuchungen der In-vitro-Zellproliferation wurde die Hypothese bestätigt, daß die Copolymerbibliothek das Auffinden biologischer Korrelationen und die Auswahl von Polymeren für biomedizinische Anwendungen dann erleichtert, wenn die Testmaterialien, unter Wahrung einiger gemeinsamer Eigenschaften, systematische Strukturvariationen aufweisen.

Schließlich wurden bei Polymerisationen unterschiedlicher Kombinationen von zwei Ausgangsmaterialien zahlreiche neuartige Sensoren mit außergewöhnlichen Reaktionen entdeckt, wobei keine einfache Beziehung zu den Verhältnissen der Ausgangsmaterialien bestand.^[93] Konisch geformte Polymersensor-Anordnungen oder Gradientensensoren zeigen als Reaktion auf organische Dämpfe stark unterschiedliche Wellenlängenverschiebungen der Fluoreszenz-Emission. Somit repräsentiert die von einer begrenzten Zahl von Verbindungen ausgehende kombinatorische Polymersynthese einen attraktiven Ansatz zur raschen Herstellung einer großen Zahl einzigartiger und diverser Polymersensoren zum Nachweis von Analyten.

Um die Vorteile der kombinatorischen Chemie in der Polymerwissenschaft vollständig nutzen zu können, haben sich Safir und Mitarbeiter von Symyx Technologies auf die vollständige Automation von rascher Synthese und rascher Charakterisierung konzentriert.^[94] Zur Demonstration dieser Integration von Synthese und Charakterisierung wurden lebende radikalische Polymerisationen, bei denen die Kontrolle des Molekulargewichts möglich ist, untersucht.^[95] Dazu wurden die Auswirkungen verschiedener Initiatoren (organische Halogenide) und Katalysatoren bzw. Kontrollagentien (organometallische Reagenzien mit Metallen in niedriger Oxidationsstufe) bei Atomtransfer-Radikalpolymerisationen (ATRP) untersucht, mit der sich zahlreiche Monomere erfolgreich polymerisieren lassen. Eine aus 45 Komponenten bestehende Bibliothek mit Kombinationen von fünf Cu¹-Initiatoren und neun Organohalogenid-Kontrollagentien wurde unter Verwendung von 4,4'-Di-(5-nonyl)-2,2'-bipyridin (dNbpy) als Ligand hinsichtlich der kontrollierten Polymerisation von Styrol untersucht.^[96] Um unterschiedliche Mole-

kulargewichte zu erhalten, wurde das Verhältnis von Monomer zu Initiator (M:I) in einer 80 Komponenten umfassenden Styrol-ATRP-Bibliothek variiert, und zudem wurde die Geschwindigkeit der Kettenfortpflanzung durch Verdünnung mit Lösungsmittel verlangsamt. Zwei Initiatoren wurden verwendet, jeder in entweder zwei Konzentrationen und fünf verschiedenen M:I-Verhältnissen (100 bis 500 in Schritten von 100), oder in fünf Lösungsmitteln und sechs Verdünnungen (mit einem Monomergehalt von 73 bis 31%); bei allen Komponenten der Bibliothek wurde CuCl + 2 dNbpy als Katalysator bzw. Kontrollagens eingesetzt.

Schließlich wurden bei der Copolymerisation von Styrol und Butylacrylat in einer 55 Komponenten umfassenden Bibliothek Struktur- und Molekulargewichtsvariationen durch Verwendung eines Initiators mit fünf M:I-Verhältnissen (100 bis 500 in Schritten von 100) eingeführt, wodurch ein Gradient der Polymerzusammensetzung von 0 bis 100% Butylacrylat in Schritten von 10% erzeugt wurde. Unter Beibehaltung des normalen Mikrotiterplattenformats und der Verwendung teflonbeschichteter Dichtungen wurde ein mit Glas ausgekleideter Aluminiumreaktor mit 96 Vertiefungen entwickelt, in dem ohne Druckverlust organische Reaktionen oberhalb des Siedepunkts der Reagentien durchgeführt werden können.

Zwei Methoden zur raschen Molekulargewichtsbestimmung, die Fällungs-Wiederauflösungs-Chromatographie (precipitation-redissolution chromatography, PRC)^[97] und die Rapid-Fire-Lichtstreuung (RFLS), wurden zur Charakterisierung der resultierenden Polystyrolproben verwendet. Die PRC verwendet hohe Lösungsmittelgradienten (von einem schlechten Lösungsmittel zu einem guten Lösungsmittel) zur Trennung von Polymeren entsprechend ihrer Löslichkeit, die mit der Molekülgröße korreliert; Molekulargewichte können in nur acht Sekunden bestimmt werden (üblicherweise werden Messungen von einer Minute Dauer durchgeführt). Zur Bestimmung von Molekulargewichten in nur 6 Sekunden (üblicherweise in 25 Sekunden) verwendet die Rapid-Fire-Lichtstreuung einen statischen Durchfluß-Lichtstreuungsdetektor (SLS, static light scattering), in Reihe geschaltet mit einem Massendetektor (Detektion z.B. über Messung des Brechungsindex) und in Verbindung mit einer kleinen PS-GPC-Säule, die Monomer und Katalysator vom Polymer trennt.

3. Kombinatorische organische und organometallische Katalyse

In der homogenen Katalyse^[98] ist die katalytisch aktive Spezies meistens ein Metallion, das durch einen oder mehrere organische Liganden oder Chelatliganden stabilisiert wird. Die Beziehung zwischen der Ligandenstruktur und den chemischen und physikalischen Eigenschaften der entsprechenden Metallkomplexe ist ein zentrales Thema in zahlreichen Forschungsgebieten, z.B. in der selektiven Katalyse, der Entdeckung von Sensoren und der bioorganischen Chemie. Die Identifizierung eines Metallkomplexes mit neuen physikalischen oder chemischen Eigenschaften, etwa rational

entwickelten strukturellen, elektronischen und/oder stereochemischen Merkmalen, ist ein äußerst schwieriges Unterfangen und umfaßt in der Regel die Synthese einer kleinen Zahl entsprechender Ligandenderivate und nachfolgend die individuelle Analyse ihrer Metallbindungseigenschaften. Dieser empirische Ansatz ist sehr arbeitsintensiv und unökonomisch, da die Möglichkeit zur Optimierung durch finanzielle und zeitliche Zwänge beschränkt wird. Daher wäre eine systematische Methode zur Bildung neuer Klassen von Koordinationsverbindungen äußerst wertvoll. Um einer begrenzten Verfügbarkeit der Liganden zu begegnen, kann die Synthese einer Ligandenbibliothek zur Entdeckung neuer oder verbesserter Katalysatoren unter Verwendung kombinatorischer organischer Synthesen erfolgen, woran sich die Metallkomplexierung und die Untersuchung auf katalytische Aktivität in einer bestimmten chemischen Umsetzung anschließt.

3.1. Metallbindende Peptidliganden und Enzymmimetika

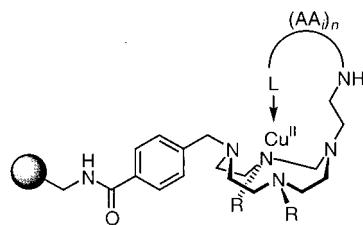
Die Anwendung der kombinatorischen Methode auf die Synthese von metallbindenden Verbindungen kann als einer der Ausgangspunkte in der Entwicklung organischer und organometallischer Katalysatoren durch kombinatorische Chemie betrachtet werden. Da die kombinatorischen Methoden ihren Ursprung in der Synthese von Peptidbibliotheken haben, überrascht es nicht, daß Bibliotheken von Verbindungen auf Peptidbasis untersucht worden sind, um neue Sequenzen mit hoher Affinität für Übergangsmetalle zu identifizieren. Ein traditioneller Ansatz für neue metallbindende Verbindungen beruht auf Kernrezeptoren mit bereits bekannten Bindungseigenschaften und der Modifizierung ihres Substitutionsmusters zur Variation von Bindungsstärke und Selektivität.

3.1.1. Neuartige metallbindende Peptidliganden

Dieser Abschnitt beschreibt drei Beispiele der kombinatorischen Synthese neuer metallbindender peptidartiger Liganden ausgehend von einer Leitstruktur und zwei Beispiele, bei denen eine derartige Leitstruktur vorher unbekannt war. 1995 kombinierten Still und Mitarbeiter die oben erwähnten Konzepte und synthetisierten Bibliotheken von bis zu 10^5 peptidmodifizierten Cyclenen.^[99] Der Tetraazamacrocyclus Cyclen, seine Derivate und mehrere verwandte makrocyclische Liganden haben eine Affinität zu Metallionen wie Cu^{II} und Co^{II}; sie sind Gegenstand intensiver Untersuchungen und finden Verwendung als synthetische Transmembran-Ionophore.^[100] Die Wissenschaftler verknüpften eines der Ringstickstoffatome von Cyclen mit einem Polyethylenglykol-Poly-styrol-Pfropfcopolymerharz (PEG-PS-Harz). Die verbleibenden drei sekundären Stickstoffatome wurden dann zur weiteren Substitution nach der „Split-pool“-Methode zur Bibliothekdiversifizierung verwendet. Peptid-Seitenketten, abgeleitet aus einem Pool von 19 Seitenkettengeschützten Aminosäuren (AA_n), wurden über Aminoethyl-Spacer durch die etablierte Fmoc-Festphasen-Peptidsynthese (Fmoc = Fluoren-9-ylmethoxycarbonyl) angeknüpft. Vier verschiede-

ne Bibliotheken wurden aufgebaut, die in bezug auf die Länge und die Art der peptidartigen Seitenketten variierten (Abbildung 8).

Modell eines metallbindenden Cyclenliganden:



Bibliothek 1: R = $(\text{CH}_2)_2\text{NHAA}_1\text{NH}_2$ (19)

Bibliothek 2: R = $(\text{CH}_2)_2\text{NHAA}_1\text{AA}_2\text{NH}_2$ (361)

Bibliothek 3: R = $(\text{CH}_2)_2\text{NHAA}_1\text{AA}_2\text{AA}_3\text{NH}_2$ (6859)

Bibliothek 4: R = $(\text{CH}_2)_2\text{NHAA}_1\text{AA}_2\text{AA}_3\text{AA}_4\text{NH}_2$ (130321)

= Polyethylenglykol-modifiziertes Polystyrolharz

Abbildung 8. Bibliotheken von peptidischen, Cu^{II} -Ionen bindenden Liganden auf der Basis des Makrocyclus Cyclen, die durch Festphasensynthese synthetisiert wurden. Die Zahlen in Klammern geben die entsprechende Größe der synthetisierten Bibliothek an. AA_i = D-L-Ala, Val, Pro, Ser, Gln, Asn, Lys, Glu, Asp, Gly.

Die seitenkettengeschützten und entschützten Harze wurden mit verdünnten wässrigen Cu^{II} - und Co^{II} -Lösungen behandelt. Selektive Metallbindung wurde durch Beobachtung der charakteristischen blauen und roten, durch Komplexbildung von Cu^{II} bzw. Co^{II} entstehenden Farben analysiert. Anschließende Entschlüsselung der chemisch kodierten Polymerkugelchen mit Hilfe von Stills Kodierungs/Dekodierungs-Methode^[101] ermöglichte die Identifizierung der für die selektive Bindung der Metallionen verantwortlichen Ligandenstrukturen. Die peptidartigen Sequenzen waren im allgemeinen für Cu^{II} - und Co^{II} -Ionen verschieden, und die Länge und die chemischen Eigenschaften der Peptidanteile beeinflussten sowohl bei den geschützten als auch den ungeschützten Aminosäuren die Affinität der neuen peptidartig funktionalisierten Tetraamine für Cu^{II} - und Co^{II} -Ionen im Vergleich zum entsprechenden nichtfunktionalisierten oder alkylierten Cyclenkern.

In einem eng verwandten Beispiel wurde die durch Kristallstrukturanalyse ermittelte Struktur des rekombinanten Metalloproteins Isopenicillin-N-Synthase (IPNS) als Leitstruktur für die Entwicklung einer Bibliothek verwendet. IPNS enthält in seinem aktiven Zentrum zwei eisenbindende Peptide, Ile-His-Arg und Trp-His-Glu-Asp-Val, die durch eine kurze Peptidsequenz verknüpft sind (Abbildung 9).^[102] Baldwin, Wood und Mitarbeiter untersuchten auf kombinatorischem Wege verschiedene Versionen harzgebundener Peptidbibliotheken der allgemeinen Struktur Harz-Arg-His-Ile-(AA_i)_n-Val-Asp-Glu-His-Trp-Ac (AA_i = Aminosäure; n = 1–3), in der Hoffnung, durch Untersuchung ihrer metallbindenden Fähigkeiten neue Katalysatoren zu entdecken.^[103]

Drei verschiedene Peptidbibliotheken mit insgesamt 7240 individuellen Oligomeren, die sich in Länge und Aminosäu-

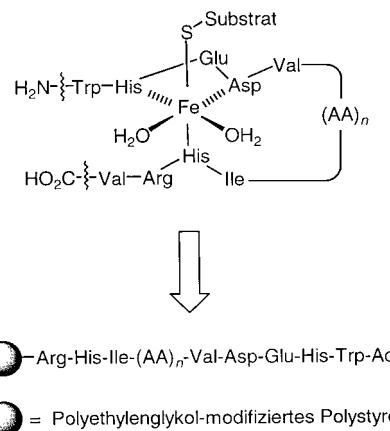


Abbildung 9. Ein Peptid auf der strukturellen Basis von Isopenicillin-N-Synthase. Oben: Schematische Darstellung des aktiven Zentrums. Die gewellten Linien stellen den Rest der Proteinkette dar. Unten: Darstellung einer synthetischen Peptidbibliothek zur Nachahmung metallbindender Domänen des Peptids. Größe der synthetisierten Bibliothek: 7420 Verbindungen, n = 0–3. AA = Aminosäure, Ac = Acetyl.

regehalt unterschieden, wurden durch Fmoc-Peptidsynthese an einem TentaGel-Harz hergestellt. Die Strategie „teilen, kuppeln und re kombinieren“ wurde zum Einbau von bis zu drei variablen proteinbildenden Aminosäuren zwischen die Peptidsequenzen Ile-His-Arg und Val-Asp-Glu-His-Trp verwendet. In Analogie zum oben beschriebenen Ansatz wurde die selektive Ionenbindung durch Umrühren der Harzkugelchen in wässrigen Lösungen von Cu^{II} , Fe^{II} und Co^{II} -Salzen bestimmt, wobei signifikante Metallionenbindung durch eine Farbänderung der Kugelchen angezeigt wurde. Im Hinblick auf Selektivität zeigte Co^{II} , bei dem eine Farbänderung von schwach Gelb nach Rosa/Lila eintrat, die besten Ergebnisse. Leider wurde keine Kodierungs/Dekodierungs-Strategie angewandt, um die zur Entstehung gefärbter Metallkomplexe führende Ligandenstruktur zu charakterisieren. Außerdem wurde die katalytische Aktivität der neuen Metallkomplexe in der einen ungesättigten Ring bildenden Reaktion des Arnstein-Tripeptids (ACV) zu Isopenicillin N nicht angesprochen.^[102]

Ein weiteres Beispiel für diese Strategie liefert das wohlbekannte aminotermrale Cu^{II} - oder Ni^{II} -bindende Strukturmotiv (ATCUN), das bei einigen natürlich vorkommenden Proteinen, z.B. bestimmten Albuminen wie HAS, BSA oder RSA oder den Neuromedinen C und K vorkommt.^[104] Charakteristisch für das ATCUN-Motiv sind 1) ein freier NH₂-terminus, 2) ein His-Rest in der dritten Position und 3) zwei dazwischenliegende peptidische Stickstoffatome, die die allgemeine Struktur, z.B. $\text{Ni}^{II} \cdot \text{AA}_1\text{-AA}_2\text{-His}$, generieren. Derartige Metalloproteine finden, insbesondere nach synthetischer oder biosynthetischer Verknüpfung mit Proteinen oder anderen Biomolekülen, zunehmende Verwendung in biochemischen Untersuchungen zu nichtkovalenten Protein-Nucleinsäure- und Protein-Protein-Wechselwirkungen, z.B. Protein-DNA-Spaltungen, oxidative Vernetzung von Proteinen oder gerichtete Proteinspaltungen.

Long et al. verwendeten ein kombinatorisches Positions-Scanning-Verfahren zur Optimierung der Spaltung von B-Form-DNA am Desoxyriboseteil durch Metallopeptide

der Struktur $\text{Ni}^{\text{II}} \cdot \text{AA}_1\text{-AA}_2\text{-His}$.^[105] Unter Verwendung von 18 proteinogenen Aminosäuren (alle außer Cys und Trp) wurden zwei Bibliotheken synthetisiert, in denen die erste (AA_1) und die zweite Position (AA_2) innerhalb der Basissequenz AA₁-AA₂-His variiert wurden. Die synthetischen kombinatorischen Bibliotheken wurden mit einem Standardverfahren auf der Grundlage der Boc-Schutzgruppentechnik (Boc = *tert*-Butoxycarbonyl) und der „Split-and-mix“-Technik an einem Methylbenzhydrylamin(mBHA)-Harz hergestellt und ergaben Tripeptide mit jeweils einem freien Aminoterminus und amidverknüpften Carboxytermini.

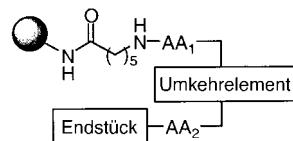
Eine erhöhte direkte DNA-Spaltungsaktivität relativ zum $\text{Ni}^{\text{II}} \cdot \text{Gly-Gly-His}$ -Standard wurde nach Inkubation der Tripeptide mit Ni^{II} -Ionen und oxidativer Aktivierung der resultierenden Metallkomplexe mit KHSO_5 oder MMPP (MMPP = Magnesiummonoperoxophthalat) beobachtet, wenn 1) die aminoterminale Position des Tripeptids eine hydrophobe Aminosäure wie Pro, Met, Arg oder Lys (fünf- bis achtfache Steigerung; Pro zeigte hier höchste Spaltungsaktivität) enthielt und 2) die zweite Position im Tripeptid eine ionische oder polare Aminosäure wie Lys, Arg, Met, Ser oder Thr war (drei- bis fünfzehnfache Steigerung; Lys zeigte hier höchste Spaltungsaktivität).

Die optimierte und resynthetisierte Metallotripeptiddomäne $\text{Ni}^{\text{II}} \cdot \text{Pro-Lys-His}$ zeigte im Vergleich zur Referenz $\text{Ni}^{\text{II}} \cdot \text{Gly-Gly-His}$ eine um eine Größenordnung erhöhte Aktivität für die oxidative Spaltung von DNA. Während Metallkomplexierungsfähigkeit und die Selektivität für A/T-reiche DNA der optimierten Metallopeptide nicht verändert wurden, wurde die DNA-Bindungsaffinität relativ zum $\text{Ni}^{\text{II}} \cdot \text{Gly-Gly-His}$ -Standard leicht erhöht, wie durch konkurrierende Bindungsexperimente mit Distamycin bestimmt wurde. Molecular-Modeling-Studien am Metallkomplex $\text{Ni}^{\text{II}} \cdot \text{Pro-Lys-His}$ führten zu einem Vorschlag für den Mechanismus einer erhöhten DNA-Bindungsspaltungsaktivität der Domäne durch vorher gebildete nichtkovalente Wechselwirkungen zwischen Metallotripeptid und DNA.

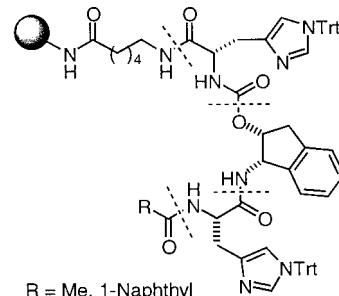
Drei Arbeitsgruppen verwendeten einen ähnlichen kombinatorischen Ansatz zur Entdeckung von selektiven metallbindenden Liganden. Im Unterschied zu den drei oben erwähnten Beispielen waren bei diesen Untersuchungen keine vordefinierten Metallbindungszentren vertreten, wobei die Metallionenbindungsfähigkeit der neuen Liganden wiederum auf peptidartigen Ketten basierte. Im ersten Beispiel beschrieben Jacobsen und Mitarbeiter die mit der „Split-pool“-Methode durchgeführte Synthese einer Bibliothek mit 12000 Komponenten, deren Ziel der Nachweis hochselektiver metallbindender Verbindungen direkt auf einem Feststoffträger war.^[106] In diesem Fall enthielten die Komponenten der Bibliothek vier variable Module: 1) eine Aminosäure, 2) ein Umkehrelement (ein cyclischer β -Aminoalkohol oder eine α -Aminosäure), 3) eine Aminosäure und 4) ein Endstück (Abbildung 10). Die Anordnung der stereochemisch definierten Bausteine wurde eingebaut „with the notion that this conformational restriction would encourage the formation of a potential binding site in which both amino acid side chains might interact with metal“.

Die neuen harzgebundenen Liganden wurden nach Stills Vorschrift^[101] in einem „Pool“-Assay durch Verrühren mit

Struktur eines metallbindenden Liganden:



Nickelbindende peptidische Liganden:



\bullet = Polyethyleneglykol-modifiziertes Polystyrolharz

Abbildung 10. Allgemeine Struktur eines metallbindenden Liganden mit einem Umkehrelement. Dargestellt sind einige spezifische Beispiele für Ni^{II} -bindende Liganden, die an fester Phase synthetisiert und untersucht wurden. Die Ligandenstrukturen wurden nach selektiver Anfärbung und Entschlüsselung der Synthesesequenzen bestimmt. AA_i = Aminosäuren; Trt = Trityl (=Triphenylmethyl).

Methanolösungen von Ni^{II} - und Fe^{III} -Salzen untersucht. Nach Zugabe von entsprechenden Indikatoren (Dimethylglyoxim für Ni^{II} , KSCN für Fe^{III}) wurden Kugelchen mit hohen Konzentrationen von Ni^{II} oder Fe^{III} mit einem Lichtmikroskop durch ihre rote bzw. orangerote Farbe identifiziert. Die chemischen Marker wurden ohne Auswirkungen für den Peptidliganden vom Festphasenträger abgespalten, was die Dekodierung des chemischen Syntheseverlaufs eines individuellen selektiven metallbindenden Liganden ermöglichte. Mehrere neuartige Liganden, die Ni^{II} oder Fe^{III} selektiv binden, wurden beschrieben; sie enthielten in allen Fällen His-Reste und in den meisten Fällen einen Satz von zwei Umkehrelementen und/oder Endstücken.

In einem zweiten Beispiel wurde von Schneider-Mergener und Mitarbeitern eine kombinatorische Bibliothek eines Cellulose-gebundenen Hexapeptids synthetisiert und zur Identifizierung von $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -bindenden Peptiden durchsucht.^[107] Aufgrund seiner geringen Kosten, seiner idealen physikalischen Eigenschaften und seiner weitverbreiteten Verfügbarkeit spielt mit organischen Verbindungen, Proteinen, Peptiden oder Antikörpern komplexiertes $^{99\text{m}}\text{Tc}$ eine wichtige Rolle beim Radioimmunnachweis (RAID, radioimmuno-detection) von Organen und bei Bildgebungsverfahren zur Detektion von Tumoren. Diese Wissenschaftler synthetisierten eine kombinatorische Bibliothek von etwa 8000 Hexapeptiden der allgemeinen Struktur B₁-X-B₂-X-B₃-X, wobei sich die Aminosäuren B_i ($i=1-3$) an den definierten Positionen 1, 3 und 5 innerhalb der Hexapeptidsequenz befanden und aus einer der 20 proteinogenen Aminosäuren bestanden. Die Aminosäuren X_i in den Positionen 2, 4 und 6 wurden „systematisch zufallsfunktionalisiert“. Automatische

Synthese an Cellulose („spot synthesis“) ergab eine räumlich adressierbare Bibliothek der Hexapeptide. Nach der Inkubation wurde die Bibliothek durch Phophoreszenz auf ^{99m}Tc -Affinität durchsucht, wobei eine wäßrige Perotechnatlösung als ^{99m}Tc -Quelle verwendet wurde. Neben einer Vielzahl von Cystein-haltigen Hexapeptiden, die für ihr starkes Komplexbildungsvermögen mit ^{99m}Tc bekannt sind, zeigten auch Peptidliganden mit den Aminosäuren His, Lys, Arg und Met signifikante Affinität für das Radioisotop. Ein Positions-Scanning von zwei zusätzlichen Bibliotheken ergab die drei X-Positionen und identifizierte die nicht Cystein enthaltenden Primärsequenzen Lys-Gly-His-Ser-His-Val und Lys-Ala-Met-Tyr-His-Gly als ausgezeichnete ^{99m}Tc -Liganden.

Die vorstehend aufgeführten Beiträge illustrieren den erfolgreichen Einsatz kombinatorischer Methoden, z.B. die Festphasen-Parallelsynthese und die „Spot-Synthese“, die „Split-and-mix“-Methode und Kodierungs/Dekodierungs-Verfahren, zur Identifizierung potentieller Liganden und ihrer metallorganischen Komplexe. Obwohl die verwendeten Suchwerkzeuge in den meisten Fällen relativ einfacher Art waren, ermöglichte der hohe Grad der Parallelität und die Einfachheit dieser Ansätze die effiziente und rasche Untersuchung von buchstäblich Tausenden von Liganden. In allen Fällen erzeugten die neuen Ligandenstrukturen durch diverse funktionelle Gruppen und konformativ Einschränkungen eine Vielzahl potentieller Koordinationsumgebungen, ein Konzept, das häufig eingesetzt wurde. Katalytische Untersuchungen wurden in diesen Studien nicht angesprochen.

Eine Bibliothek von Undecapeptiden mit 625 Komponenten wurde kürzlich bezüglich katalytischer Aktivität bei der Phosphatolyse durchsucht, wobei Testsubstanzen verwendet wurden, die bei Anwesenheit von Sauerstoff unlösliche Indigofarbstoffe bilden. Mit einer „Split-and-mix“-Methode synthetisierten Berkessel und Héault auf festen Trägern die Sequenzen Phe-X-GlyGly-X-GlyGly-X-GlyGly-X, wobei X eine der Aminosäuren Arg, His, Tyr, Trp oder Ser repräsentiert.^[108] Ungefähr 2500 Kugelchen wurden mit Cu^{II}-, Zn^{II}-, Fe^{III}-, Co^{III}-, Eu^{III}-, Ce^{IV}- und Zr^{IV}-Lösungen inkubiert; nur bei Anwesenheit von Zr^{IV} zeigte die Beobachtung der blauen Indigo Farbe katalytische Hydrolyseaktivität an. Die vielversprechendsten Verbindungen wurden isoliert, identifiziert und auf festen Trägern und in Lösung synthetisiert, um die Ergebnisse der Bibliothek zu bestätigen.

3.1.2. Kombinatorische Bibliotheken polymerer Katalysatoren als Enzymmimetika

Aufgrund ihrer hohen Selektivitäten und Aktivitäten unter relativ milden Reaktionsbedingungen werden biologische Enzyme oft als die idealen Katalysatoren betrachtet.^[109] Enzyme finden deshalb breite industrielle Verwendung in einer Vielzahl chemischer Reaktionen, z.B. als hydrolytische Detergentien, bei Fermentationsprozessen und sogar in organischen Synthesen zur Umwandlung funktioneller Gruppen oder zur Trennung von racemischen Gemischen.^[110]

Hohe Enzymkosten und Schwierigkeiten bei der Durchführung und Prozeßkontrolle enzymkatalysierter Reaktionen sowie die Aussicht auf Verbesserung ihrer Vielseitigkeit, ihrer Kompatibilität und ihrer Effizienz veranlaßten Chemiker zum

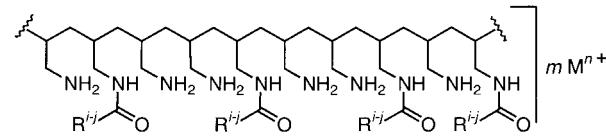
rationalen Design und zur Synthese zahlreicher Klassen synthetischer Enzymkatalysatoren niedrigen Molekulargewichts („Synzyme“), die eine natürliche enzymatische Funktion oder Struktur nachahmen. Obwohl das Ziel einer effizienten Nachahmung der Enzymkatalyse bei den meisten dieser Bemühungen nicht realisiert werden konnte, haben diese Untersuchungen dennoch wichtige Erkenntnisse über enzymatische Reaktionen erbracht.^[111]

Menger und Mitarbeiter untersuchten einen neuen Ansatz zur Identifizierung neuer organischer Katalysatoren, indem sie eine Vielzahl zufallserzeugter Systeme auf ihr katalytisches oder reaktives Potential durchsuchten, wobei sie hofften, Verbindungen zu erhalten, in denen die korrekte Anordnung mehrerer funktioneller Gruppen die Katalyse einer gewünschten Reaktion bewirken könnte.^[112] Dieser Ansatz zur Entdeckung von Katalysatoren unterscheidet sich deutlich von „empirischen“ Methoden, bei denen nur begrenzte Kenntnisse aus früheren Untersuchungen vorliegen, oder von „rationalem“ Methoden, bei denen ein mehr oder weniger detailliertes Verständnis der fundamentalen Reaktionsschritte vorliegt, jedoch das Problem der Identifizierung eines spezifischen Katalysators in den Reaktionsmischungen besteht.

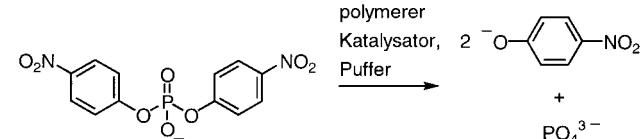
Die Entdeckung von Katalysatoren mit Phosphatase-Aktivität zur hydrolytischen Spaltung von Phosphoresterbindungen, die 1995 von derselben Arbeitsgruppe beschrieben wurde, war eine der ersten Anwendungen dieses Konzepts in der kombinatorischen Katalyse.^[113] In ihrer Studie wurde kommerziell erhältliches Polyallylamin mit verschiedenen Kombinationen und Mengenverhältnissen von acht Carbonsäuren gemischt und ergab zufallsfunktionalisierte Polymere mit Amid-Konzentrationen von 5 bis 45% (Schema 1). Die Polymermischungen wurden dann in Gegenwart verschiedener Metallionen wie Mg^{II}, Zn^{II} und Fe^{III} auf katalytische Aktivität bei der Hydrolyse von Bis(*p*-nitrophenyl)phosphat überprüft.

Spektrophotometrische Messungen der Absorption des gebildeten *p*-Nitrophenolat-Ions lieferten Anfangsgeschwindigkeiten für die Hydrolyse von Bis(*p*-nitrophenyl)phosphat. Weder das nichtfunktionalisierte Polyallylamin noch die mit nur einer Sorte von Carbonsäuren derivatisierten Polymere

Struktur der funktionalisierten Katalysatoren:



Testreaktion:

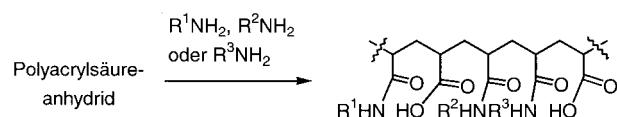


Schema 1. Modell eines hydrolytisch aktiven Polyallylamin-katalysators, der in unkontrollierter Weise mit verschiedenen Carbonsäurederivaten funktionalisiert wurde und in dieser Form die Hydrolyse aktiverter Phosphate katalysiert. R^{i,j}: funktionalierte organische Reste.

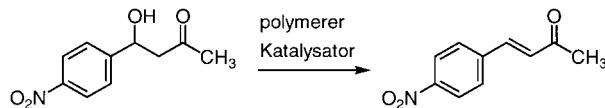
ergaben ein katalytisch aktives Polymer. Signifikante Beschleunigungen ($k_{\text{cat}}/k_{\text{uncat}}$) der Reaktion mit Faktoren von bis zu 3×10^4 (höher als die eines katalytischen Antikörpers für dieselbe Reaktion^[114]) wurden für eine Polymerzusammensetzung beobachtet, die 15 % 4-Imidazolessigsäure, 10 % *p*-Hydroxybenzoësäure, 7.5 % Octansäure und 5 % Fe^{III} enthielt. Andere Kombinationen waren weitaus weniger aktiv. Die Zufallsnatur der Synthese des polymeren Katalysators hat zur Folge, daß nur begrenzte Informationen über die Struktur des katalytisch aktiven Zentrums erhältlich sind, wobei die Wissenschaftler entgegenhalten und betonen, daß ihr Hauptinteresse der Funktion und nicht der Struktur galt.

Eine ähnliche, jedoch technisch weiter entwickelte Strategie führte zur Entwicklung eines polymeren Katalysators zur Reduktion von α -Oxoestern zu den entsprechenden α -Hydroxysäuren, z. B. von Benzoylameisensäure (PhCOCO_2^-) zu Mandelsäure.^[115] Das automatische Pipettieren aller zur Bildung der Amidbindung erforderlichen Reagentien ermöglichte die Synthese von insgesamt 8198 polymeren Varianten. Die zufallsmäßige Funktionalisierung der Amino- oder Iminogruppen von Polyallylamin(PAA)- bzw. Polyethylenimmin(PEI)-Katalysatorträgern in Konzentrationen von 20 bis 60 % wurde mit drei oder vier funktionalisierten Carbonsäuren erhalten. Zusätzlich wurde 5 bis 10 % 1,4-Dihydropyridin (DHP) als Reduktionsmittel verwendet, von dem aus NADH-Modellsystemen bekannt ist, daß es aktivierte Ketone zu Alkoholen reduziert. Nachfolgend wurde in Gegenwart von Cu^{II}-, Mg^{II}- und Zn^{II}-Ionen das Verschwinden des Dihydropyridin-Chromophors durch parallele Spektrophotometrie verfolgt, mit dem Ergebnis, daß sich etwa 92 % der kombinatorischen Variationen als katalytisch inaktiv erwiesen. Die beiden aktivsten Polymerzusammensetzungen wurden identifiziert, und das aktive auf PEI basierende Polymer hatte eine Zusammensetzung von 5 % DHP, 2.5 % 2-Imidazolessigsäure, 15 % 2-Naphthylcarbonsäure, 2.5 % 3-Sulfanylpropionsäure und 5 % Zn^{II}.

In jüngerer Zeit war die Entwicklung eines kombinatorischen Polymers zur Katalyse der biologisch relevanten Dehydratisierung aus β -Hydroxyketonen das Ziel zahlreicher Forschungsvorhaben. Ausgehend von der Annahme, daß polymere Katalysatoren mit sauren und basischen funktionalen Gruppen in geeigneter räumlicher Orientierung diese Reaktion katalysieren könnten (Schema 2),^[116] wurden Polymere aus Polyacrylanhydrid durch Aminolyse mit Gemischen von drei bis vier Aminen aus einer Bibliothek von 11 Aminen hergestellt. Aus 14 Kombinationen von Aminen in 96 verschiedenen Verhältnissen wurden unter ähnlichen Bedingungen wie oben beschrieben insgesamt 1344 Polymervariationen erzeugt, die jeweils mit Amidbindungen in Konzentrationen bis zu 20 % funktionalisiert waren. Bei der parallelen Spektrophotometrie des Auftretens des α,β -ungeättigten β -Arylketons zeigten etwa 1 % der polymeren Katalysatoren eine signifikante Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit (um den Faktor 920 bei pH 7.0 und 23°C) relativ zur Hintergrundreaktion. Im Vergleich dazu wies die antikörperkatalysierte Dehydratisierung des Testsubstrats eine Erhöhung der Katalysegeschwindigkeit um den Faktor 1200 relativ zur Hintergrundreaktion auf.^[117] Ein interessantes Merkmal war die Beobachtung eines nichtbiologischen „in-



Screening-Reaktion:

Schema 2. Beispiel eines polymeren Katalysators auf der Basis von Polyacrylanhydrid. Das Polymer wurde in unkontrollierter Weise über Amidbindungen derivatisiert; es katalysiert die Dehydratisierung eines β -Hydroxyketons.

duced fit“, d. h. eine durch Änderung von Reaktionsparametern wie Temperatur und pH-Wert hervorgerufene substratinduzierte Umwandlung in eine katalytisch aktive Konformation.

Ionenaustrauscherharze, besonders solche mit quartären Ammoniumeinheiten zum Anionenaustausch, zeigen eine deutliche Steigerung der Hydrolysegeschwindigkeit aktivierter Ester wie *p*-Nitrophenyldiphenylphosphat.^[118] Ford und Miller berichteten 1998 über die parallele Synthese einer Bibliothek von 32 anionenaustauschenden Alkylmethacrylatharzen.^[119] Die Harze wurden hergestellt durch radikalische Polymerisation aus 25 Gew.-% Vinylbenzylchlorid, 73 Gew.-% aliphatischen Methacrylaten, 1 Gew.-% Divinylbenzol zur Quervernetzung und 1 Gew.-% (*m/p*-Vinylbenzyl)trimethylammoniumchlorid als Stabilisator. Die Harze unterschieden sich in der Zahl und Kombination der aliphatischen Monomere. Anionenaustauschzentren wurden durch Umsetzung der Benzylchloridreste mit Trimethylamin oder Tributylamin eingeführt und ergaben Anionenaustauschpartikel mit 19–20 % quartären Ammoniumeinheiten (Abbildung 11).

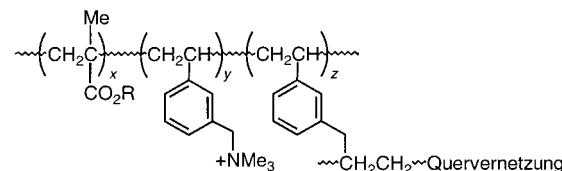
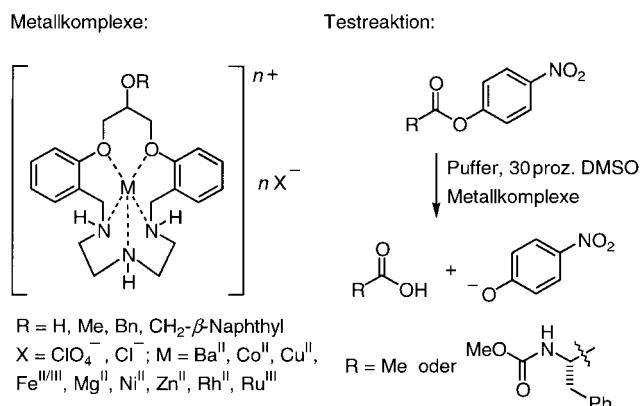


Abbildung 11. Struktur eines Trimethylammonium(TMA)-funktionalisierten Polymers.

Geschwindigkeitskoeffizienten für eine Reaktion pseudoerster Ordnung wurden für die ersten 20 % der Umsetzung aus den spektrophotometrisch erhaltenen Daten der Bildung des *p*-Nitrophenolat-Ions berechnet. Die relativen Geschwindigkeitszunahmen reichten von 2.3 bei einem Polystyrol-Trimethylammonium(TMA)-Harz bis 16.5 bei einem 2-Ethylhexylmethacrylat-Tributylammonium(TBA)-Harz. Harze mit einer 2-Ethylhexylmethacrylat-Gruppe erwiesen sich im allgemeinen als aktivste Katalysatoren, und mehrere weitere Leistungsmerkmale konnten aus der Molekülstruktur abgeleitet werden. Dieser parallele Syntheseansatz ermöglichte die rasche Evolution von Harzkatalysatoren und kann ebenso zur Identifizierung von aktiven Polymerkatalysatoren für viele andere wichtige chemische Reaktionen eingesetzt werden.

3.1.3. Kombinatorische Metallkomplexe als Enzymmimetika

Enzymmimetika zur Hydrolyse aktivierter Ester oder Phosphate stehen weiterhin im Mittelpunkt des Interesses. Nach einem Konzept, das dem Ansatz von Still et al.^[99] zum Maßschneidern der Bindungseigenschaften von Liganden ähnelt, synthetisierten und untersuchten Janda und Mitarbeiter neuartige Übergangsmetallkomplexe auf ihre Funktion als Enzymmimetika, die die Hydrolyse von Carbonsäureestern katalysieren.^[120] Ausgehend von einem Hydroxyazakronenether mit bekannter Affinität für mehrere Übergangsmetallionen erhielt man durch eine konventionelle dreistufige O-Alkylierungssequenz drei weitere makrocyclische Liganden (Schema 3). Diese vier Liganden wurden dann mit zehn



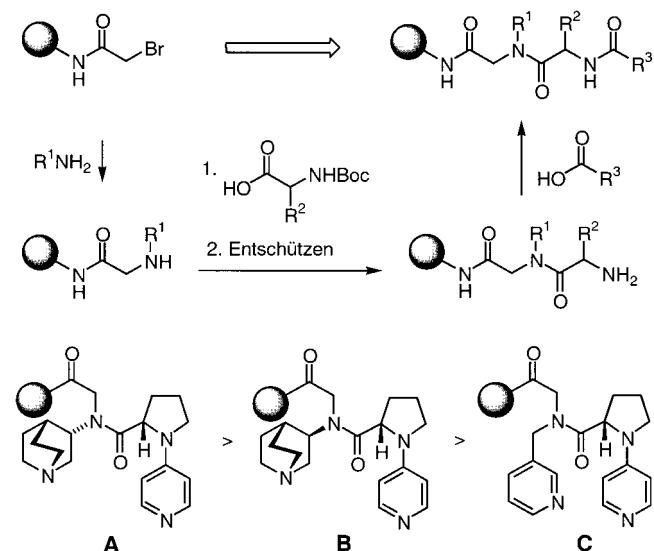
Schema 3. Allgemeine Struktur der Übergangsmetallkomplexe von Hydroxy- oder Alkoxyazakronenethern, die die Hydrolyse aktiverter Carbonsäureester katalysieren.

Übergangsmetallionen komplexiert. Die Bibliothek der Übergangsmetallkomplexe mit 40 Komponenten wurde ohne vorherige Reinigung oder Isolierung der Zwischenstufen parallel auf hydrolytische Aktivität gegenüber den bekannten Modellsubstraten *p*-Nitrophenylacetat und N-Methoxycarbonyl-L-phenylalanin-*p*-nitrophenylester überprüft. Anfangsgeschwindigkeiten wurden durch wiederholtes Messen der Absorption des *p*-Nitrophenolat-Ions bestimmt. Zink- und Cobaltkomplexe ergaben nur mäßige Geschwindigkeitszunahmen ($k_{\text{obs}}/k_0 = \text{ca. } 3$), und die kinetischen Daten deuteten an, daß die Systeme sich nicht wie hydrolytische Enzyme verhielten, da eine lineare Abhängigkeit sowohl von der Substrat- als auch der Metallkomplex-Konzentration beobachtet wurde.

Unterdessen erweiterten die Wissenschaftler ihre Methode auf die Synthese der entsprechenden Azakronenether-Lanthanoidkomplexe, die Phosphatester hydrolysieren können – eine äußerst wichtige chemische Umwandlung in der Nukleinsäurechemie.^[121] Die synthetischen Lanthanoidkomplexe katalysierten die Spaltung von Phosphodiester- und Phosphotriesterbindungen sowie von doppelsträngiger DNA, was die Möglichkeit zur Verwendung dieser Verbindungsklasse als Therapeutika erschließt. Eine weitere wichtige potentielle Anwendung ist die hydrolytische Dekontamination giftiger Organophosphate, Phosphonate und Fluorophosphate, die in

großen Mengen als Insektizide verwendet und als chemische Kampfstoffe gelagert werden.

Die Nachahmung der Hydrolyse aktiverter Esterbindungen ist nicht die einzige enzymkatalysierte Reaktion, die für den Chemiker interessant ist. Ausgehend von der Annahme, daß Mimetika für Acyltransferasen ein konzertiertes Wechselspiel zwischen gebundenen funktionellen Gruppen erfordern (der Katalysator sollte eine geeignete Base enthalten, die in unmittelbarer Nähe und in richtiger Orientierung relativ zu einem nucleophilen Zentrum kovalent gebunden ist), beschrieben Taylor und Morken 1998 eine durch „Split-pool“-Methoden auf ungefähr 7000 kodierten Polymerkügelchen hergestellte Bibliothek von 3150 verschiedenen Acylierungskatalysatoren.^[122] Ihre auf speziellem Tentagel-S-NH₂ synthetisierten trimeren Katalysatoren bestanden aus drei Modulen: 1) einem primären Amin, 2) einer geschützten Aminosäure mit dem Endstück *N*-4-Pyridylprolin und 3) funktionalisierten Carbonsäuren (Schema 4). Die aufgrund



Schema 4. Festphasensynthese einer Bibliothek nucleophiler Acylierungskatalysatoren. Die Strukturen der katalytisch aktivsten Spezies (A–C) haben alle das *N*-4-Pyridylprolin-Strukturelement. R¹, R², R³ = funktionisierte organische Reste; Boc = *tert*-Butoxycarbonyl.

der exothermen katalytischen Acetylierung von Ethanol auftretenden Temperaturänderungen wurden direkt an den schwimmenden Polymerträgern durch IR-Thermographie (siehe Abschnitt 5.1) verfolgt. Die 23 „heißen“ Kügelchen wurden dann manuell ausgewählt, und ihre Dekodierung ergab die Katalysatorstrukturen (Abbildung 12). Die meisten dieser Katalysatoren enthielten *N*-4-Pyridylprolin als Endstück und entweder (*R*)- oder (*S*)-3-Aminoquinuclidin als primäre Aminkomponente (Schema 4, Strukturen A–C). Diese Arbeit ist insofern interessant, als die Autoren mit Erfolg die IR-Thermographie als elegante parallele Untersuchungsmethode einsetzen. Sie stellten außerdem fest, daß die Auswertung organometallischer Bibliotheken und die Untersuchung der ligandenbeschleunigten Metallkatalyse interessanter Reaktionen neuartige Katalysatorstrukturen mit möglicherweise neuen Katalysewegen ergeben könnte.

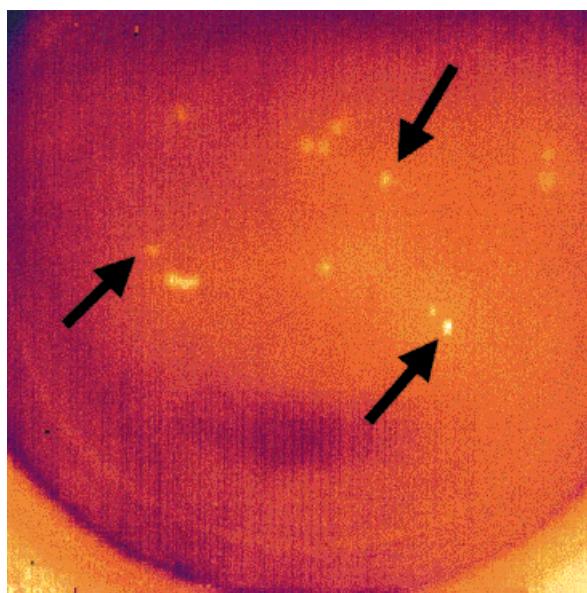


Abbildung 12. IR-thermographische Aufnahme von ca. 20 polymergebundenen Acylierungskatalysatoren in Gegenwart von ca. 3000 katalytisch nicht aktiven Polymerperlen. Die Pfeile zeigen auf drei der 14 sichtlich „heissen“ Polymerperlen. (Wiedergabe mit Genehmigung der Autoren.^[122] © 1998 American Association for the Advancement of Science.)

3.2. Kombinatorische Katalyse in der asymmetrischen Synthese

Die Bedeutung und praktische Anwendbarkeit der asymmetrischen Synthese zur Herstellung von optisch reinen oder enantiomerenreichen Verbindungen ist wohlbekannt.^[123] Die wünschenswerteste und wohl auch schwierigste der chemischen Umwandlungen ist die katalytische asymmetrische Synthese, bei der ein einziges chirales Katalysatormolekül Millionen von erwünschten chiralen Produktmolekülen erzeugen kann, ein Verfahren, das als „Chiralitätsmultiplikation“ bezeichnet worden ist. Die asymmetrische Katalyse repräsentiert somit einen signifikanten wirtschaftlichen Vorteil gegenüber der „stöchiometrischen“ asymmetrischen Synthese, und die Entwicklung neuer Methoden zur Entdeckung asymmetrischer katalytischer Reaktionen ist ein wichtiges, in der Entwicklung befindliches Gebiet in der Chemie.

Strategien zur divergenten Synthese von Liganden, bei denen die Umwandlung einer Ligandenzwischenstufe in eine Reihe verschiedener chiraler Liganden ausgeführt wird, scheinen besonders erfolgversprechend zu sein. In den meisten Fällen ist der Ligand der Träger der chiralen Information und erzeugt somit eine diskriminierende chirale Umgebung in enger Nachbarschaft zum Metall-haltigen aktiven Zentrum des Katalysators. Die asymmetrische Synthese ist ein zur kombinatorischen Suche nach Katalysatoren besonders geeignetes Gebiet, da die asymmetrische Katalyse mechanistisch oft sehr kompliziert ist und kritische Variablen innerhalb des Parameterraums, der zur Entwicklung und Optimierung des Katalysators untersucht werden muß, wechselseitig voneinander abhängen. Multidimensionale Aufgabenstellungen im Hinblick auf die Entdeckung und Optimierung von Katalysatoren lassen sich auf diese Weise durch

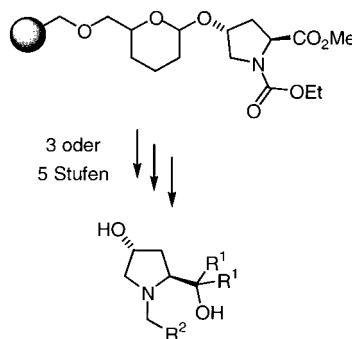
rasche parallele Synthese und Metallkomplexierung chiraler Ligandenbibliotheken in Verbindung mit automatisiertem oder High-Throughput-Screening auf effiziente Weise bearbeiten.

3.2.1. Kombinatorische Katalysatorbibliotheken für enantioselektive Additionen von Dialkylzink-Reagentien an Aldehyde

Die enantioselektive Addition von Dialkylzink-Reagentien an Aldehyde kann durch enantiomerreine Aminoalkohole katalysiert werden, und diese Reaktionsklasse wurde seit den Beobachtungen von Oguni und Omi 1984 sowie von Noyori und Mitarbeitern 1986 rasch entwickelt.^[124] Solche Aminoalkoholliganden sowie andere Liganden auf Prolinbasis wurden auch in großem Umfang zur Herstellung asymmetrischer Katalysatoren für enantioselektive Reduktionen von Ketonen und für asymmetrische Diels-Alder-Reaktionen eingesetzt.^[125] Chirale, polymergebundene β -Aminoalkohole wurden außerdem zur Katalyse der enantioselektiven Addition von Organozinkderivaten an Aldehyde verwendet.^[126]

Ellman und Mitarbeiter beschrieben 1995 die parallele Festphasensynthese einer kleinen Bibliothek substituierter 2-Pyrrolidinmethanolliganden.^[127] Zur Verankerung von *trans*-4-Hydroxy-L-prolinmethylester als Ligandengerüst an einem Merrifield-Harz wurde die parallele Festphasensynthese unter Verwendung eines abspaltbaren Tetrahydropyranol-Spacers verwendet.^[128] Die nucleophile Addition verschiedener Grignard-Reagentien und anschließende reduktive N-Alkylierung lieferten die gewünschten Aminoalkohole (Schema 5). Das „On-bead“-Screening der asymmetrischen Addition von Diethylzink an eine Vielfalt aromatischer (bis zu 94 % ee) und aliphatischer Aldehyde (bis zu 85 % ee) ergab eine leicht geringere Enantioselektivität im Vergleich zum entsprechenden freien Liganden in Lösung (Schema 5). Nähere Untersuchungen ergaben, daß die Reinigung der Liganden nicht notwendig war, um Katalysatoren vergleich-

Ligandsynthese:



Testreaktion:

10 Beispiele:
 $R^1 = Et, Ph, Ar; R^2 = H, Me, Ph$
 $R = Ph: \text{bis zu } 93\% ee$
 $R = iBu: \text{bis zu } 85\% ee$

○ = Polystyrolharz (Merrifield-Harz)

Schema 5. Parallele Festphasensynthese von pyrrolidinartigen Katalysatoren und deren Screening bei der enantioselektiven Addition von Diethylzink an Aldehyde.

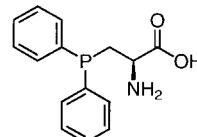
barer Leistungsfähigkeit bei aromatischen sowie bei aliphatischen Aldehyden zu erhalten. Diese frühen Arbeiten sind von Bedeutung, da sie eine allgemeine Strategie der Festphasensynthese zur Entwicklung von 2-Pyrrolidinmethanol-Liganden darstellen. Ein wirksamer Katalysator wurde gefunden, der die Addition von Diethylzink an aliphatische Aldehyde katalysiert, die im allgemeinen schlechtere Ergebnisse als aromatische Aldehyde liefern.

3.2.2. Chirale Phosphanliganden zur asymmetrischen Hydrierung

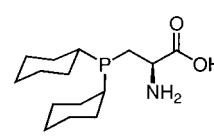
In der homogenen Katalyse spielen Phosphane eine äußerst wichtige Rolle bei den durch späte Übergangsmetalle katalysierten Verfahren, z.B. der Hydrosilylierung, Hydroformylierung, Carbonylierung, Olefindimerisierung und nicht zuletzt auch der Hydrierung.^[129] Das von Monsanto hergestellte Arzneimittel L-Dopa, ein zur Behandlung der Parkinson-Krankheit eingesetztes Phenylalaninderivat, war beispielsweise einer der ersten bedeutsamen kommerziellen Erfolge eines chiralen katalytischen Prozesses. Die Reaktion besteht aus einer asymmetrischen katalytischen Hydrierung einer *N*-Acylaldehydeaminoäure zu einer *N*-Acylaminoäure, wobei ein Rh^I-Katalysator mit chelatbildenden tertiären Phosphanliganden verwendet wird.^[130] Ein weiteres wichtiges Beispiel ist die Synthese des neuartigen HIV-Proteaseinhibitors Indinavir von Merck, der derzeit unter dem Namen Crixivan vermarktet wird.^[130]

Phosphan-haltige Aminosäuren wurden ursprünglich synthetisiert, um die Konformationszustände von Peptiden zu beeinflussen und um die Strukturen von Peptiden nach der Bindung von Metallen zu stabilisieren und zu kontrollieren.^[131] Ihre Anwendung auf die asymmetrische katalytische Hydrierung wurde 1996 von Gilbertson und Wang beschrieben.^[132] Geysens Polyethylen-Stift-Methode wurde verwendet, um eine Bibliothek von 63 peptidomimetischen Liganden für die Rh^I-katalysierte Hydrierung von Methyl-2-acetamidoacrylat zum entsprechenden Aminosäurederivat *N*-Acetylalanin zu synthetisieren. Die allgemeine Primärstruktur der Liganden, die sich am besten als Ac-Ala-Aib-Ala-[P-enthaltendes, internes Peptid]-Ala-Aib-Ala-NH₂ beschreiben lässt, enthielt gemeinsame Ala-Aib-Ala-Sequenzen, um eine α -helixförmige Sekundärstruktur zu erzwingen und die Phosphanylgruppen der internen Peptidsequenz in enge Nachbarschaft zu bringen (Schema 6). Für die interne Sequenz wurden drei Klassen von strukturell verschiedenen, chiralen Tetra- und Pentapeptiden synthetisiert, indem die neuartigen Aminosäuren Dicyclohexyl- und Diphenylphosphanylserin (Cps bzw. Pps) mit zwei oder drei hydrophoben Aminosäuren kombiniert wurden. Die einzelnen festphasengebundenen Liganden wurden direkt in einem parallelen 24-Fläschchen-Reaktor untersucht. Dieser war mit einem Gaschromatographen gekoppelt, der mit einer chiralen stationären Phase ausgestattet war. Somit ließ sich die Enantioselektivität und Gesamtausbeute bestimmen. Obwohl nur mäßige Enantiomerenüberschüsse (bis zu 18.3% ee) beobachtet wurden, konnten dennoch einige Trends und Korrelationen zwischen Peptidsequenz und Selektivität ermittelt werden.

Phosphanylaminosäuren:

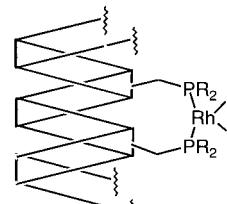


Pps



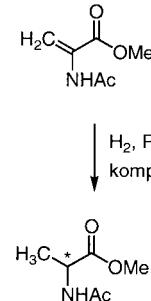
Cps

peptidischer Katalysator:



Rh^I an der *i*- und *i*+4-Position
der Helix gebunden

Testreaktion:



Schema 6. Screening einer polymergebundenen Bibliothek α -helicaler Peptid/Phosphan-Rh^I-Katalysatoren für die enantioselektive Hydrierung von prochiralem 2-Acetamidoacrylsäuremethylester zu *N*-Acetylalaninmethylester.

3.2.3. Durch Schiff-Base-artige Liganden katalysierte asymmetrische Reaktionen

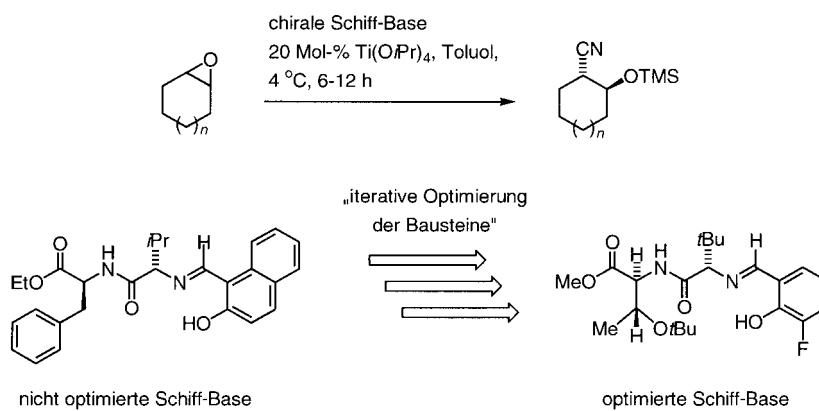
Die folgenden Beispiele von Snapper, Hoveyda und Mitarbeitern^[133] sowie die von Jacobsen und Mitarbeitern^[134] beschreiben die erfolgreiche Anwendung eines auf etablierten funktionellen Bausteinen beruhenden modularen Ansatzes zur raschen Entdeckung neuartiger Katalysatoren. In beiden Fällen wurden aus aminosäuremodifizierten, chiralen Schiff-Basen bestehende Liganden untersucht. Imine oder Schiff-Basen vom Typ Salen oder Hemisalen sind von großem Interesse und werden ausgiebig untersucht, da sie leicht zugänglich sind und gut charakterisierte Bindungseigenschaften haben. Daher sind sie wichtige Ligandenklassen für verschiedene Bereiche der Chemie, besonders aber für die asymmetrische Katalyse.^[135]

Asymmetrische Ringöffnungsreaktionen (achiraler) *meso*-Epoxide gehören zur Klasse der als „Desymmetrisierungen“^[136] bezeichneten chemischen Umsetzungen, bei denen chirale Zielmoleküle durch „Off-mirror“-Reaktionen von *meso*-Verbindungen unter Verwendung chiraler Katalysatoren oder chiraler Hilfsstoffe hergestellt werden.^[137] Zunächst wird dazu ein symmetrischer Baustein aus leicht zugänglichen Edukten synthetisiert. So eröffnet die Umsetzung von Cyclohexen zu *meso*-Cyclohexenoxid und dessen nachfolgende asymmetrische Desymmetrisierung den Zugang zu wichtigen chiralen, nichtracemischen Zwischenstoffen zur Synthese enantiomeren- und diastereomerenreicherter Pharmazeutika und Agrarchemikalien.^[137]

1992 beschrieben Oguni und Mitarbeiter die Addition von Trimethylsilylcyanid (TMSCN) an Epoxide, die durch Komplexe aus Titan und Schiff-Basen katalysiert wurde und racemische β -Cyanhydrine lieferte.^[138] Von diesen Untersuchungen ausgehend beschrieben Snapper, Hoveyda und Mit-

arbeiter 1996 eine diastereo- und enantioselektive Variante dieser Reaktion (Schema 7).^[133] Mit kombinatorisch optimierten chiralen Titan/Schiff-Base-Komplexen wurden nichtracemische β -Cyanhydrine in guten chemischen und optischen Ausbeuten erhalten. Chirale dipeptidartige Hemisalenliganden der allgemeinen Struktur SB-AA₂-AA₁-GlyOMe (SB = Schiff-Base oder Hemisalen, AA_i = Aminosäure) wurden in modularer Weise aus verschiedenen Aminosäure- und Aldehydbausteinen unter Verwendung paralleler Festphasenmethoden synthetisiert. Nach Abspaltung vom festen Träger, Komplexierung mit einem Titanalkoxid und paralleler Untersuchung der chiralen Lewis-Säuren im Hinblick auf Effizienz und Enantioselektivität wurde ein leistungsfähiges Katalysatorsystem zur Ringöffnung von Cyclohexenoxid mit 89 % ee entdeckt (Schema 7). Nachfolgende Untersuchungen derselben Arbeitsgruppe führten zu einer deutlichen Beschleunigung des Optimierungsprozesses, als herausgefunden wurde, daß die Abspaltung des Schiff-Base-Liganden vom festen Träger nicht erforderlich ist.^[139]

Testreaktion:

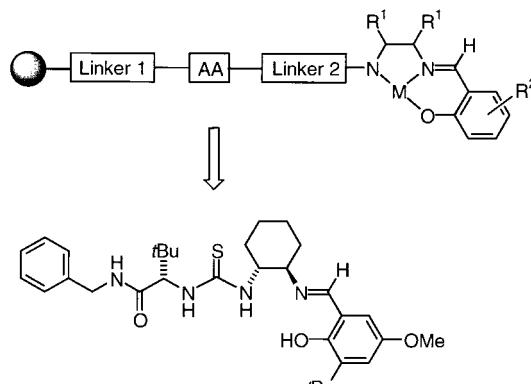


Schema 7. Eine neue Schiff-Base als Katalysator für die Ti-katalysierte enantioselektive Addition von TMSCN an *meso*-Epoxide, die durch iterative Optimierung mittels „Positions-Scanning“ entdeckt wurde.

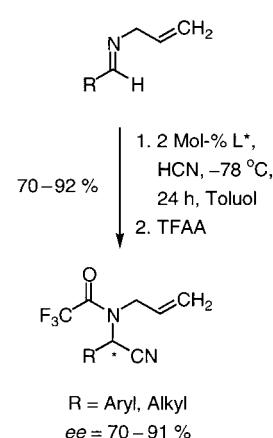
Mit einem ähnlichen Verfahren synthetisierten Sigman und Jacobsen 1998 polymergebundene Schiff-Base-Katalysatoren der allgemeinen Struktur Linker 1/Aminosäure/Linker 2/Komplex (Schema 8).^[134] Sie untersuchten die iterative „On-bead“-Optimierung von Liganden für die asymmetrische Hydrocyanierung von Iminen (Strecker-Synthese). Die Strecker-Synthese ist eine der einfachsten und wertvollsten Strategien zur asymmetrischen Synthese von α -Aminosäurederivaten.^[140] Durch die Wahl leicht zugänglicher Edukte und geeigneter Reaktionsbedingungen konnte die Ligandsynthese an der festen Phase durchgeführt werden (Schema 8).

Systematische, jedoch nicht unmittelbar einsichtige Permutationszyklen der verwendeten Bausteine („iterative Opti-

Katalysatormodell:



Testreaktion:



R = Aryl, Alkyl
ee = 70 – 91 %

kombinatorisch optimierter Katalysator

○ = Polyethylenglykol-modifiziertes Polystyrolharz

Schema 8. Kombinatorisch optimierte Schiff-Base als Ligand für die asymmetrische Strecker-Reaktion (Hydrocyanierung von Iminen). AA = Aminosäure; TFAA = Trifluoressigsäureanhydrid.

mierung“), z. B. die sequentielle Variation der Aminosäurekomponenten, der Art des Linkers oder der Diaminbrücke, ergaben nach Synthese von nur drei Ligandengenerationen einen übergangsmetallfreien Katalysator, der die Reaktion

aromatischer und aliphatischer Aldamine mit einem Enantiomerenüberschuß von 70 bzw. 83 % ermöglichte. Die Charakterisierung erfolgte durch GC an einer chiralen stationären Phase. Der beste Katalysator wurde in Lösung erneut synthetisiert und zeigte in einem unabhängig durchgeführten Experiment eine weitere Verbesserung der Enantioselektivität auf 91 % ee für ein aromatisches Aldimin. Dieselbe Arbeitsgruppe hat zwischenzeitlich einen äußerst aktiven chiralen Salen-Al^{III}-Komplex für dieselbe Reaktion beschrieben, mit dem Iminhydrocyanierungsprodukte mit bis zu 95 % ee erhalten wurden.^[141]

Dem Ansatz zur iterativen Optimierung der aus Modulen bestehenden Ligandenstruktur („Positions-Scanning“) liegen zwei Annahmen zugrunde: 1) ein unabhängiger und additiver Einfluß der einzelnen Bausteine und 2) das Fehlen von negativen kooperativen Effekten während ihrer systematischen Variation. Außerdem bietet dieser Ansatz, besonders in Verbindung mit automatischem Screening, nicht nur Möglichkeiten zur Identifizierung substratspezifischer Katalysatoren (Feinabstimmung), sondern auch zur Entdeckung von Liganden mit ungewöhnlichen Eigenschaften, die andernfalls dem Nachweis entgehen könnten.

Jacobsen et al. berichteten 1999 über die Entdeckung neuartiger Katalysatoren für die Epoxidierung von Alkenen.^[142] Durch ein Festphasensyntheseverfahren unter Verwendung eines Aminomethyl-Polystyrolharzes wurden Liganden, die potentielle metallbindende Strukturelemente enthielten, hergestellt. Die Liganden bestanden aus fünf Aminosäuren mit Donoratome enthaltenden Seitenketten

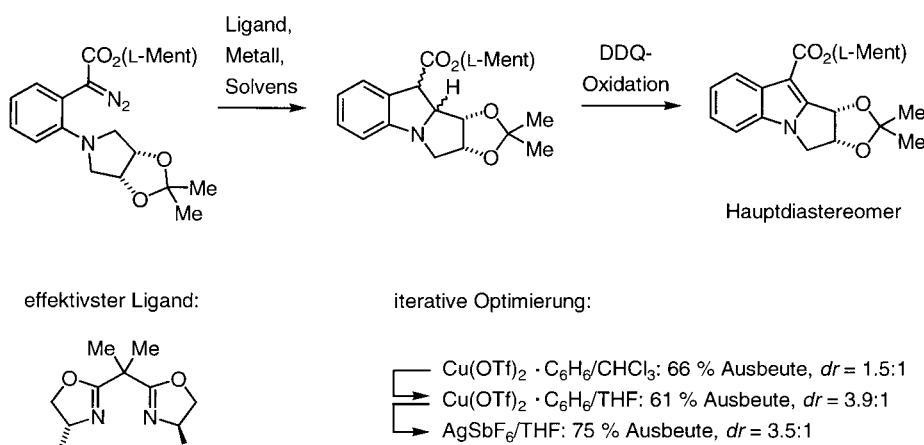
(Asp, Cys, His, Met und Ser), drei verschiedenen chiralen Linkern, die sich voneinander durch ihre Rigidität unterschieden (1-Amino-2-indanol, *trans*-1,2-Diaminocyclohexan und Ser), und zwölf funktionalisierten Endstücken, darunter Heterocyclen, Phosphane und Salicylimine, die über Imin- oder Amidbindungen angeknüpft wurden. Zunächst wurde die Fähigkeit der resultierenden 192 Liganden zur Metallbindung untersucht, indem eine Mischung aller 192 Liganden gleichzeitig 30 verschiedenen Metallionen, darunter Ti^{IV} , $V^{IV/V}$, Cr^{II} , $Mn^{II/III}$, $Fe^{II/III}$, Co^{II} , Ni^{II} , Cu^{II} , Zn^{II} , Zr^{IV} , Mo^0 , Pt^{IV} , $Ru^{II/III}$, Rh^{II} , Pd^{II} , Ag^I , $W^{0/VI}$, Re^{VII} , Ir^{IV} , Yb^{III} , ausgesetzt wurde, um alle 5760 möglichen Metall-Ligand-Kombinationen zu erhalten. Die Metallbindungsfähigkeit konnte nach Anfärbung der polymeren Trägerperlen mit selektiven anorganischen Reagentien beobachtet werden, wie bereits in früheren Studien beschrieben wurde.^[106]

Im ersten Screening-Prozeß wurde die gesamte vereinigte Ligandenbibliothek für die Epoxidierung von *trans*- β -Methylstyrol (TBMS) zur Ermittlung geeigneter Reaktionsbedingungen getestet. In einem zweiten Screening-Prozeß wurden 30 Portionen der Ligandenmischung, die 1) alle 192 Liganden und jeweils ein Metall, 2) alle 30 Metalle individuell sowie 3) eine metallfreie Kontrollprobe enthielten, durch GC-Produktanalyse auf ihre Epoxidierungsaktivität hin untersucht. Die Katalysatoren auf $VOSO_4$ - und $FeCl_2$ -Basis waren am aktivsten, doch auch $VOSO_4$ und $MeReO_3$ allein wiesen in Abwesenheit von Liganden eine deutliche Aktivität auf.

Anschließend wurden zwölf auf $FeCl_2$ basierende Ligandenbibliotheken, die jeweils eine Mischung der 16 Basisligandenstrukturen und ein Endstück enthielten, untersucht. Liganden, die Pyridinreste als Endstückelemente enthielten, waren die aktivsten Epoxidierungskatalysatoren. Weitere Entschlüsselung und zusätzliche Screening-Ergebnisse zeigten, daß die Zusammensetzungen der katalytisch aktivsten Katalysatoren außer auf $FeCl_2$ auf Ligandenstrukturen mit Pyridin-Endstückelementen, einem Serin-Linker und entweder Ser oder Cys als derjenigen Aminosäure, die an das Harz gebunden war, beruhten, obwohl für diese nur eine geringe Enantioselektivität für die Epoxidierung von TBMS zu beobachten war (4–7% ee). Eine optimierte, 96 Komponenten umfassende Ligandenbibliothek, die auf den vorher identifizierten Leitstrukturen für die Epoxidierungskatalysatoren beruhte, zeigte eine verbesserte Enantioselektivität für die Testreaktion (15–20% ee). Es sei darauf hingewiesen, daß die Forscher kombinatorische Strategien zur Leitstrukturbestimmung neuartiger Katalysatoren verwendeten und ihre neuen Katalysatoren nicht dadurch entdeckten, daß sie parallele Bibliotheken von Strukturanaloga mit bereits vorher bekannten Designmotiven synthetisierten.

3.2.4. Diastereo- und enantioselektive Metallcarben-C-H-Insertionen

Die intramolekulare C-H-Insertion von Metallcarbenen, die durch katalytische Zersetzung von Diazocarbonylverbindungen erhalten werden, ist eine einfache Methode zur Bildung von C-C-Bindungen. Die Reaktion benötigt Diazo-verbindingen, die günstig orientierte Substituenten haben, und wird oft von Rhodiumkomplexen katalysiert, die zur enantioselektiven Reaktionsführung typischerweise optisch reine, aus Aminosäuren abgeleitete Liganden enthalten.^[143] Sulikowski und Mitarbeiter beschrieben für diesen Reaktionstyp 1995 aktive Kupferkatalysatoren, die sie zur Synthese chiraler Indolderivate aus Diazoestern verwendeten.^[144] Diese Untersuchungen wurden später von Burgess et al. auf elegante Weise erweitert; sie setzten für dieselbe Reaktion ein hochparalleles Verfahren zur Optimierung von Ligand/Metall/Lösungsmittel-Kombinationen ein (Schema 9).^[145] In diesem Fall ermöglichte das parallele High-Throughput-



Schema 9. High-Throughput-Screening zur Entdeckung und Optimierung neuer Katalysatoren für die intramolekulare C-H-Insertion von Metallcarbenen, die aus α -Diazoestern gebildet werden, zur Synthese von Indolderivaten. L-Ment = L-Menthyl; dr = Diastereomerenverhältnis; DDQ = 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon.

Screening die Untersuchung einer großen Vielfalt von Systemen, von denen manche im Normalfall als zu ungewöhnlich angesehen worden wären, um ihre Überprüfung in einem sequentiellen Suchverfahren zu rechtfertigen.

Eine Bibliothek aus 96 katalytischen Systemen wurde in einer Standard-Mikrotiter/Filtrationsplatte aufgebaut, um eine stufenweise Variation der Reaktionsparameter zu gestatten. Das High-Throughput-Screening von Kombinationen von fünf verschiedenen natürlichen oder synthetischen chiralen Liganden, sieben Metallvorstufen und vier Lösungsmitteln wurde durch eine HPLC-Anlage mit Autosampler ermöglicht. Die anschließend durchgeführte Datenanalyse führte nicht nur zur Identifizierung von zwei leistungsfähigen, auf Bis(oxazolin)-Liganden basierenden Katalysatorsystemen, sondern außerdem zur Entdeckung eines neuartigen und unerwarteten, auf Ag^I basierenden Katalysatorsystems mit einer höheren Diastereoselektivität ($dr = 3.9:1$, THF, 10°C) als mit der des Originalsystems ($dr = 2.3:1$, CH_2Cl_2 , 25°C).

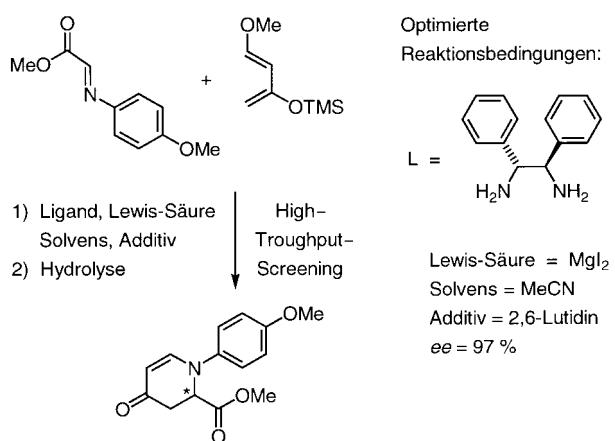
3.2.5. Homochirale Lewis-Säure-Katalysatoren für die asymmetrische Aza-Diels-Alder-Reaktion

Trotz erheblicher Fortschritte in der asymmetrischen Katalyse in den vergangenen zwei Jahrzehnten mangelt es bei vielen wichtigen Reaktionen an nützlichen enantioselektiven Katalysatoren.^[146] Obwohl Lewis-Säure-Katalysatoren breite Anwendung in der Katalyse der Bildung von C-C-Bindungen finden, scheint die Entwicklung von chiralen Lewis-Säure-Katalysatoren im Vergleich zu der von chiralen Übergangsmetallkatalysatoren wenig erforscht zu sein, gewinnt aber zunehmend an Interesse und ist Gegenstand intensiver Forschung.

Die asymmetrische Aza-Diels-Alder-Reaktion eröffnet einen effektiven Zugang zu optisch aktiven Stickstoffheterocyclen und anderen wichtigen Stoffklassen.^[147] Die asymmetrische Katalyse der Reaktion von Imin-Dienophilen ist bisher noch nicht erreicht, und die erfolgreiche asymmetrische Aza-Diels-Alder-Reaktion erforderte Methoden, bei denen chirale Auxiliare zum Einsatz kommen. Yamamotos stöchiometrische enantiomerenreine Triarylborat-Lewis-Säuren^[148] und Kobayashis auf Ytterbium beruhende Lewis-Säuren für Azadiene sind hierbei Ausnahmen.^[149] Auch die Aza-Diels-Alder-Reaktion von α -Iminoester-Dienophilen mit aktivierten Dienen von Johannsen und Jørgensen et al. verdient nähere Betrachtung.^[150] 1999 berichteten Jnoff und Ghosez über asymmetrische Diels-Alder-Reaktionen von 2-Azadienen zu enantiomerenreinen Piperidinonen, die von chiralen Kupfer(II)-Komplexen katalysiert wurden.^[151]

Whiting und Mitarbeiter beschrieben 1998 einen parallelen Synthese- und Charakterisierungsansatz zur Entdeckung chiraler Katalysatoren für die Lewis-Säure-katalysierte Aza-Diels-Alder-Reaktion von *N*-Aryliminen mit dem Danishefsky-Dien,^[152] eine Reaktion, die unter den normalen Bedingungen der thermischen Cycloaddition nicht stattfindet (Schema 10).^[153]

Unter Verwendung von Platten mit mehreren Vertiefungen wurden individuell in Lösung diskrete homochirale Lewis-Säure-Komplexe aus vier verschiedenen Metallsalzen, drei verschiedenen gebräuchlichen enantiomerenreinen Liganden, drei verschiedenen Lösungsmitteln und zwei verschiede-



Schema 10. Paralleles Screening der Lewis-Säure-katalysierten enantioselektiven Aza-Diels-Alder-Reaktion eines *N*-Aryliminodienophils mit dem Danishefsky-Dien. TMS = Trimethylsilyl.

denen Additiven gebildet (Schema 10). Innerhalb einer Woche und unter Verwendung eines automatisierten HPLC-Geräts mit einer chiralen stationären Phase wurden etwa 144 ungefähre Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse bestimmt. Die Reproduzierbarkeit wurde getestet, und als die effizienteste Lewis-Säure erwies sich eine Kombination von MgI₂ und (*R,R*)-1,2-Diphenylethylendiamin in Acetonitril in Gegenwart von 2,6-Lutidin, mit der das Diels-Alder-Addukt mit 97% ee gewonnen wurde.

3.2.6. Divergente Ligandsynthese und Parallel assay bei Palladium-katalysierten Allylierungen

Burgess et al. unterstrichen 1998 in mehreren Beispielen die Bedeutung von divergenten Ligandsynthesen zur Herstellung von fokussierten Bibliotheken und Verwendung von automatisierten Screening-Verfahren.^[154, 155] Divergente Ligandsynthesen zeichnen sich per Definition durch die Herstellung einer optisch reinen Verbindung und deren anschließende Verwendung bei der Herstellung von vielen strukturell verwandten Liganden aus.^[156]

Ausgehend von L-Serin wurde ein chiraler Synthesebaustein (chiral synthon = chiron) hergestellt, der dann über verschiedene Reaktionswege und unter Verwendung konventioneller organischer Synthesemethoden in Lösung in eine Familie von 13 neuartigen chiralen Phosphanyloxazolinen überführt wurde.^[154] Es wurde gezeigt, daß die divergente Ligandsynthese einen effizienten Zugang zu dieser Ligandenklasse bietet, wobei gute Diversifizierung in bezug auf die sterische Raumerfüllung und/oder die elektronische Struktur erreicht wurde (Abbildung 13).

Divergente Ligandsynthese:

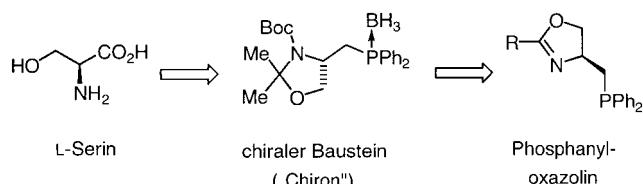
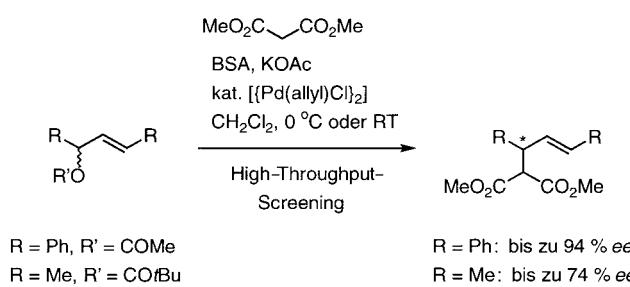


Abbildung 13. Synthese von Phosphanyloxazolin-Liganden. Boc = *tert*-Butoxycarbonyl; R = verschiedene Alkyl- und Arylreste, 13 Varianten.

Der Einfluß wichtiger Reaktionsparameter auf den Enantiomerenüberschuß und die absolute Konfiguration bei der asymmetrischen Alkylierung von 1,3-Diphenylpropenylacetat mit Malonat als klassischer Testreaktion^[157] wurde mit einem speziell angefertigten Reaktionsblock mit 27 oder 34 Probenvertiefungen untersucht. Die Produktauswertung und -analyse wurde seriell durch konventionelle HPLC an chiraler stationärer Phase durchgeführt (Schema 11).

Obwohl die Arrays mit den Reaktanten manuell bestückt wurden, ermöglichte das unter Schutzgas und später in zweidimensionalen Assays durchgeführte parallele Screening eine rasche Erkennung verschiedener Tendenzen hinsichtlich der Lösungsmittelleffekte, der elektronischen Struktur und der Substituententopographie der Liganden, der An- oder

Testreaktionen:

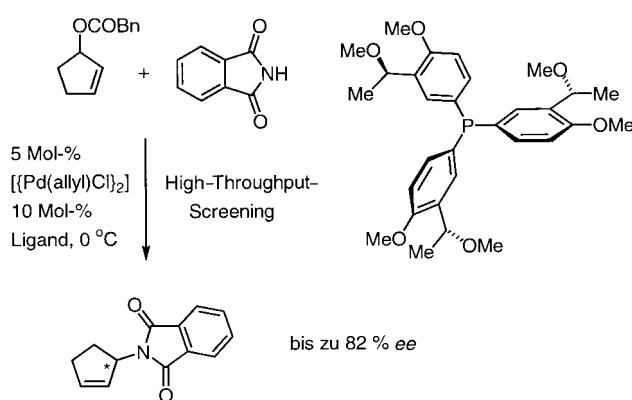


Schema 11. High-Throughput-Screening von Phosphanyloxazolin-Liganden in Pd-katalysierten asymmetrischen Allylierungen. BSA = *O,N*-Bis(trimethylsilyl)acetamid. Untersuchte Parameter: Lösungsmittelleffekte, Ligandeneinflüsse, Substitutionsmuster, Anwesenheit von Chloridionen, Ligand:Metall-Verhältnisse.

Abwesenheit von Chloridionen und des Ligand:Metall-Verhältnisses auf das stereochemische Ergebnis jeder einzelnen Ligandenfamilie und jedes untersuchten Reaktionssystems. Neben dem sich als wesentlich herausstellenden Ligand:Metall-Verhältnis von 1:1 ergaben elektronenreiche Oxazolinliganden und durch Substituententopographie maßgeschneiderte Liganden, z. B. durch die pseudosphärische Adamantylgruppe, Alkylierungsprodukte mit bis zu 94 % ee. In einem nahe verwandten Experiment wurde der beste Enantiomerenüberschuß für ein Dimethyl-substituiertes Allylsystem zu 74 % bestimmt.^[155]

Dieselbe divergente Ligandsynthesestrategie und ein identischer instrumenteller High-Throughput-Screening-Aufbau zur Katalysatorcharakterisierung führten kürzlich zur Entdeckung neuartiger „propellerförmiger“ C_3 -symmetrischer Triarylphosphane als chirale Liganden.^[158, 159] Sie wurden in einer verwandten allylischen Aminierung getestet und ergaben N-substituierte Phthalimide mit bis zu 82 % ee (Schema 12).

Testreaktion:

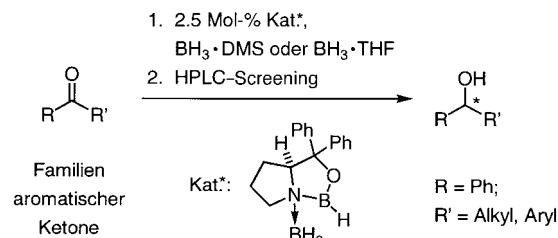


Schema 12. High-Throughput-Screening von propellerartigen, C_3 -symmetrischen Phosphanliganden für Pd-katalysierte asymmetrische allylische Aminierungen.

Die hier beschriebenen Untersuchungen zeigen deutlich, daß die parallele Synthese und das automatisierte Screening die rasche Erfassung großer Datenmengen erleichtern.

3.2.7. Eintopf-Multisubstrat-Screening in der asymmetrischen Katalyse

Kagan und Mitarbeiter untersuchten einen interessanten alternativen Ansatz zur kombinatorischen Katalyse.^[160] Um den maximalen Informationsgehalt über das Leistungsprofil eines neuen asymmetrischen Katalysators zu bekommen, vorzugsweise durch ein einziges Experiment, kann eine Bibliothek prochiraler Substrate zum Screening eines neuen chiralen Katalysators verwendet werden. Kagans Arbeitsgruppe überprüfte die Gültigkeit ihres neuen Konzeptes („ein asymmetrischer Katalysator/ein Satz prochiraler Substrate“) in der asymmetrischen Reduktion von Gemischen prochiraler aromatischer Ketone zu den entsprechenden Alkoholen unter Verwendung von Coreys chiralem Oxazaborolidin-Katalysator (Schema 13).^[161]



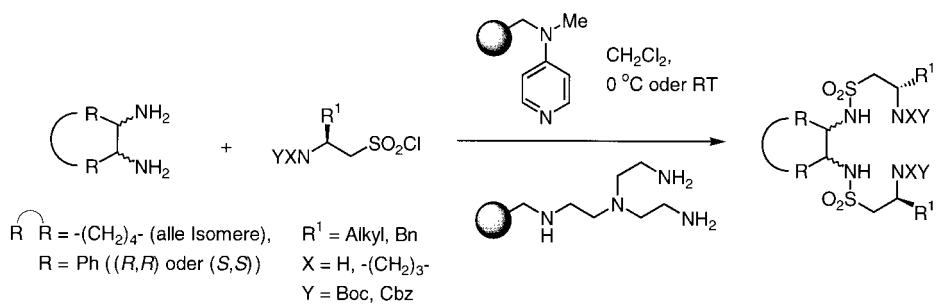
Schema 13. Enantioselektive Reduktion von Familien aromatischer Ketone mit chiralen Oxazaborolidinkatalysatoren nach dem Eintopf-Multisubstrat-Verfahren. DMS = Dimethylsulfid.

Der Umsatz und der Enantiomerenüberschuß des entstandenen Alkoholgemisches wurden durch HPLC an chiraler stationärer Phase ermittelt. Die sorgfältige Kalibrierung der Screening-Bedingungen war von entscheidender Bedeutung, etwa die Baseline-Trennung der Ausgangsketone und Alkohole sowie die ausreichende Trennung der Enantiomere der resultierenden Alkohole. Alle Ketonreduktionen wurden in Lösung wiederholt, wobei die größten Unterschiede zwischen den individuellen asymmetrischen Reduktionen und den Multisubstratreaktionen zwischen 1 und 7 % lagen. Die asymmetrische Reduktion von Acetophenon ergab beispielsweise (*R*)-1-Phenylethanol mit 97 % ee sowohl unter den Screening-Bedingungen (Ketongemisch) als auch bei der Reduktion des Ketons allein.

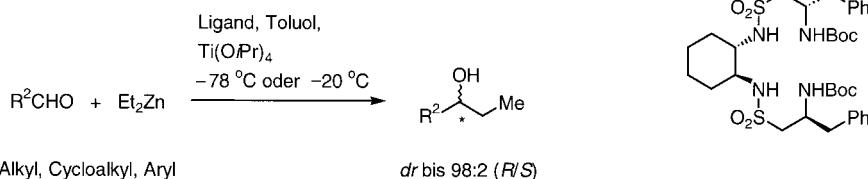
In einem kürzlich beschriebenen Beispiel für die Anwendung eines Eintopf-Multisubstrat-Screening-Verfahrens entdeckten Gennari et al. eine neue Familie chiraler Liganden für die enantioselektive Katalyse der $Ti(OiPr)_4$ -vermittelten Addition von Diethylzink an aliphatische und aromatische Aldehyde.^[162] Die neuartigen Liganden bestanden aus modularen Bausteinen mit Bis(sulfonamid)-Gruppen als Metallchelatbildner (Schema 14). Ähnliche Bis(sulfonamid)-Liganden wurden bereits früher zur Beschleunigung der Addition von Diethylzink an Aldehyde und für asymmetrische Cyclopropanierungen verwendet.^[163]

Die aus 30 Verbindungen bestehende Ligandenbibliothek wurde durch Kupplung der kommerziell erhältlichen vicinalen Diamine 1,2-Diphenylethylendiamin ((*R,R*)- und (*S,S*)-Isomere) und 1,2-Diaminocyclohexan (*trans*-(*R,R*)-, *trans*-(*S,S*)-, *cis*-(*R,S*) und *rac-trans*-Isomere) in Gegenwart eines polymergebundenen nucleophilen DMAP-Derivats an fünf

Ligandensynthese:



Testreaktion:



Schema 14. a) Synthese von Bis(sulfonamido)-Liganden mit festphasengebundenem DMAP-Katalysator und Festphasenextraktions-technik. b) Eintopfverfahren zum Screening der Bis(sulfonamido)-Liganden für die enantioselektive Addition von Diethylzink an Aldehyde. DMAP = 4-N,N-Dimethylaminopyridin; Boc = *tert*-Butoxycarbonyl; Cbz = Benzyloxycarbonyl; dr = Diastereomerenverhältnis.

„Eintopf“ leidet möglicherweise an intrinsischen Nachteilen und Beschränkungen, z.B. Peaküberlappung beim HPLC-Screening oder kooperativen/nichtkooperativen Wechselwirkungen zwischen chiralen Katalysatoren und chiralen Reaktionsprodukten (Autoinduktion, nichtlineares Verhalten der Katalysatoraktivität usw.). Die Einfachheit der Methode ist aber vorteilhaft in der vorläufigen Auswertung vieler verschiedener chiraler Reagenzien oder Katalysatoren für eine bestimmte Reaktion, nachdem das Substratgemisch standardisiert worden ist. In Zukunft lässt sich diese Methode vielleicht als Ergänzung zum Parallel-Screening chiraler Katalysatoren oder Hilfsstoffe, die durch kombinatorische Chemie hergestellt wurden, verwenden.

N-geschützte β -Aminosulfonylchloride hergestellt, die aus den L-Aminosäuren Ala, Val, Ile, Phe und Pro erhalten wurden.^[164] Um die klassische Aufarbeitung und Reinigung der Liganden in wässriger Lösung zu vermeiden, wurde die Festphasenextraktion (SPE, solid phase extraction)^[165] verwendet; überschüssige Reagentien wurden durch festphasen gebundenes Tris(2-aminoethyl)amin (Schema 14) gebunden. Durch diese Vorgehensweise wurden außerdem zusätzliche Bindungsstellen für die Kupplung des Substrats an eine Festphase unnötig, und mögliche Einflüsse einer Festphasenmatrix auf die Ausbeuten und Enantiomerengleichverhältnisse der katalysierten Reaktionen wurden vermieden.

Analog zu Kagans Arbeitsvorschrift wurden die individuellen Liganden mit einem Gemisch von vier Aldehyden parallel und in einem räumlich adressierbaren Format analysiert. Nach Optimierung der Bedingungen wurde die Produktanalyse durch Kapillar-GC an chiraler stationärer Phase durchgeführt. Bei aromatischen und aliphatischen Aldehyden wurden mit dem aus *trans*-(S,S)-Diaminocyclohexan und dem von L-Phe abgeleiteten, N-geschützten β -Aminosulfonylchlorid hergestellten Liganden ausgezeichnete Enantiomerengleichverhältnisse zugunsten des (*R*)-Enantiomers erhalten ((*R*):(*S*) = 97:3 – 98:2; Schema 14). Der gereinigte Ligand wurde charakterisiert, und die Ergebnisse des Screening-Verfahrens wurden durch Reaktion mit den vier getrennten Aldehyden bestätigt.

Ein vom Konzept her verwandtes kombinatorisches Verfahren zur Racematspaltung beschrieben Vries et al.^[166] Die gleichzeitige Addition einer Familie von Racematspaltungs reagentien zur Lösung eines gegebenen Racemats führte zur schnellen Ausfällung der kristallinen diastereomeren Salze in guter bis hoher Enantiomerengleichheit und Ausbeute.

Ob dieser Ansatz für zukünftige Anwendungen Erfolg verspricht, ist zur Zeit noch ungeklärt. Das neuartige Konzept „Eintopf-Multisubstrat-Screening in der asymmetrischen Ka-

3.3. Parallelsynthese substituierter Aminomethylphosphane

Bei der Wahl von Ligandenbibliotheken sind neben der potentiellen Nützlichkeit einer besonderen Ligandenklasse für eine bestimmte katalytische Anwendung einige weitere Eigenschaften zu berücksichtigen. Reaktionen mit mehr als zwei verschiedenen Edukten werden als Mehrkomponentenreaktionen (MCRs) bezeichnet.^[167] Unter den Aspekten chemischer Produktivität und Erzeugung molekularer Diversität sollte eine ideale MCR naturgemäß mehr als zwei Reaktionskomponenten beinhalten. Hohe Atomökonomie, darunter wird der Einbau möglichst aller Atome der Edukte in das Endprodukt verstanden, ist ebenfalls vorteilhaft,^[168] des Weiteren müssen Ligandensynthese und -reinigung an parallele Synthesetechniken adaptierbar sein. Im Hinblick auf Produktivität, Ausbeute, Umsatz und leichte Durchführbarkeit nehmen MCRs eine herausragende Position ein, die sie besonders interessant für das Konzept der kombinatorischen Chemie erscheinen lassen. Neuerdings werden sogar Versuche unternommen, mit kombinatorischen Methoden neue Mehrkomponentenreaktionen zu entdecken.^[167]

In diesem Zusammenhang beschrieb LaPointe 1999 die Parallelsynthese substituierter Aminomethylphosphane der allgemeinen Struktur $\text{R}_a\text{R}_b\text{PCHR}_c\text{NR}_d\text{R}_e$.^[169] Eine 96 Komponenten enthaltende Bibliothek substituierter Aminomethylphosphane, die wegen der ihr Rückgrat bildenden Atome als PCN-Liganden bezeichnet wurden, wurde durch Kombination von zwei sekundären Phosphanen ($\text{R}_a\text{R}_b\text{PH}$), einer Untergruppe von sechs substituierten Aldehyden (R_cCHO) und acht sekundären Aminen (HNR_dR_e) in einer einfachen Dreikomponenten-Kondensation nach Art der Mannich-Reaktion aufgebaut. Die milden Reaktionsbedingungen (THF, Raumtemperatur), die große Zahl der verfügbaren Unterstrukturen und der Verzicht auf Schutzgruppen (sowie deren

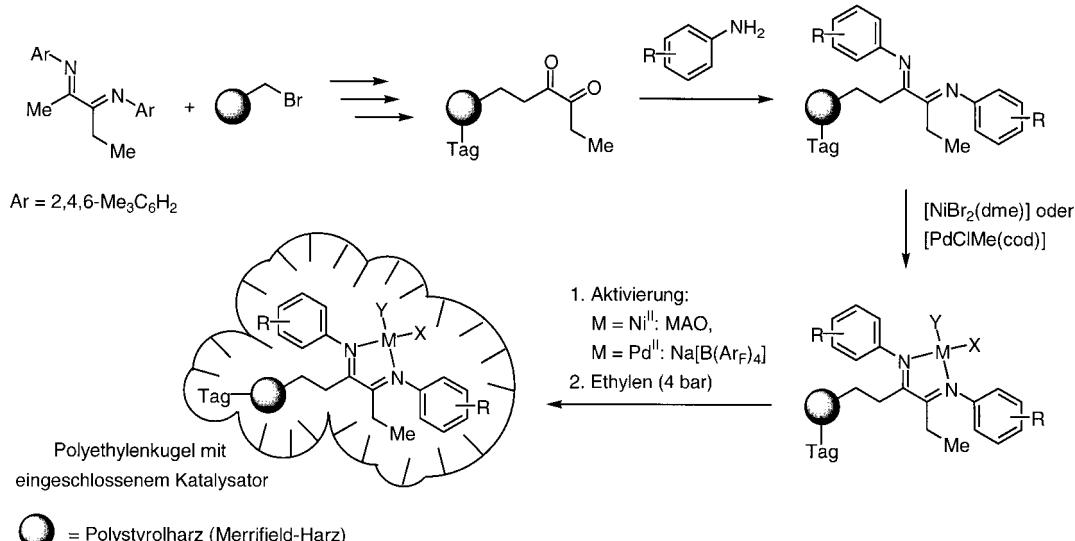
Entfernung) für die Phosphangruppe machten diese einstufige Phosphansynthese zu einem attraktiven Ziel für die Parallelsynthese. Roboter führten die Zubereitung und das Mischen der Reagentien durch. Die Rohprodukte der Kondensation waren von ausreichender Reinheit (ca. 95 % laut ^1H - und ^{31}P -NMR), um als Liganden verwendet werden zu können. Die Parallelsynthese von Bibliotheken der Metallkomplexe der PCN-Liganden und ihre Verwendung als Katalysatoren für die Ethylenpolymerisation wird zur Zeit untersucht.^[170] Dies ist eine der ersten veröffentlichten Parallelsynthesen von Organophosphanen, und aufgrund der leichten Zugänglichkeit der entsprechenden Bausteine könnte eine große Zahl diverser funktionalisierter und/oder vielzähniger PCN-Liganden synthetisiert werden.

3.4. Kombinatorische Ansätze für Katalysatoren in der Olefinpolymerisation

Die industrielle Bedeutung der Polyolefine wird anhand ihrer Jahresproduktion von ungefähr 46 Millionen Tonnen deutlich.^[171] Bestimmte Katalysatorsysteme auf der Basis später Übergangsmetall-Diimine zeigen in der Olefinpolymerisation Aktivität, die der von kommerziell eingesetzten, auf frühen Übergangsmetallen basierenden „Single-site“-Metallocenen vergleichbar ist.^[172–174] Diese neuen Systeme haben wegen ihrer hohen Aktivität, ihrer einfachen Synthese und Handhabung sowie ihrer Toleranz gegenüber funktionalisierten Olefinen wie Methacrylat und Vinylacetat in Industriekreisen beträchtliches Interesse geweckt. In den letzten Jahren wurden sowohl in akademischen als auch in industriellen Forschungslaboratorien Versuche zur Entdeckung neuartiger Olefinpolymerisationskatalysatoren unternommen, die sich teilweise drastisch von Katalysatoren der ersten Stunde wie den Metallocenen der vierten Nebengruppe oder Halbsandwich-Titanamidkatalysatoren unterscheiden.^[175] Die Mehrzahl der kommerziell durchgeführten

Polyolefin-Verfahren verwendet Träger mit großer Oberfläche zur Immobilisierung der Katalysatoren für die Olefinpolymerisation, und nur in wenigen Arbeiten wird die Verwendung von Polystyrol als Katalysatorträger diskutiert.^[176]

Powers, Murphy und Mitarbeiter von Symyx Technologies entwickelten einen Parallelsynthese- und Screening-Prozeß für den Aufbau einer polymergebundenen, 96 Komponenten enthaltenden Bibliothek von 1,2-Diimin-Übergangsmetall-Komplexen (Schema 15).^[177, 178] Ein harzgebundenes Diketon als Schlüssel-Intermediat wurde in einer titanvermittelten Kondensation mit 48 kommerziell erhältlichen Aminoarenen mit sterisch und elektronisch unterschiedlichen Substituenten umgesetzt und lieferte eine aus 48 Komponenten bestehende Bibliothek von 1,2-Diiminen. Bei diesen katalytischen Systemen hatten sowohl die Substituententopographie als auch die elektronische Struktur drastische Auswirkungen auf die Katalysatoraktivität, das Molekulargewicht und die Polymerausbeute.^[179] Die Aufteilung der Ligandenbibliothek und die anschließende Umsetzung zu den entsprechenden 48 Ni^{II}- oder Pd^{II}-Komplexen mit [NiBr₂(dme)] bzw. [PdClMe(cod)] lieferten eine polymergebundene, aus 96 Komponenten bestehende Bibliothek der 1,2-Diimin-Übergangsmetall-Komplexe. Zum Leistungsvergleich der harzgebundenen Katalysatoren mit den entsprechenden Katalysatoren in Lösung wurde eine entsprechende Bibliothek von 1,2-Diiminen mit einem verwandten Diketongerüst synthetisiert.^[177] Zur effizienten Komplexierung der Komponenten der 1,2-Diiminbibliothek mit Ni^{II} und Pd^{II} in der Lösungsphase verwendeten die Wissenschaftler MDAs (metal delivery agents), eine neue Gruppe polymerer Reagenzien, als Metallionenquellen.^[30, 180] Nach Aktivierung der Ni^{II}- oder Pd^{II}-Katalysatorvorstufen (1,2-Diimin-Komplexe) mit MAO (MAO = Methylalumoxan) bzw. Natriumtetrakis(3,5-bistrifluormethyl)phenylborat wurde ein modularer Parallelpolymerisations-Hochdruckreaktor mit 48 Reaktionskammern für die Ethylenpolymerisation verwendet. Der Reaktor war mit individuellen Druckreglern für Ethylen ausgerüstet, und die



Schema 15. Synthese von polymergebundenen Ni^{II}- oder Pd^{II}-1,2-Diiminkomplexen und ihre Verwendung zur Polymerisation von Ethylen. M = Ni^{II}; X = Y = Br; M = Pd^{II}; X = Me, Y = Cl; R = Alkyl, Aryl, Heteroaryl, Halogen, funktionelle Gruppen; Tag = chemischer Code; MAO = Methylalumoxan; Ar_F = 3,5-(F₃C)₂C₆H₃; dme = 1,2-Dimethoxyethan; cod = 1,5-Cyclooctadien.

flüssigen Reaktanten wurden mit Hilfe eines 3-Achsen-Roboters eingebracht (Abbildung 14).^[177]

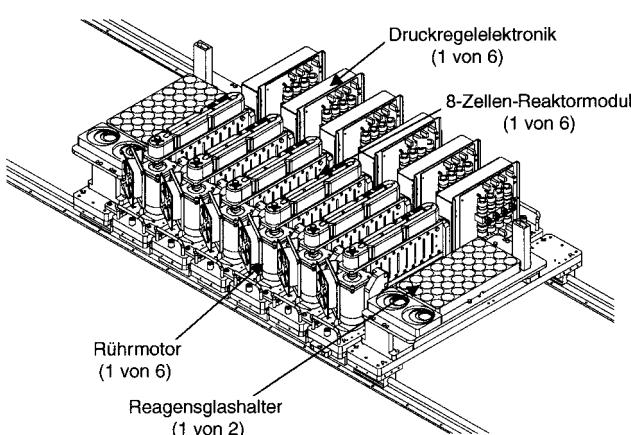


Abbildung 14. Prototyp eines parallelen Polymerisationsreaktors. (Wiedergabe mit Genehmigung der Autoren.^[178] © 1999 Elsevier.)

Im Vergleich zu den entsprechenden freien Komplexen, die unter identischen Bedingungen in Lösung überprüft wurden, war die Leistung der polymergebundenen Ni^{II}-Katalysatoren immer geringer und die der polymergebundenen Pd^{II}-Katalysatoren immer höher. Die Analyse isolierter diskreter Polyethylenkügelchen durch schnelle Hochtemperatur-Gelpermeationschromatographie ergab beispielsweise Molekulargewichte (M_w) von bis zu 59 000 g mol⁻¹ für die harzgebundenen Ni-Katalysatoren und bis zu 213 000 g mol⁻¹ für die entsprechenden Diimin-Ni-Katalysatoren in Lösung. Unter der Annahme, daß die Katalysatorleistung dem „Wachstum“ der Polystyrolkügelchen proportional ist (2–10fach relativ zum Anfangsdurchmesser von 70 µm), ermöglichte die visuelle Überprüfung der Kügelchen bei der Analyse von Gemischen eine Unterscheidung zwischen den Ni^{II}- und Pd^{II}-Katalysatoren (Abbildung 15). Die Anwendung von chemischer Kodierung/Dekodierung mit abspaltbaren tertiären Aminen und nachfolgender HPLC-Analyse bestätigte diese Ergebnisse.

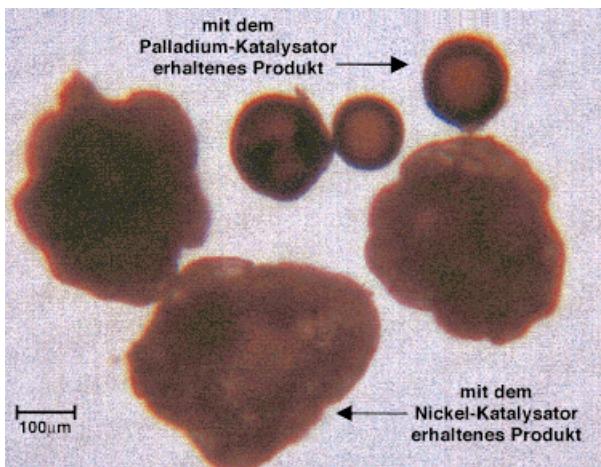


Abbildung 15. Repräsentative Proben polymerer Produkte, die durch Polymerisation von Ethen mit einer Mischung von festphasengebundenen 1,2-Diimin-Ni^{II}- und -Pd^{II}-Katalysatoren erhalten wurden. (Wiedergabe mit Genehmigung der Autoren.^[177] © 1999 WILEY-VCH.)

Diese Arbeit demonstriert die Durchführbarkeit mehrerer kombinatorischer Techniken wie Festphasensynthese, Screening im polymergebundenen Zustand und Kodierung/Dekodierung von Poolbibliotheken von Katalysatoren zur Entdeckung und Optimierung neuer Katalysatoren für die Olefinpolymerisation. Darüber hinaus scheint diese Technik auf andere katalytische Prozesse anwendbar zu sein.

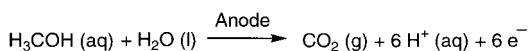
4. Kombinatorische anorganische Katalyse

Kürzlich wurde die Frage aufgeworfen, ob die kombinatorische heterogene Katalyse tatsächlich einen neuen wissenschaftlichen Ansatz zur Entdeckung von Katalysatoren darstellt, oder ob es sich lediglich um „des Kaisers neue Kleider“ handelt.^[45, 181] Im Unterschied zu den allgemein bekannten empirischen und rationalen Ansätzen scheint die kombinatorische Methode für Aufgaben geeignet zu sein, bei denen die Produkteigenschaften durch einen großen Parameter Raum kontrolliert werden. Dies ist beispielsweise bei der heterogenen Katalyse der Fall, bei der komplizierte anorganische Materialien ternärer oder höherer Ordnung häufig überlegene Leistungsmerkmale haben.^[182] Die kombinatorische Chemie als „neues Konzept“ erlaubt die Überprüfung einer wesentlich größeren Zahl möglicher Materialien als die konventionelle Synthese, so daß die Entwicklungszeit für ein neues oder verbessertes Katalysatorsystem deutlich verringert wird.^[181] In diesem Zusammenhang ist außerdem wichtig, daß die katalytischen Eigenschaften der schnell synthetisierten neuen Materialien in ähnlich rascher Weise ermittelt werden können, was oft die Entwicklung konzeptionell neuer Techniken des High-Throughput-Screenings erfordert, besonders in der heterogenen Katalyse.

4.1. Kombinatorische Legierungen als Elektrooxidations-Katalysatoren

Direkte Methanol-Brennstoffzellen (direct methanol fuel cells, DMFCs) nutzen die Elektrooxidation von Methanol zu Kohlendioxid und Wasser zur Elektrizitätserzeugung. Aufgrund ihrer hohen Energiedichte und der geringen Brennstoffkosten von Methanol sind sie eine attraktive, sichere, effiziente und umweltfreundliche Alternative zu Wasserstoffbrennstoffzellen. Um DMFCs kommerziell konkurrenzfähig zu machen, müssen bessere Elektrokatalysatoren für die Anodenreaktion entwickelt werden. Dieser Abschnitt illustriert die erfolgreiche Kombination von kombinatorischer Chemie und rationalem Design zur Bewertung von Elektrooxidations-Katalysatoren für Methanol.^[183]

Smotkin, Mallouk und Mitarbeiter haben eine Methode zur raschen kombinatorischen Untersuchung von Katalysatoren ternärer und quaternärer Legierungen für die Elektrooxidation von Methanol entwickelt (Schema 16).^[184] Ley et al. hatten bereits früher vorgeschlagen, daß die Verwendung oxophiler Zusatzstoffe wie Molybdän, Rhenium, Osmium, Ruthenium und Zinn als Legierungskomponenten für Platin die Reaktionsgeschwindigkeiten verbessern könnte.^[185] Neun Bibliotheken mit 15 amorphen ternären Zusammensetzungen



$$E^0 = +0.04 \text{ V vs. NHE}$$

Schema 16. Halbzellenreaktion der anodischen Oxidation von Methanol zu Kohlendioxid in einer direkten Methanol-Brennstoffzelle (DMFC). NHE = Normalwasserstoffelektrode ($E^\circ = 0.000 \text{ V}$).

von je fünf Übergangsmetallen (Pt, Ru, Os, Rh und Pd) wurden aufgebaut, wobei insgesamt 135 ternäre Zusammensetzungen erhalten wurden. Die Bibliotheken wurden aus Kombinationen von Metallvorstufen manuell und räumlich adressierbar auf dreieckförmiges leitendes Toray-Kohlefaserpapier aufgebracht, danach erfolgte die Reduktion der Metallsalze mit einem Borhydridreagens. Die Bibliotheken wurden in eine Natriumsulfat-haltige Wasser/Methanol-Lösung als Elektrolyt eingetaucht, die einen fluoreszierenden pH-Indikator, z.B. Chinin, enthielt. Das Screening wurde mit einer typischen Dreielektrodenanordnung (Elektrodenarray als Arbeitselektrode, Pt-Gegenelektrode und SCE-Bezugselektrode) durchgeführt, indem das Potential einmal gegen eine Pt/Ru-Bezugselektrode (50/50 Atom-%) von kathodisch nach anodisch durchfahren wurde. Unter einer UV-Lampe wurden die bei der Elektrooxidation von Methanol katalytisch aktivsten Zusammensetzungen einer bestimmten Bibliothek durch visuelle Überprüfung der durch die lokale Freisetzung von Protonen (pH-Abnahme) verursachten stärksten Fluoreszenzintensitäten bestimmt. Die Zusammensetzung von Pt/Os/Rh (60/25/15 Atom-%) stellte sich als ein effizienter Katalysator der Reaktion bei niedrigen Überspannungen heraus.

1998 beschrieb dieselbe Gruppe neue und bessere Ergebnisse sowie eine automatisierte Methode zum Aufbau größerer Metallkatalysatorbibliotheken unter Verwendung eines modifizierten Tintenstrahldruckers, mit dem Metallsalz-„Tinten“ auf leitendes Toray-Kohlefaserpapier aufgebracht wurden (Abbildung 16).^[185]

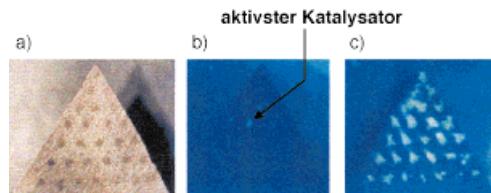


Abbildung 16. Eine ternäre Pt-Rh-Os-Katalysatorbibliothek in wäßrigem Methanol mit Chinin als Indikator. a) Abbildung bei Tageslicht. b) Fluoreszenzbild bei niedriger Überspannung zur Identifizierung der katalytisch aktivsten Region. c) Fluoreszenzbild bei hoher Überspannung, bei der die Oxidation von Methanol bei nahezu allen Katalysatoren der Versuchsanordnung erfolgt. (Wiedergabe mit Genehmigung der Autoren.^[185] © 1998 American Association for the Advancement of Science.)

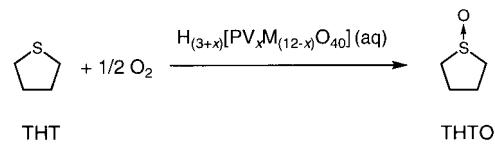
Ein 645 Komponenten enthaltendes Elektrodenarray der fünf Elemente Pt, Ru, Os, Ir und Rh (80 binäre, 280 ternäre und 280 quaternäre Metallkombinationen) wurde automatisiert hergestellt, und die aktivsten Regionen des Zusammensetzungsräums wurden wie oben beschrieben identifiziert. Um auf dem Toray-Kohlepapier verschiedene aktive Katalysatoren in ternären und quaternären Bereichen zu identifizieren, von denen einige durch eher inaktive binäre Zusam-

mensetzungen umgeben waren, wurden „Zoom-Screens“ eingesetzt. Der aktivste Katalysator hatte eine quaternäre Zusammensetzung aus Pt/Ru/Os/Ir (44/41/10/5 Atom-%) und zeigte im Vergleich mit der besten, kommerziell erhältlichen Legierung Pt/Ru (50/50 Atom-%) eine um ca. 40 % höhere Stromdichte bei einer Arbeitstemperatur von 60°C und einer Überspannung von 400 mV. Der neue Katalysator ist von der Zusammensetzung her den bekannten binären und ternären Legierungen ähnlich, hat aber ein wesentlich besseres Leistungsprofil.^[186]

4.2. Kombinatorische Bibliotheken von Polyoxometallaten als homogene anorganische Oxidationskatalysatoren

Frühe Übergangsmetall-Sauerstoffanionen-Cluster oder Polyoxometallate (POMs) haben eine wesentliche Bedeutung in den Bereichen selbstorganisierende Strukturen, supramolekulare Chemie, Clusterchemie, magnetische Eigenschaften, Material- und Oberflächenchemie sowie Photo- und Elektrochromie. Wichtige Teilgebiete der Polyoxometallatchemie beschäftigen sich mit der Katalyse durch Heteropolysäuren, Elektrochemie und -katalyse und vor allem mit heterogenen und homogenen Oxidationsvorgängen.^[187] POMs des Keggin-Typs mit der allgemeinen Formel $H_{(3+x)}[PV_xM_{(12-x)}O_40](aq)$ ($M = Mo, W; x = 0 - 5$) sind von besonders großem Interesse.

Inspiriert von der bemerkenswerten Vielfalt und Vielseitigkeit der Polyoxometallate veröffentlichten Hill und Gall 1996 die kombinatorische Synthese von phosphorhaltigen Molybdän- und Wolfram-Polyoxometallaten des Keggin-Typs sowie ihre anschließende Bewertung bei der selektiven aeroben Oxidation von Tetrahydrothiophen (THT) zum entsprechenden Sulfoxid (THTO) (Schema 17).^[188]



M = Mo, W; x = 0 - 5

Schema 17. Aerobe Oxidation von Tetrahydrothiophen (THT) zu Tetrahydrothiophenoxid (THTO) durch kombinatorisch hergestellte Polyoxometallate.

Die Oxidationskatalysatoren wurden bei konstanter Phosphatkonzentration durch kombinatorisches Mischen von Aliquoten der entsprechenden Wolfram-, Molybdän- und Vanadiumlösungen synthetisiert. Die Katalysatorbildung wurde durch Äquilibrieren bei Raumtemperatur vervollständigt und durch ^{51}V -NMR-Spektroskopie kontrolliert. Unter Verwendung von GC zur Quantifizierung der Produktausbeuten und Selektivitäten wurden vielversprechende Katalysatoren ausgewählt und anschließend durch ^{51}V -NMR- und IR-Spektroskopie identifiziert, wobei sich $[\alpha\text{-}1,4\text{-PV}_2\text{W}_{10}\text{O}_{40}]^{\text{5-}}$ als aktivster Komplex erwies.

Leider zeigten alle untersuchten Proben, einschließlich der Edukte, katalytische Aktivität bei der selektiven Umwandlung von C_2H_4 zu C_2H_2 .

lung von THT zu THTO, was darauf hinweist, daß Poly-molybdato- und Wolframphosphate des Keggin-Typs unabhängig von ihrem Vanadiumgehalt die Fähigkeit zur selektiven Oxidation von THT zu THTO haben. Die Autoren behaupteten, die Ergebnisse stimmen mit der Annahme überein, daß die Keggin-Polyoxometallate in erster Linie die katalytisch aktiven Spezies waren und nicht die Isopolyoxometallate, die monomeren Metallatspezies oder Polyoxometallate geringerer Größe, konnten diese Behauptung allerdings nicht belegen. Mehrere andere Bor-, Silicium- und Arsen-haltige kombinatorische Bibliotheken wurden unter verschiedenen Bedingungen ausgewertet, die Ergebnisse wurden jedoch nicht quantifiziert.

5. Neuartige Hilfsmittel für das High-Throughput-Screening

Der Prozeß der Selektion von Katalysatoren oder Materialien mit einem bestimmten Eigenschaftsprofil aus einem großen Pool erfordert ein zuverlässiges Screening-Verfahren. Traditionell stellt dieser Prozeß oft einen Engpaß dar, besonders dann, wenn große Bibliotheken potentieller Katalysatoren oder Materialien bereits synthetisiert oder hergestellt worden sind. Mit der Einführung der kombinatorischen Chemie, des High-Throughput-Screenings, der Roboterunterstützung und der Möglichkeiten der Datenverwaltung in der pharmazeutischen Industrie scheint die Zukunft der Entdeckung von Arzneimitteln in zunehmendem Maße von der Geschwindigkeit der Entdeckung der pharmakologisch aktiven Verbindungen abzuhängen.

Die derzeit von der chemischen Industrie entwickelten Anwendungen, beispielsweise die Entdeckung von neuen Katalysatoren oder Materialien, scheinen in bezug auf das allgemeine Screening-Verfahren einen ähnlichen Weg einzuschlagen. In der Katalyse ist der erste Schritt beispielsweise die Identifizierung einer bestimmten chemischen Umsetzung. Eine Kollektion potentieller Katalysatoren, die aus chemisch verschiedenen Liganden und Metallvorstufen hergestellt wurden, wird dann auf parallele oder kombinatorische Weise kombiniert und durch primäres High-Throughput-Screening auf Aktivität überprüft. Das Ziel in dieser frühen Phase der Entdeckung ist die Identifizierung vielsprechender Leikatalysatoren zur weiteren Untersuchung.

Aufgrund der Vielzahl der in einem primären Screening-Verfahren untersuchten Katalysatoren wird normalerweise die relative Aktivität bestimmt, obwohl in manchen Fällen auch die absolute Aktivität bestimmt werden kann. Diese Leitsubstanzen werden dann einem sekundären Screening unterzogen, wobei der Durchsatz gewöhnlich kleiner ist als beim primären; es sind jedoch bereits allgemeine Leistungstrends sowie Hinweise auf die Produktelektivität und die Katalysatorlebensdauer erkennbar. Die aus diesem sekundären Screening gewonnenen Informationen werden dann zur Herstellung von Katalysatoren der nächsten Generation verwendet, wobei das endgültige Ziel die Identifizierung eines Katalysators mit kommerziell verwertbaren Eigenchaften ist.

5.1. IR-Thermographie als Werkzeug für das Parallel-Screening

Durch IR-Thermographie wird die von allen Objekten emittierte IR-Strahlung nachgewiesen; moderne photovoltaische IR-Kameras mit Focal-plane-array(FPA)-Detektoren aus InSb, HgCdTe oder PtSi liefern hochauflöste, zweidimensionale thermographische Aufnahmen, d. h. räumliche Darstellungen der Temperatur- und Emissivitätsverteilung der im Blickfeld liegenden Objekte.^[189] Die IR-Aufnahme eines Objektes besteht aus emittierter und reflektierter Strahlung, deren relatives Verhältnis für jede Oberfläche verschieden ist. Unterschiedliche Farben in thermographischen IR-Aufnahmen zeigen unterschiedliche Photonenintensitäten der nachgewiesenen IR-Strahlung an. Die Photonenintensitäten können entweder durch Kenntnis der Emissivität eines Materials oder durch Temperaturkalibrierung in Schwarzkörpertemperaturen des Objekts umgerechnet werden. Ursprünglich wurde die IR-Thermographie für militärische Anwendungen und Überwachungszwecke entwickelt, doch ergaben sich im Zivilbereich zahlreiche Anwendungen, u. a. in der Luftfahrt- und Elektronikindustrie, in der Medizin, im Ingenieurwesen, in der Qualitätskontrolle, im Umweltschutz, bei der Bauüberprüfung, bei der Gesetzesausübung und in der Wissenschaft. Es ist nicht verwunderlich, daß die IR-Thermographie auch auf die Untersuchung lokaler Temperaturen und Reaktionsgeschwindigkeiten von exothermen Reaktionen angewandt wurde. Darauf hinaus ist die Anwendung dieser Methode zur Bestimmung der Aktivität kombinatorischer Katalysatorbibliotheken vielversprechend.

In diesem noch in der Entstehung befindlichen Gebiet werden IR-Sensoren hauptsächlich zum Nachweis und zur Messung der Wärmetönung, die Katalysatoren als Nebenprodukt ihrer Aktivität emittieren, eingesetzt. Pawlicki und Schmitz beschrieben 1987 als erste die Verfolgung der Reaktionsdynamik auf Festkörperoberflächen unter Verwendung der IR-Thermographie,^[190] und Sermon und Mitarbeiter wandten diese Technik auf die Analyse der Temperaturprofile exothermer Reaktionen von Platinkatalysatoren auf Silicium-oxid-Trägern an.^[191] Durch zeitaufgelöste thermographische IR-Detektion und IR-Emissionsanalyse der Temperaturprofile lassen sich nahezu alle exothermen Reaktionen in paralleler Weise untersuchen.^[192, 193] Die folgenden Abschnitte veranschaulichen jüngere Anwendungen dieser Technologie in der kombinatorischen Katalyse.

5.1.1. IR-Thermographie bei der heterogen katalysierten Oxidation von Wasserstoff zu Wasser

Willson und Mitarbeiter verwendeten die IR-Thermographie zur Identifizierung potentieller Formulierungen heterogener Katalysatoren für die Oxidation von Wasserstoff zu Wasser.^[194] Die Katalysatoren in der Bibliothek wurden auf konventionelle Weise durch Imprägnierung von γ -Aluminium-oxid-Katalysatorträgern mit wässrigen Lösungen von 16 Metallsalzen hergestellt (Abbildung 17). Dabei wurden 80 bis 98 % der Metalle auf den etwa 0.2 mm dicken Pellets abgeschieden, so daß sie 0.5 Gew.-% Metall enthielten. Nach Reduktion zur metallischen Form in reiner Wasserstoffatmo-

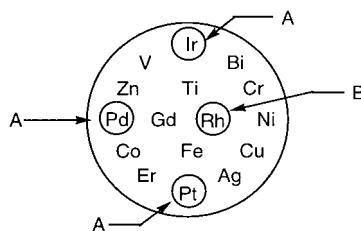


Abbildung 17. Schematische Darstellung einer Katalysatorbibliothek, die durch Imprägnierung von 16 γ -Aluminiumoxidträgern mit den angegebenen Metallen aufgebaut wurde. Die eingekreisten Metalle katalysieren beim Überleiten eines Wasserstoff/Sauerstoff-Gasmisches die Oxidation von Wasserstoff mit Sauerstoff, was durch ein „Aufglühen“ erkennbar ist. Die Katalysatoraktivität wurde qualitativ und direkt durch IR-Thermographie verfolgt. A: Aufglühen beginnt bei 35°C; B: Aufglühen beginnt bei 82°C.

sphäre wurden die Pellets manuell in einen Aluminiumreaktor geladen und anschließend parallel und in einem räumlich adressierbaren Format analysiert. Der Reaktor war mit einer empfindlichen IR-Kamera ausgerüstet und enthielt Vorrichtungen zur Kontrolle der Reaktionsbedingungen, z. B. Gasdurchfluß und Aufheizgeschwindigkeit, sowie zur Datenerfassung und -analyse.

Nach Kalibrierung der IR-Kamera und Äquilibrierung des Reaktors mit Wasserstoff bei 35°C wurde ein Gasstrom mit 5 Vol.-% Sauerstoff dem Wasserstoffstrom zugeführt. Innerhalb von 10 Sekunden nach Einleitung des Sauerstoffs wurde bei reinem Pd, Pt und Ir katalytische Aktivität für die Wasserstoffoxidation beobachtet (Abbildung 17). Die Erwärmung der Reaktionskammer auf 300°C „entzündete“ das Rhodium-haltige Pellet bei ca. 82°C, die Aktivität führte zu einem Temperaturanstieg gegenüber dem Hintergrund und wurde mit der IR-Kamera während des kontinuierlichen Aufheizens der Reaktionskammer verfolgt. Mehrere zusätzliche Experimente zur Identifizierung anderer potentieller Katalysatorkandidaten blieben erfolglos, und kombinatorische Katalysatorbibliotheken wurden nicht untersucht. Die Arbeit ist in erster Linie als „proof of concept“ anzusehen, das experimentelle Verfahren könnte aber zum Parallel-Screening neuer Katalysatorformulierungen oder bei der Auswertung von Betriebsbedingungen wie Katalysatorlebensdauer, Vergiftungsresistenz oder Regenerierbarkeit nützlich sein.^[195]

5.1.2. Emissivitätskorrigierte IR-Thermographie heterogen katalysierter Reduktionen und Oxidationen

Maier und Mitarbeiter verwendeten 1998 die emissivitätskorrigierte IR-Thermographie zum Aktivitätsnachweis heterogen katalysierter Gasphasenreaktionen anhand einer Modellbibliothek.^[196] Sie wählten mit Übergangsmetallen imprägnierte, amorphe mikroporöse Mischoxidträger (AMM, amorphous microporous mixed oxide), eine Klasse von Materialien, für die bereits ungewöhnliche Eigenschaften als Katalysatoren oder als katalytische Membranen für selektive Oxidations-, Hydrocrack-, Hydrierungs-, Veretherungs- und Veresterungsreaktionen nachgewiesen worden waren.^[197] Katalytische AMMs sind ein lohnendes Ziel für die kombinatorische Suche nach katalytischer Aktivität, da eine

Vielzahl katalytisch aktiver Elemente in der formselektiven Umgebung der Mikroporen atomar dispergiert werden kann.

Die Wissenschaftler wählten die katalytische Hydrierung von Hexin und die Oxidation von Isooctan und Toluol als Testreaktionen. Mit etablierten und automatisierten Sol-Gel-Verfahren wurden weniger als 200 µg pro Katalysator auf einem Schiefersubstrat geringer Reflexion abgeschieden. Es folgte kontrollierte Trocknung, Calcinierung und die Reduktion, wobei ein Katalysator-Array mit einem Format und einer Zusammensetzung, wie in Abbildung 18 dargestellt, erhalten wurde.

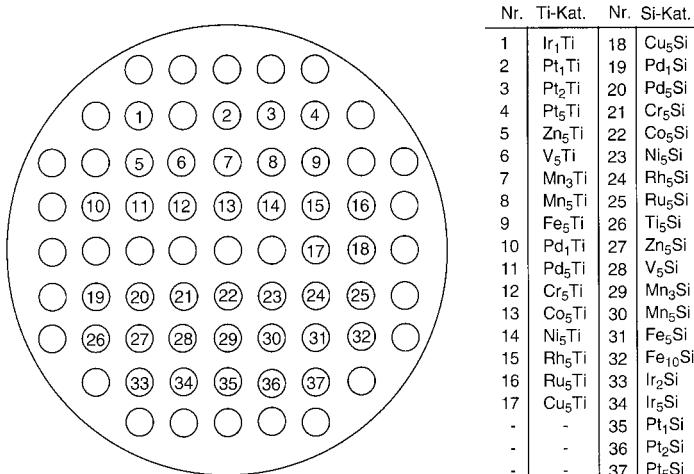


Abbildung 18. Schematische Darstellung einer Metalloxidkatalysatorbibliothek mit Angabe der Katalysatorzusammensetzung nach der AMM-Notation (Anteile der aktiven Metalle und des Metalloxidträgermaterials sind angegeben; z. B. steht AMM-Ti₅Si für 3 Mol-% Titanoxid in 97 Mol-% Siliciumoxid).

Eine handelsübliche, hochempfindliche FPA-IR-Kamera mit einem Platin-Silicid(PtSi)-Detektor wurde zur Messung der Wärmefreisetzung bei der katalytischen Umsetzung verwendet, wodurch ein schnelles und paralleles Screening der Katalysatoren ermöglicht wurde. Dasselbe Katalysator-Array wurde in einem speziell gefertigten Parallelreaktor mit Katalysatormengen im Mikrogramm-Maßstab unter den für die drei Testreaktionen entsprechend geeigneten Bedingungen getestet. Mehrere effektive Katalysatoren wurden für jede der Testreaktionen identifiziert. Katalytische Aktivität bei der Hydrierung von Hexin bei 100°C wurde für die AMM-Pd/Si-Katalysatoren 19 und 20 und für die AMM-Pt/Si-Katalysatoren 35 und 37 (Abbildung 18) beobachtet. Die Titan-haltigen Katalysatoren (2, 3, 6, 10, 16 und 17) zeigten katalytische Aktivität bei der Oxidation von Isooctan, und außerdem war Katalysator 37 unter anderen (2, 3, 4, 6 und 17) das Material mit der höchsten katalytischen Aktivität bei der Oxidation von Toluol (Abbildung 18).

Nach sorgfältiger Entfernung von Artefakten durch Emissivitätskorrektur eignet sich eine IR-Kamera somit als ein attraktives Werkzeug zur gleichzeitigen Darstellung der katalytischen Aktivitäten einer Katalysatorbibliothek.

5.1.3. Zeitaufgelöste IR-Thermographie enantioselektiver katalytischer Reaktionen

Reetz und Mitarbeiter betonten 1998 die allgemeine Brauchbarkeit der IR-Thermographie, indem sie diese Technik auf die zeitaufgelöste thermographische Verfolgung von katalytischen Reaktionen in der Flüssigphase anwandten, z.B. auf die enantioselektive hydrolytische Ringöffnung von Epoxiden zu nichtracemischen Diolen und auf die Lipasekatalysierte Acetylierung eines sekundären Alkohols.^[192] Für ihre Reaktionen verwendeten sie eine modifizierte Mikrotiterplatte. Diese bestand aus einem kommerziell erhältlichen Eppendorf-Thermomixer, dessen Oberteil durch eine Aluminiumplatte ersetzt worden war, in die Löcher gebohrt worden waren und die zylindrische gläserne Reaktionsgefäß mit einem Durchmesser von 8 mm und einer Höhe von 35 mm enthielt.

Als Modellreaktion wurde die enantioselektive Lipasekatalysierte Acylierung von (*R*)-, (*S*)- und *rac*-1-Phenylethanol mit Vinylacetat mit einer IR-Kamera verfolgt, wobei in regelmäßigen Abständen (5 s) 250 Bilder der Bibliothek aufgenommen wurden, die dann gemittelt und visuell untersucht wurden. Nachfolgend wandten sich die Autoren der enantioselektiven Übergangsmetall-Katalyse zu und untersuchten die durch Salen-Katalysatoren vermittelte Ringöffnung von Epoxiden (siehe oben). Um die Screening-Fähigkeiten der IR-Kamera unter diesen homogenen Bedingungen zu demonstrieren, wurde die Aktivität und Selektivität von drei Metallkatalysatoren bei der Hydrolyse von Epichlorhydrin thermographisch vermessen. Schließlich wurde die relative Substrataktivität untersucht, indem die Hydrolyse von drei chiralen Epoxiden mit dem Cobaltkatalysator untersucht wurde, der sich bei der vorherigen Untersuchung der Epichlorhydrin-Hydrolyse als am aktivsten erwiesen hatte. In allen Fällen wurden die bereits aus der Literatur bekannten relativen Trends hinsichtlich Aktivität und Selektivität der katalytischen Reaktionen reproduziert.

Diese Anwendungen der IR-Thermographie sind für die zukünftige Anwendung der Methode in der Erforschung der homogenen und heterogenen organischen und anorganischen Katalyse vielversprechend. Thermographische IR-Messungen sind jedoch nicht geeignet, Informationen über die Materialzusammensetzung des Katalysators zu liefern – ein wichtiges Problem bei der chemischen Katalyse, für das derzeit Methoden erarbeitet werden.

5.2. Resonanzverstärkte Multiphotonenionisation (REMPI) als Werkzeug für das High-Throughput-Parallel-Screening

In einem ersten Experiment zur Überprüfung seines Konzepts beschrieb Senkan am Beispiel einer Dehydrierung ein High-Throughput-Screening für kombinatorische Katalysatorkatalogbibliotheken, das auch Daten für Katalysatoraktivität und -selektivität liefern sollte.^[198] Sein Screening-Konzept beruhte auf In-situ-Photoionisation der Reaktionsprodukte durch abstimmbare UV-Laser. Unter den Bedingungen der resonanzverstärkten Multiphotonenionisation (REMPI) wur-

den die resultierenden Photoelektronen oder Photoionen durch eine in geringem Abstand zum Photoionen oder -elektronen erzeugenden Laserstrahl plazierte Anordnung von Mikroelektroden detektiert. Als Testreaktion diente die katalytische Dehydrierung von Cyclohexan zu Benzol.

Der anfangs verwendete instrumentelle Versuchsaufbau enthielt 72 Katalysatoraufnahmeverrichtungen (8×9 Komponenten), doch die technische Durchführbarkeit der Screening-Methode wurde zunächst nur an einem Teil des Arrays demonstriert. Vier von den acht Katalysatoraufnahmeverrichtungen in einer Reihe des Arrays wurden mit kommerziell erhältlichen Katalysatoren bestückt, die entweder 0.5 oder 1.0% Platin oder Palladium enthielten (Abbildung 19). Das Screening erfolgte bei 300°C und ergab, daß beim Überleiten eines Gasstroms (Argon mit 13 % Cyclohexan) über die vier bekannten Katalysatoren Benzol gebildet wurde. Leider wurde aber auch eine Signalinterferenz an den Meßstellen beobachtet, da auch REMPI-Signale für Benzol an nicht mit Katalysator gefüllten Meßstellen gefunden wurden.

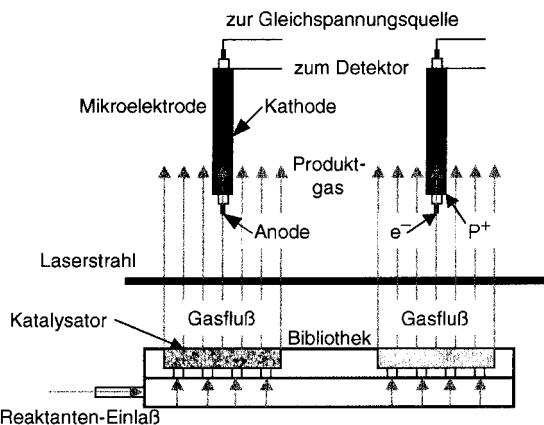


Abbildung 19. Eine Apparatur zum High-Throughput-Screening kombinatorischer Katalysatorkatalogbibliotheken mit REMPI. Die Apparatur besteht aus einer quadratischen Keramikvorlage (7.62 x 7.62 cm), die mit 72 (8×9) Vertiefungen (Dimension: 5 x 5 mm) im Abstand von jeweils 2 mm zur Aufnahme der Katalysatorkörper versehen ist. Die Reaktantgase werden durch die individuellen Katalysatoren in der Keramikvorlage geleitet. Aktive Katalysatoren erzeugen beim Kontakt mit dem Ausgangsgasgemisch das Reaktionsprodukt (Benzol). Der abstimmbare UV-Laserstrahl wird dann über den Katalysatorelementen durch das Reaktionsgasgemisch geleitet und generiert dort Photoionen oder Photoelektronen von Benzol. Die nahe beim Laserstrahl plazierten Mikroelektroden detektieren gleichzeitig entweder Photoionen oder Photoelektronen, je nachdem, welche Spannungsdifferenz angelegt wird. (Wiedergabe mit Genehmigung des Autors.^[198] © 1999 Nature.)

In diesem anfänglichen Experiment wurde nur das Benzol als Reaktionsprodukt bestimmt, und Selektivitätsmessungen wurden nicht durchgeführt, obwohl sie bei Verwendung verschiedener Laserfrequenzen für verschiedene Produkte als möglich beschrieben wurden. Die wahrscheinlichsten Nebenprodukte der Dehydrierung sind Cyclohexen und Cyclohexadiene, die kürzere Wellenlängen als 259.7 nm für ihre REMPI-Detektion benötigen, und es bleibt abzuwarten, ob sie beim heutigen Stand der Lasertechnologie nachgewiesen werden können. Weiterhin wurden Aspekte wie Empfindlichkeit, Stabilität der Laserquelle und eine Demon-

stration des parallelen Versuchsaufbaus mit kombinatorisch hergestellten Katalysatoren nicht angegangen.

Dieselbe Arbeitsgruppe beschrieb 1999 die Anwendung der REMPI-Technik und eines neu konstruierten Mikroreaktors auf die Erforschung von optimierten ternären Pt/Pd/In-Metallkatalysatorsystemen für die oben beschriebene Reaktion.^[199] Der neue Mikroreaktor bestand aus zwei feinmechanisch bearbeiteten Keramikblöcken mit 17 zylindrischen Aussparungen zur Aufnahme der Katalysatorkörper. Voneinander isolierte Kanäle, die Reaktantgas ein- und auslaß miteinander verbinden, gewährleisteten einen ungehinderten und gleichförmigen Gasstrom über die Katalysatoreinheiten. Die gesamte Einheit war weiterhin mit Heizvorrichtungen für die Reaktantgase und den Reaktorblock, einem Laserstrahl und einer Vorrichtung zur Detektion der REMPI-Signale ausgestattet. Die aus mehreren Metallen bestehenden Katalysatoren wurden durch konventionelle Co-Imprägnierungsverfahren unter standardisierten Bedingungen mit computergesteuerten, hochpräzisen Flüssigkeitsspitzen und einer x,y,z -Verschiebestation hergestellt. Die vorgeformten zylindrischen $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ -Träger wurden mit wässrigen Metallsalzlösungen von $\text{H}_2[\text{PtCl}_6]$, PdCl_2 und InCl_2 behandelt, getrocknet und calciniert. Die Katalysatorbibliothek bestand aus insgesamt 66 ternären Kombinationen von Pt, Pd und In in Gewichtsinkrementen von 0.1 %, so daß jeder Aluminiumoxidträger 1.0 Gew.-% Metallkatalysator enthielt.

Nach Vorbereitung der Reaktoreinheit und Reduktion der Metallsalze mit Wasserstoff zur metallischen Form wurde auf katalytische Aktivität getestet. Im Gegensatz zu ihren vorherigen Ergebnissen^[198] bestätigten die Forscher mit einem Flugzeit-Massenspektrometer unter Verwendung von Laserlicht derselben Wellenlänge (259.7 nm), daß ausschließlich Benzol ($\text{M}^+ \text{: } m/z$ 78) und nicht Cyclohexan, Wasserstoff, Helium oder andere potentielle Nebenprodukte zur Signalerzeugung an den Mikroelektroden beitrugen. Indium erwies sich bei der Dehydrierung als katalytisch inaktiv, während reines Pt und Pd katalytische Aktivität aufwiesen und für Pt höhere Aktivität als für Pd beobachtet wurde. Als wichtigstes Ergebnis wurde eine neue ternäre Legierung (0.8 % Pt, 0.1 % Pd, 0.1 % In) gefunden, mit der die höchste Benzolausbeute aller 66 getesteten Metallkombinationen erhalten wurde. In fünf Zyklen und einem Zeitraum von etwa 23 Stunden wurde die gesamte Katalysatorbibliothek durchgemessen; das gesamte Experiment inklusive Herstellung der Katalysatorbibliothek, Screening und zusätzlichen Reproduzierbarkeits- tests nahm 2.5 Tage in Anspruch. Die Forscher zeigten, daß der verbesserte instrumentelle Aufbau des Mikroreaktors, gekoppelt mit REMPI-Screening und in Verbindung mit der kombinatorischen Herstellung der Katalysatorbibliotheken, diese Technik als ein nützliches Werkzeug zur Entdeckung und Optimierung heterogener Katalysatoren verheißen.

5.3. Schnelles Parallel-Screening heterogener Katalysatoren durch Raster-Massenspektrometrie

Cong, Guan und Mitarbeiter von Symyx Technologies haben ein neues und nützliches Instrument zum raschen Screening von heterogenen Katalysatoren unter Verwendung

eines Raster-Massenspektrometers entwickelt (Abbildung 20).^[200, 201] Das Instrument besteht aus zwei Teilen: einer Reaktionskammer, in der jede Komponente der Bibliothek auf katalytische Aktivität überprüft wird, und einer Analyse- kammer, in der die Produkte des katalytischen Prozesses

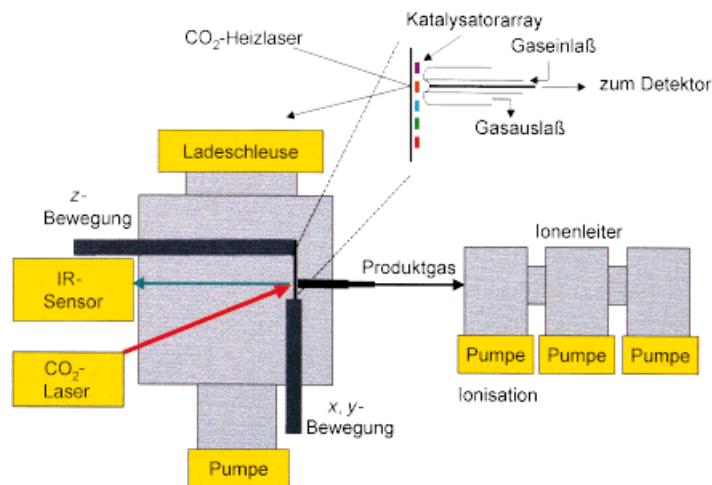


Abbildung 20. Schematische Darstellung des Raster-Massenspektrometers zum Screening von Katalysatorbibliotheken nach katalytischer Aktivität (Näheres siehe Text).

aus der Reaktionskammer gewissermaßen „erschnüffelt“ und mit Hilfe eines Massenspektrometers analysiert werden. Neben den beiden Kammern werden zusätzliche Geräte zur Positionskontrolle der Bibliothek und zur Kontrolle von Prozeßvariablen wie Flußgeschwindigkeit der Gase, Temperatur und Reaktionsdruck verwendet. Die Katalysatorbibliotheken, die auf Quarzsubstraten von 3 Zoll (7.62 cm) Durchmesser aufgebaut werden, können durch chemische oder physikalische Abscheidungsmethoden als binäre, ternäre oder quaternäre Mischungen von Elementen und Oxiden hergestellt werden.

In einem typischen Experiment wird die Bibliothek auf einer Plattform plaziert, die die Bewegung in drei orthogonale Richtungen erlaubt. Gas wird über eine zylindrische Röhre, die eine zweite konzentrische interne Röhre enthält, der Bibliothek zu- oder aus der Bibliothek abgeführt. Ein Reaktantgas strömt entlang des ringförmigen Bereichs der äußeren Röhre auf das Quarzsubstrat. Produktgas strömt von einem einzelnen Element in der Bibliothek durch die innere Röhre über eine Kapillarverbindung zwischen den beiden Kammern in die Analysenkammer. Das Produktgas verläßt die Kapillare in der Ionisierungszone des Quadrupol-Massenspektrometers. Die Temperatur der einzelnen Bibliothekselemente wird mit einem CO_2 -Laser, einem IR-Sensor und einer Rückkopplungsschleife gesteuert.

Durch Analyse der aus der gesamten Bibliothek erhaltenen Daten (ungefähr eine Komponente pro Minute) werden die relevanten kinetischen Parameter, z. B. die Katalysatoraktivität und die Selektivität, für jede Komponente der Bibliothek bestimmt. Dadurch erhält der Wissenschaftler ein wertvolles Werkzeug zum Verständnis von Tendenzen, das sich beim Aufbau zukünftiger Katalysatorbibliotheken verwenden läßt.

Die Oxidation von CO mit O₂ gehört zu den am intensivsten untersuchten heterogenen katalytischen Reaktionen, wobei die Analysen den Bereich von Einkristalloberflächen unter Hochvakuumbedingungen bis hin zu trägegebundenen Metallkatalysatoren in Mikroreaktoren umfassen. Außerdem ist diese Reaktion wichtig bei der mit Dreiegekatalysatoren ausgeübten Kontrolle der Luftverschmutzung durch Autoabgase.^[202]

Cong und Mitarbeiter beschrieben 1998 einen kombinatorischen Ansatz zur Entdeckung von Katalysatoren für die Oxidation von CO zu CO₂.^[203] Sie stellten Lösungen der Katalysatorvorstufen mit Hilfe automatisierter Flüssigkeitsroboter her. Die resultierenden Lösungen wurden auf eine Quarzplatte mit 144 eingeätzten Vertiefungen in einer 12 × 12-Anordnung gegeben und anschließend bei verschiedenen Temperaturen in einer reduzierenden Atmosphäre (6% H₂ in Argon) calciniert. Das (1,2)-Element ist reines Rh, das (1,12)-Element ist reines Pt, und das (11,12)-Element ist reines Pd. Das Design der Bibliothek ermöglichte es, zwei redundante ternäre Arrays auf dem Wafer unterzubringen (um die Diagonale gespiegelt), so daß die Diagonalelemente unbesetzt blieben und zur Hintergrundkalibrierung verwendet werden konnten. Das Katalysatorarray ähnelte somit einem gleichseitigen dreieckigen Ternärdiagramm mit 66 Elementen, so daß Gemische von allen Komponenten mit Zusammensetzungen von 0 bis 100% in Inkrementen von 10% geprüft werden konnten (Abbildung 21).

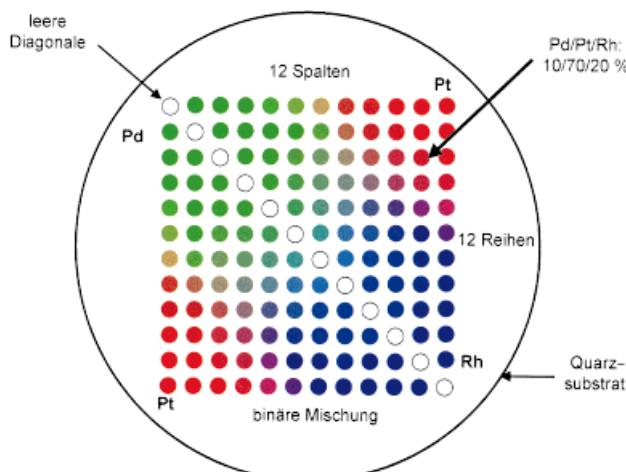


Abbildung 21. Katalysatorträger mit zwei identischen Katalysatorbibliotheken, die jeweils aus 66 ternären Zusammensetzungen bestehen und zur Oxidation von CO eingesetzt werden.

Mit dem empfindlichen und vollautomatisierten Raster-Massenspektrometer (Abbildung 20) wurden Unterschiede in der katalytischen Wirksamkeit der einzelnen Bibliothekselemente bei der Umwandlung von CO in CO₂ überprüft. Zur Veranschaulichung zeigt Abbildung 22 die Intensität des CO₂-Signals der Masse 44 in Abhängigkeit von der Komponentenzahl der Bibliothek bei 350°C. Die Umwandlung nahm mit der Pd-Konzentration in der Mischung zu, und die leeren

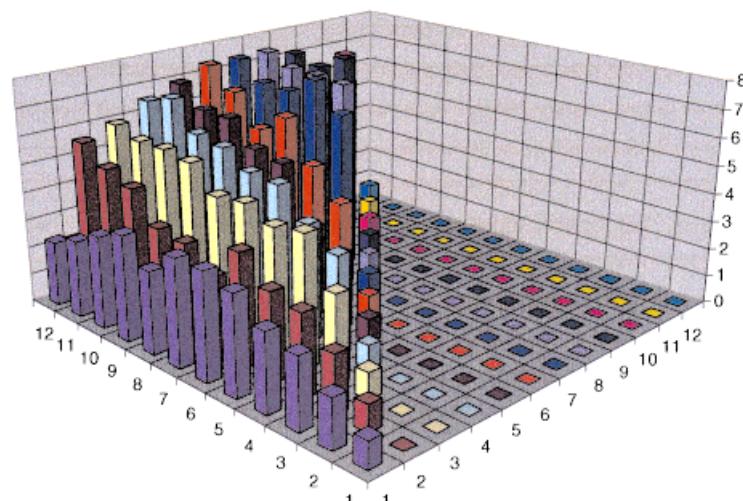


Abbildung 22. Darstellung der Signalintensität von CO₂ (M^+ : m/z 44) bei 350°C in Abhängigkeit von der katalytischen Aktivität einzelner Katalysatoren der in Abbildung 21 gezeigten Bibliothek. Der Übersicht halber wurden die redundanten Daten eliminiert, so daß die Katalysatoraktivitäten von nur einer Hälfte der Bibliothek dargestellt werden. (Wiedergabe mit Genehmigung der Autoren.^[203] © 1998 Current Biology.)

Diagonalelemente zeigten keine nennenswerte Aktivität. Entlang der Pt-Rh-Binärlinie (Reihe 1) durchläuft die Umwandlung mit zunehmendem Pt-Gehalt ein Maximum, und entlang der Pd-Rh-Binärlinie nimmt die Umwandlung mit zunehmendem Pd-Gehalt zu.

In einer Erweiterung dieser Methode wurde ein systematischer kombinatorischer Ansatz zur Entdeckung heterogener Katalysatoren entwickelt.^[204] Cong et al. beschrieben einen systematischen und integrierten Ansatz zur Synthese und Analyse von Bibliotheken aus Mischmetalllegierungen, die Rhodium, Palladium, Platin und Kupfer enthielten. Vollautomatisierte Verfahren zur Dünnschichtaufdampfung (HF-Sputtern) wurden eingesetzt, um mit Hilfe physikalischer Masken drei 120 Komponenten enthaltende Bibliotheken von Rh/Pt/Cu-, Rh/Pd/Cu- und Rh/Pt/Pd-Legierungen durch wiederholtes Aufbringen von Überstrukturen der entsprechenden Metalle herzustellen. Für Vergleichszwecke wurde eine redundante Rh/Pt/Pd-Bibliothek aus Lösung (Sol-Gel-Techniken) synthetisiert. Im typischen zweidimensionalen, dreieckigen 15 × 15 × 15-Arrayformat enthielt jede Bibliothekskomponente das reine Metall an der Spitze des Dreiecks, wobei ihre Konzentration mit zunehmender Entfernung von der Spitze linear abnahm und an der benachbarten Seite des Dreiecks den Wert Null annahm; die benachbarte Seite bestand aus Binärgemischen der beiden anderen Metalle, und eine Reihe von 16 Kontroll-Leerelementen wurde an einer Seite des Dreiecks zur Hintergrundkalibrierung hinzugefügt (Abbildung 23, ähnlich wie in Abbildung 21).

Die Herstellungsdauer für eine derartige Bibliothek betrug nur ungefähr 1 Stunde. Nach dem Calcinieren in einer reduzierenden Atmosphäre enthielt jedes Element des Arrays etwa 2–4 µg des aus der jeweiligen elementaren Metallzusammensetzung bestehenden Katalysatormaterials. Die Homogenität der Metallgemische wurde mit einem automatisierten, jedoch seriellen Pulver-Röntgendiffraktometer bestätigt. Die kombinatorischen Metalllegierungsbibliotheken

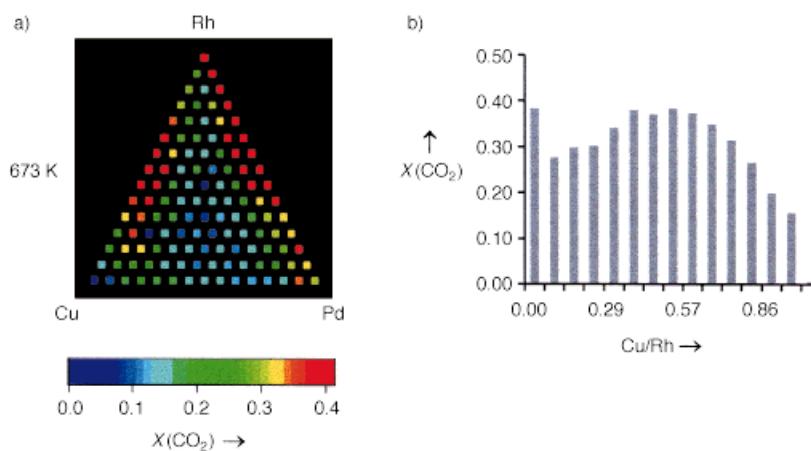


Abbildung 23. a) Katalysatorbibliothek der ternären Zusammensetzung Cu/Rh/Pd im $15 \times 15 \times 15$ -Dreiecksformat. Die Bibliothek wurde für die Oxidation von CO und die Reduktion von NO getestet. Das Farbdiagramm zeigt die CO_2 -Produktion in Abhängigkeit von der Katalysatorzusammensetzung. b) Aufzeichnung von Aktivitätsdaten für Katalysatoren der binären Zusammensetzung Rh/Cu. (Wiedergabe mit Genehmigung der Autoren.^[204] © Copyright 1999 WILEY-VCH.)

wurden im Raster-Massenspektrometer, wie oben für die Gasphasen-Oxidation von CO und die Reduktion von NO beschrieben, überprüft. In Übereinstimmung mit Literaturangaben zeigten die Rhodium-reichen Bereiche in der Rh/Pt/Pd-Ternärmischung trotz einiger Diskontinuitäten im allgemeinen erhöhte Aktivität bei der CO-Oxidation mit O_2 , und interessanterweise zeigten Rh/Cu-Binärgemische wie Rh/Cu (50:50 Atom-%) vielversprechende Oxidationsaktivität. Für die schwierigere und kompliziertere Oxidation von CO mit NO zu CO_2 und N_2 wurde herausgefunden, daß Rhodium und Rhodium-reiche Katalysatoren aus der Rh/Pt/Pd-Bibliothek bei erhöhten Temperaturen die N_2 -Produktion bevorzugten; bei Palladium und Palladium-reichen Katalysatoren war hingegen die N_2O -Produktion bei erhöhten Temperaturen bevorzugt.

Diese Experimente sind ein klarer Beweis für die Anwendbarkeit der kombinatorischen Chemie auf die heterogene Katalyse. Die hohe Empfindlichkeit des massenspektrometrischen Assays ermöglicht in Verbindung mit der Miniaturisierung der Katalysatorarrays ein rasches Screening, d.h., das Raster-Massenspektrometer kann als ein hochentwickeltes kombinatorisches Screening-Werkzeug für eine Vielzahl heterogen katalysierter Reaktionen angesehen werden.

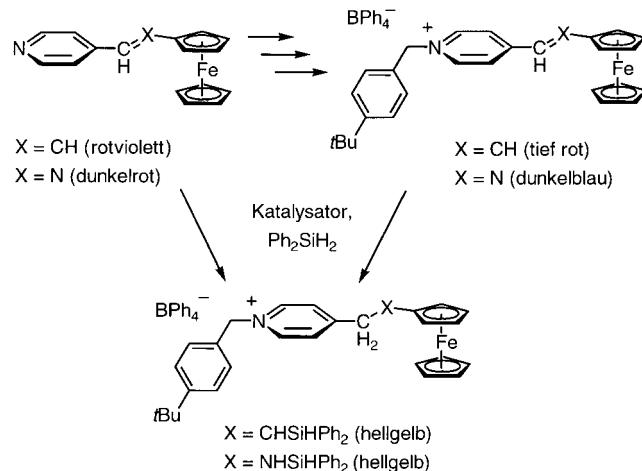
5.4. Methoden zum raschen Screening homogener Katalysatoren unter Verwendung reaktiver Farbstoffe

Crabtree et al. beschrieben die Verwendung von Farbstoffen als visuelle Sonden zum Nachweis der katalytischen Aktivität bei der Hydrosilylierung von Alkenen und Iminen.^[205] Der visuelle Nachweis bleibt eine der einfachsten und praktischsten Methoden zur Bestimmung der katalytischen Aktivität, da er eine sehr rasche Aktivitätsbestimmung ermöglicht. In diesem Fall wurden vier Ferrocenyl-substituierte Farbstoffe hergestellt, die durch eine reaktive funktionelle Gruppe verbundene Elektronendonor- und Elektronenacceptorgruppen aufwiesen (Schema 18). Wenn die reaktive

funktionelle Gruppe durch Reaktion mit einer katalytischen Spezies gesättigt wird, ist die elektronische Verbindung zwischen Donor und Acceptor geschwächt, was zu einem Verlust der Farbe des Ausgangsfarbstoffs führt.

Eine kleine „Entdeckungsbibliothek“ auf einer Platte mit 60 Vertiefungen wurde dann unter Verwendung einer Digitalkamera zur zeitaufgelösten visuellen Aufnahme von Bildern parallel analysiert. Von den zwölf untersuchten Hydrosilylierungskatalysatoren war der Wilkinson-Katalysator, ein bekannter Hydrosilylierungskatalysator, einer der aktivsten. Ein cyclischer Palladium-Katalysator für die Heck-Reaktion, eine Verbindung, die nicht als Hydrosilylierungskatalysator bekannt war, wies jedoch ebenfalls beträchtliche Aktivität auf.

Diese anfänglichen Ergebnisse bestätigen das Konzept der Verwendung von Farbstoffen



Schema 18. Reaktive Farbstoffe zum Auffinden von Hydrosilylierungskatalysatoren unter Verwendung paralleler Screening-Strategien.

als visuelle Sonden für katalytische Reaktionen. Es muß jedoch darauf hingewiesen werden, daß die Verwendung derartiger Farbstoffe nicht ganz ohne Einschränkungen ist. Es wäre beispielsweise zu erwarten, daß die Leistung eines Katalysators von den strukturellen und elektronischen Eigenschaften eines bestimmten Substrats abhängt. Obwohl sich das Konzept als erfolgreich erwies, muß die Allgemeingültigkeit derartiger Sonden noch durch Untersuchung eines breiteren Substratspektrums bestätigt werden.

5.5. Circulardichroismus-Spektroskopie als High-Throughput-Screening-Methode zur schnellen Bestimmung von Enantiomerenüberschüssen

Mittlerweile ist eine Vielzahl von Beiträgen erschienen, in denen die Anwendung kombinatorischer Strategien die Entdeckung und Optimierung chiraler Katalysatoren erleichterte (siehe oben). Auch wenn die meisten Arbeiten

eine erfolgreiche Implementierung synthetischer kombinatorischer Aspekte zur Entdeckung oder Optimierung chiraler Katalysatoren beschreiben, stützen sie sich häufig noch allein auf klassische Methoden zur Bestimmung der Enantioselektivität, z.B. HPLC oder GC an chiralen stationären Phasen, zeitraubende Prozesse, die potentielle Engpässe in jedem kombinatorischen Verfahren darstellen können.^[206] Als eine mögliche Alternative zur Lösung dieses Problems entwickelten Mikami und Mitarbeiter eine neue Screening-Technik, die, in Verbindung mit HPLC-Vorreinigung an nichtchiralen Säulenmaterialien, auf Messung des Circulardichroismus (CD) beruhte und die rasche Bestimmung von Enantiomerenüberschüssen von Reaktionsprodukten ohne vorherige zeitraubende Trennung der optischen Antipoden gestattete.^[207] Das CD-Signal $\Delta\epsilon$ und der molare Absorptionskoeffizient ϵ ermöglichen die Bestimmung des Dissymmetriefaktors g ($\Delta\epsilon \epsilon^{-1}$), der unabhängig von der Produktkonzentration ist und linear vom Enantiomerenüberschuß abhängt. Zur Überprüfung ihres Konzeptes untersuchten die Forscher die Enantioselektivität der Addition von Diethylzink an prochirale Aldehyde in Anwesenheit chiraler Diolliganden (L1*, L2*, ...) und chiraler Stickstoff-haltiger Aktivatoren (A1*, A2*, ...). Das Screening wurde in Polypropylen(PP)-Reaktionsgefäß (Volumen 1 mL) durchgeführt. Die nicht aufgearbeiteten Reaktionsprodukte wurden mit automatisierten Flüssigkeitsspiettoren in eine HPLC-Station transferiert, die mit einem CD-Detektor ausgestattet war. Während des Screenings mit verschiedenen Kombinationen von Diethylzink-Reagens, chiralen Liganden und Aktivatoren identifizierten die Forscher eine äußerst effektive Liganden/Aktivator-Kombination, die exzellente *ee*-Werte und hohe Umsätze mit unterschiedlichen Aldehyden ergab. Obwohl die Forscher ihre Technik als „Super High Throughput“ bezeichneten, limitiert der niedrige Probendurchsatz diese Technik (ca. drei Minuten pro Probe), so daß sie vermutlich besser als ein schnelles serielles Screening bezeichnet werden sollte und wahrscheinlich nicht zum zeiteffektiven Screening großer Katalysatobibliotheken geeignet sein wird.

6. Zusammenfassung und Ausblick

Es ist so gut wie sicher, daß wir uns am Anfang eines neuen Zeitalters der Anwendung kombinatorischer Methoden zur Entdeckung und Optimierung von Materialien befinden. Wie der vorliegende Aufsatz gezeigt hat, sind im Bereich der Materialwissenschaften wichtige erste Schritte in diese Richtung unternommen worden, und eine Vielzahl von Werkzeugen steht zur Verfügung, um unter Verwendung kombinatorischer Techniken den neuen Aufgaben und Anforderungen der Erforschung von Materialien und Katalysatoren gerecht zu werden. Ein diesen Techniken gemeinsames Thema ist die Miniaturisierung, Parallelisierung und Automatisierung, so daß eine Vielzahl von Proben auf effiziente Weise synthetisiert und überprüft werden kann.

Schnelle serielle und parallele Adaptierungen konventioneller Analysetechniken werden zur Bestimmung der Materialeigenschaften zunehmend an Bedeutung gewinnen, ebenso wie die Entwicklung und Einführung neuartiger und

origineller Geräte für das High-Throughput-Screening. Softwareentwicklung und technische Unterstützung bei der Konstruktion und dem Design neuer Geräte für Synthese und Screening sind genauso wichtig wie weitere Fortschritte in der Chemie, selbst wenn entsprechende Werkzeuge oder Roboter zur Automatisierung von Synthese und Screening kommerziell erhältlich sind. Schließlich fallen bei der kombinatorischen Chemie Daten sehr viel schneller an als bei konventionellen empirischen und rationalen Methoden der Materialforschung, und es ist somit unvermeidlich, daß die High-Throughput-Synthese und das High-Throughput-Screening von einer angemessenen Datenverarbeitung und -speicherung begleitet werden, um die Integrität der Forschungs- und Entwicklungs-bemühungen zu wahren.

Die vollständige Realisierung der kombinatorischen Methode erfordert die Integration von Chemie, Physik, Ingenieurtechnik und Informatik, um die Wahrscheinlichkeit der Identifizierung eines globalen Reaktionsoptimums eines Katalysators für eine gewünschte Reaktion oder für Materialien mit den gewünschten Eigenschaften zu erhöhen. In Zukunft wird sich die Intuition des Wissenschaftlers möglicherweise mehr auf die optimale Programmierung, das Design der entsprechenden Experimente und Suchverfahren sowie die Analyse der erhaltenen Daten und Materialien konzentrieren. Diese Bemühungen werden zweifellos gewaltige anfängliche Investitionen in den verschiedenen Wissensgebieten erfordern.^[208]

Die Autoren möchten an dieser Stelle Frau A.-M. Stoll und Frau M. Hardy für ihre organisatorische Unterstützung danken. Den Herren R. Krasnow, P. Cohan und P. A. Stone sei für das Korrekturlesen des Manuskripts gedankt. Den Damen und Herren Drs. T. J. Crevier, D. Giaquinta, M. Devenney, A. Safir, P. Cong, R. Nielsen und T. Uno danken wir für hilfreiche Diskussionen und den Damen und Herren Drs. X.-D. Xiang, S. M. Senkan, J. P. Morken, T. E. Mallouk, S. C. Kuebler, R. C. Haushalter, P. Cong, K. Self und C. Goh für die Bereitstellung von Bildmaterial.

Eingegangen am 10. Februar 1999 [A 323]
International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2476–2514

- [1] *The Combinatorial Index* (Hrsg.: B. A. Bunin), Academic Press, San Diego, **1998**.
- [2] *Combinatorial Chemistry and Molecular Diversity in Drug Discovery* (Hrsg.: E. M. Gordon, J. F. Kerwin), Wiley, New York, **1998**.
- [3] N. K. Terrett, *Combinatorial Chemistry*, Oxford University Press, Oxford, **1998**.
- [4] *Combinatorial Chemistry* (Hrsg.: S. R. Wilson, A. W. Czarnik), Wiley, New York, **1997**.
- [5] *A Practical Guide to Combinatorial Chemistry* (Hrsg.: A. W. Czarnik, S. H. DeWitt), American Chemical Society, Washington, **1997**.
- [6] *Molecular Diversity and Combinatorial Chemistry* (Hrsg.: I. M. Chaiken, K. D. Janda), American Chemical Society, Washington, **1996**.
- [7] *Combinatorial Peptide and Nonpeptide Libraries* (Hrsg.: G. Jung), VCH, Weinheim, **1996**.
- [8] R. Dagani, *Chem. Eng. News* **1999**, 77(10), 51–60.
- [9] S. Borman, *Chem. Eng. News* **1998**, 76(14), 47–67.
- [10] a) J. McNeal, *Today's Chem. Work* **1998**, 7(1), 34–38; b) J. K. Borchardt, *Today's Chem. Work* **1998**, 7(11), 35–41.

- [11] Special Issue on Combinatorial Chemistry (Hrsg.: A. W. Czarnik, J. A. Ellman), *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 111–170.
- [12] Special Report: „Combinatorial Chemistry“: R. Baum, S. Borman, A. M. Thayer, J. H. Krieger, *Chem. Eng. News* **1996**, 74(7), 29–73.
- [13] J. Oulette, *The Industrial Physicist* **1998**, December, 24–27.
- [14] M. A. Gallop, R. W. Barrett, W. J. Dower, S. P. A. Fodor, E. M. Gordon, *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 1233–1251.
- [15] E. M. Gordon, R. W. Barrett, W. J. Dower, S. P. A. Fodor, M. A. Gallop, *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 1385–1401.
- [16] X.-D. Xiang, X.-D. Sun, G. Briceno, Y. Lou, K. A. Wang, H. Chang, W. G. Wallace-Freedman, S.-W. Chen, P. G. Schultz, *Science* **1995**, 268, 1738–1740.
- [17] a) J. J. Hanak, *J. Mater. Sci.* **1970**, 5, 964–971; b) J. J. Hanak, *Proc. 1er Colloq. Int. Pulvérisation Cathodiques Ses Appl.* **1973**, Suppl. 165, 177–197.
- [18] N. K. Terrett, M. Gardner, D. W. Gordon, R. J. Kobylecki, J. Steele, *Tetrahedron* **1995**, 51, 8135–8173.
- [19] P. H. H. Hermkens, H. C. J. Ottenheijm, D. Rees, *Tetrahedron* **1996**, 52, 4527–4554.
- [20] J. S. Früchtel, G. Jung, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 19–46; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 17–42.
- [21] F. Balkenhol, C. von dem Bussche-Hünnefeld, A. Lansky, C. Zechel, *Angew. Chem.* **1996**, 108, 2436–2488; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2288–2337.
- [22] L. A. Thompson, J. A. Ellman, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 555–600.
- [23] K. S. Lam, M. Lebl, V. Krchòák, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 411–448.
- [24] A. Nefzi, J. M. Ostreh, R. A. Houghton, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 449–472.
- [25] M. C. Pirrung, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 473–488.
- [26] D. J. Gravert, K. D. Janda, *Chem. Rev.* **1997**, 97, 489–509.
- [27] S. W. Kaldor, M. G. Siegel, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1997**, 1, 101–106.
- [28] S. J. Shuttleworth, S. M. Allin, P. K. Sharma, *Synthesis* **1997**, 1217–1239.
- [29] P. Hodge, *Chem. Soc. Rev.* **1997**, 26, 417–424.
- [30] Delivery and scavenging agents for the synthesis of compounds and catalysts, T. R. Boussie, K. Hall, A. M. LaPointe, V. Murphy, T. S. Powers, J. A. M. van Beek (Symyx Technologies), WO-A 98/56796, **1998**.
- [31] B. Jandeleit, H. W. Turner, T. Uno, J. A. M. van Beek, W. H. Weinberg, *CatTech* **1998**, 4, 101–123.
- [32] B. Jandeleit, H. W. Weinberg, *Chem. Ind.* **1998**, No. 19, 795–798.
- [33] W. H. Weinberg, B. Jandeleit, K. Self, H. W. Turner, *Curr. Opin. Solid State Mater. Sci.* **1998**, 3, 104–110.
- [34] K. D. Shimizu, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *Chem. Eur. J.* **1998**, 4, 1885–1889.
- [35] A. H. Hoveyda, *Chem. Biol.* **1998**, 5, R187–R191.
- [36] M. B. Francis, T. F. Jamison, E. N. Jacobsen, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1998**, 2, 422–428.
- [37] H. B. Kagan, *J. Organomet. Chem.* **1998**, 567, 3–6.
- [38] K. Burgess, A. M. Porte, *Adv. Catal. Processes* **1997**, 2, 69–82.
- [39] C. Gennari, H. P. Nestler, U. Piarulli, B. Salom, *Liebigs Ann.* **1997**, 637–647.
- [40] L. Tonks, J. M. J. Williams, *Contemp. Org. Synth.* **1997**, 4, 353–372.
- [41] E. K. Wilson *Chem. Eng. News* **1997**, 75(49), 24–25.
- [42] K. Burgess, D. Moye-Sherman, A. M. Porte in *Libraries of Transition-Metal Catalysts, High-Throughput Screening of Catalysts for Synthetic Organic Methodology in Molecular Diversity and Combinatorial Chemistry* (Hrsg.: I. M. Chaiken, K. D. Janda), American Chemical Society, Washington, **1996**, S. 128–136.
- [43] S. Borman, *Chem. Eng. News* **1996**, 74(45), 37–39.
- [44] T. Bein, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 335–338; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 323–326.
- [45] W. F. Maier, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 1294–1296; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1216–1218.
- [46] D. R. Liu, P. G. Schultz, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 36–56; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 36–54.
- [47] E. W. McFarland, W. H. Weinberg, *Mater. Technol.* **1998**, 13, 107–120.
- [48] A. Siegel, *Can. Ceram.* **1998**, 67, 17–21.
- [49] P. G. Schultz, X.-D. Xiang, *Curr. Opin. Solid State Mater. Sci.* **1998**, 3, 153–158.
- [50] X.-D. Xiang, *Chem. Ind.* **1998**, No. 19, 800–802.
- [51] X.-D. Xiang, *Mater. Sci. Eng. B* **1998**, 56, 246–250.
- [52] X.-D. Xiang, *Mater. Today* **1998**, 1, 23–26.
- [53] I. Takeuchi, X.-D. Xiang, *Gendai Kagaku* **1998**, 332, 24–30.
- [54] X.-D. Xiang, P. G. Schultz, *Physica C* **1997**, 282–287, 428–430.
- [55] X. D. Wu, W. H. Weinberg, *Vac. Solutions* **1997**, No. 2, 21–23.
- [56] H. Koinuma, *Solid State Ionics* **1998**, 108, 1–7.
- [57] X.-D. Sun, K.-A. Wang, Y. Yoo, W. G. Wallace-Freedman, C. Gao, X. D. Xiang, P. G. Schultz, *Adv. Mater.* **1997**, 9, 1046–1049.
- [58] B. E. Baker, N. J. Kline, P. J. Treado, M. J. Natan, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8721–8722.
- [59] T. Vossmeyer, S. Jia, E. DeIonno, M. R. Diehl, S.-H. Kim, X. Peng, A. P. Alivisatos, J. R. Heath, *J. Appl. Phys.* **1998**, 84, 3664–3670.
- [60] Für eine Einführung in diese Techniken siehe: a) *Chemical Vapor Deposition* (Hrsg.: M. L. Hitchman, K. F. Jensen), Academic Press, San Diego, **1993**; b) *Thin Film Processes* (Hrsg.: J. L. Vossen, W. Kern), Academic Press, San Diego, **1978**; c) *Thin Film Processes II* (Hrsg.: J. L. Vossen, W. Kern), Academic Press, San Diego, **1991**; d) D. L. Smith, *Thin-Film Deposition, Principles and Practice*, McGraw-Hill, New York, **1995**; e) M. Ohring, *The Materials Science of Thin Films*, Academic Press, San Diego, **1992**; f) *Laser Ablation and Desorption* (Hrsg.: J. C. Miller, R. F. Haglund), Academic Press, San Diego, **1998**; g) Pulsed Laser Deposition of Thin Films (Hrsg.: D. B. Chrisey, G. K. Hubler), Wiley, New York, **1994**.
- [61] *Potential Masking Systems and Methods for Combinatorial Library Synthesis*, E. W. McFarland, E. Danielson, M. Devenney, C. Warren (Symyx Technologies), WO-A 98/14641, **1998**; b) *Systems and Methods for the Combinatorial Synthesis of Novel Materials*, X. D. Wu, Y. Wang, I. Goldwasser (Symyx Technologies), WO-A 98/47631, **1998**.
- [62] J. Wang, Y. Yoo, C. Gao, I. Takeuchi, X.-D. Sun, H. Chang, X.-D. Xiang, P. G. Schultz, *Science* **1998**, 279, 1712–1714.
- [63] Übersicht: a) M. Noh, C. D. Johnson, M. D. Hornbostel, J. Thiel, D. C. Johnson, *Chem. Mater.* **1996**, 8, 1625–1635, zit. Lit.; b) C. D. Johnson, *Chem. Mater.* **1998**, 10, 1096–1101, zit. Lit.
- [64] H. Chang, C. Gao, I. Takeuchi, Y. Yoo, J. Wang, P. G. Schultz, X.-D. Xiang, R. P. Sharma, M. Downes, T. Venkatesan, *Appl. Phys. Lett.* **1998**, 72, 2185–2187.
- [65] E. D. Isaacs, M. Marcus, G. Aepli, X.-D. Xiang, X.-D. Sun, P. G. Schultz, M. Kao, G. S. Cargill III, R. Haushalter, *Appl. Phys. Lett.* **1998**, 73, 1820–1822.
- [66] K. Kneipp, H. Kneipp, R. Manoharan, E. B. Hanlon, I. Itzkan, R. R. Dasari, M. S. Feld, *Appl. Spectrosc.* **1998**, 52, 1493–1497.
- [67] a) J. G. Bednorz, K. A. Müller, *Z. Phys. B* **1986**, 64, 189–193; b) J. G. Bednorz, M. Takashige, K. A. Müller, *Europhys. Lett.* **1987**, 3, 379–385; c) *Handbook of Applied Superconductivity* (Hrsg.: B. Seeber), Bristol, Philadelphia, **1998**.
- [68] G. Briceno, H. Chang, X.-D. Sun, P. G. Schultz, X.-D. Xiang, *Science* **1995**, 270, 273–275.
- [69] a) *Giant Magnetoresistive Cobalt Oxide Compounds*, P. G. Schultz, X.-D. Xiang, I. Goldwasser (The Regents of the University of California and Symyx Technologies), US-A 5,776,359, **1998**; b) *The Combinatorial Synthesis of Novel Materials*, P. G. Schultz, X.-D. Xiang, I. Goldwasser (The Regents of the University of California and Symyx Technologies), WO-A 96/11878, **1996**.
- [70] K. Seeger, *Semiconductor Physics*, Springer, Berlin, **1991**.
- [71] a) *Thin Film Ferroelectric Materials and Devices* (Hrsg.: R. Ramesh), Kluwer Academic Publishers, Boston, **1997**; b) A. J. Moulson, J. M. Herbert, *Electroceramics, Materials, Properties, Applications*, Chapman & Hall, London, **1990**; c) Y. Xu, *Ferroelectric Materials and Their Applications*, North-Holland, Amsterdam, **1991**.
- [72] J. J. Hanak, *J. Vac. Sci. Technol.* **1971**, 8, 172–175.
- [73] R. B. van Dover, L. F. Schneemeyer, R. M. Fleming, *Nature* **1998**, 392, 162–164.
- [74] a) Y. Lu, T. Wei, F. Duewer, Y. Lu, N.-B. Ming, P. G. Schultz, X.-D. Xiang, *Science* **1997**, 276, 2004–2006; b) T. Wei, W. G. Wallace-Freedman, P. G. Schultz, X.-D. Xiang, *Appl. Phys. Lett.* **1996**, 68, 3506–3508; c) C. Gao, T. Wei, F. Duewer, Y. Lu, X.-D. Xiang, *Appl. Phys.* **1997**, 71, 1872–1874; d) I. Takeuchi, F. Duewer, X.-D. Xiang, *Appl. Phys.* **1997**, 71, 2026–2028.
- [75] I. Takeuchi, H. Chang, C. Gao, P. G. Schultz, X.-D. Xiang, R. P. Sharma, M. J. Downes, T. Venkatesan, *Appl. Phys. Lett.* **1998**, 73, 894–896.

- [76] T. Jüstel, H. Nikol, C. Ronda, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3250–3271; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3084–3103.
- [77] a) G. Blasse, B. C. Grabmaier, *Luminescent Materials*, Springer, Berlin, **1994**; b) *Solid State Luminescence – Theory, Materials and Devices* (Hrsg.: A. H. Kitai), Chapman & Hall, London, **1993**; c) *Wide-Gap Luminescent Materials* (Hrsg.: S. R. Rotman), Kluwer Academic, Boston, **1997**.
- [78] E. Danielson, J. H. Golden, E. W. McFarland, C. M. Reaves, W. H. Weinberg, X. D. Wu, *Nature* **1997**, *389*, 944–948.
- [79] E. Danielson, M. Devenney, D. M. Giaquinta, J. H. Golden, R. C. Haushalter, E. W. McFarland, D. M. Poojary, C. M. Reaves, W. H. Weinberg, X. D. Wu, *Science* **1998**, *279*, 837–839.
- [80] E. Danielson, M. Devenney, D. M. Giaquinta, J. H. Golden, R. C. Haushalter, E. W. McFarland, D. M. Poojary, C. M. Reaves, W. H. Weinberg, X. D. Wu, *J. Mol. Struct.* **1998**, *469*, 229–235.
- [81] X.-D. Sun, C. Gao, J. Wang, X.-D. Xiang, *Appl. Phys. Lett.* **1997**, *70*, 3353–3355.
- [82] X.-D. Sun, X.-D. Xiang, *Appl. Phys. Lett.* **1998**, *72*, 525–527.
- [83] D. E. Akporiaye, I. M. Dahl, A. Karlsson, R. Wendelbo, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 629–631; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 609–611.
- [84] a) D. W. Breck, *Zeolite Molecular Sieves*, Krieger, Malabar, **1974**; b) *Advanced Zeolite Science and Applications* (Hrsg.: J. C. Jansen), Elsevier Science, Amsterdam, **1994**; c) *Zeolites and Related Microporous Materials: State of the Art 1994* (Hrsg.: J. Weitkamp, H. G. Karge, H. Pfeifer, W. Hölderich), Elsevier Science, Amsterdam, **1994**.
- [85] J. Klein, C. W. Lehmann, H.-W. Schmidt, W. F. Maier, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3557–3561; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3369–3372.
- [86] K. Sada, K. Yoshikawa, M. Miyata, *Chem. Commun.* **1998**, 1763–1764.
- [87] P. Murer, K. Lewandowski, F. Svec, J. M. J. Fréchet, *Chem. Commun.* **1998**, 2559–2560; b) P. Murer, K. Lewandowski, F. Svec, J. M. J. Fréchet, *Anal. Chem.* **1999**, *71*, 1278–1284.
- [88] K. Lewandowski, P. Murer, F. Svec, J. M. J. Fréchet, *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 105–112.
- [89] a) O. Ramström, L. Ye, M. Krook, K. Mosbach, *Anal. Commun.* **1998**, *35*, 9–11; b) O. Ramström, L. Ye, M. Krook, K. Mosbach, *Chromatographia* **1998**, *47*, 465–469; c) L. Sabourin, R. J. Ansell, K. Mosbach, I. A. Nicholls, *Anal. Commun.* **1998**, *35*, 285–287.
- [90] Übersichtsartikel über „Molecular Imprinting“: G. Wulff, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1958–1979; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1812–1832, zit. Lit.
- [91] T. Takeuchi, D. Fukuma, J. Matsui, *Anal. Chem.* **1999**, *71*, 285–290.
- [92] S. Brocchini, K. James, V. Tangpasuthadol, J. Kohn, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4553–4554.
- [93] T. A. Dickinson, D. R. Walt, J. White, J. S. Kauer, *Anal. Chem.* **1997**, *69*, 3413–3418.
- [94] A. L. Safir, R. Nielsen, T. S. Lee, M. Petro, P. Huefner, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [95] Übersicht: a) *Controlled Radical Polymerization* (Hrsg.: K. Matyjaszewski), American Chemical Society, Washington, **1998**; b) G. Moad, D. Solomon, *The Chemistry of Free-Radical Polymerization*, Pergamon, Oxford, **1995**.
- [96] K. Matyjaszewski, T. E. Patten, J. Xia, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 674–680.
- [97] M. Petro, F. Svec, I. Gitsov, J. M. J. Fréchet, *Anal. Chem.* **1996**, *68*, 315–321.
- [98] Ausführliche Übersichten: a) W. A. Herrmann, B. Cornils, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1074–1095; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1048–1067; b) *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds* (Hrsg.: B. Cornils, W. A. Herrmann), VCH, Weinheim, **1996**.
- [99] M. T. Burger, W. C. Still, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7382–7383.
- [100] Übersicht über Cyclene und verwandte Ionophore: a) G. W. Gokel, O. Murillo, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 425–432; b) E. Kimura in *Crown Ethers and Analogous Compounds, Studies in Organic Chemistry*, Vol. 45, Elsevier Science, New York, **1992**, S. 381–478; c) R. M. Izatt, K. Pawlak, J. S. Bradshaw, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1721–2085.
- [101] M. H. J. Ohlmeyer, R. N. Swanson, L. W. Dillard, J. C. Reader, G. Asouline, R. Kobayashi, M. Wigler, W. C. Still, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 10922–10926.
- [102] P. L. Roach, I. J. Clifton, V. Fülop, K. Harlos, G. J. Barton, J. Hadju, I. Andersson, C. J. Schofield, J. E. Baldwin, *Nature* **1995**, *375*, 700–704.
- [103] N. Shibita, J. E. Baldwin, M. E. Wood, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 413–416.
- [104] Übersicht über das ATCUN-Strukturelement: C. Harford, B. Sarkar, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 123–130, zit. Lit.
- [105] X. Huang, M. E. Pieczko, E. C. Long, *Biochemistry* **1999**, *38*, 2160–2166.
- [106] M. B. Francis, N. S. Finney, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8983–8984.
- [107] R. Malin, R. Steinbrecher, J. Jannsen, W. Semmler, B. Noll, B. Johannsen, C. Frömmel, W. Höhne, J. Schneider-Mergener, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11821–11822.
- [108] A. Berkessel, D. A. Hérault, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 99–102; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 102–105.
- [109] *Enzyme Chemistry: Impact and Applications* (Hrsg.: C. J. Suckling), Chapman & Hall, New York, **1990**.
- [110] *Enzymes in Industry* (Hrsg.: W. Gerhardt), VCH, Weinheim, **1990**.
- [111] Übersicht über Enzymmimetika: A. J. Kirby, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 770–790; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 705–724.
- [112] a) F. M. Menger, *Angew. Chem.* **1991**, *101*, 1104–1117; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1086–1099; b) F. M. Menger, Z. X. Fei, *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 329–331; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 346–348.
- [113] F. M. Menger, A. V. Eliseev, V. A. Migulin, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6666–6667.
- [114] T. S. Scanlan, J. R. Prudent, P. G. Schultz, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9397–9398.
- [115] F. M. Menger, C. A. West, J. Ding, *Chem. Commun.* **1997**, 633–634.
- [116] F. M. Menger, J. Ding, V. Barragan, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7578–7579.
- [117] T. Uno, P. G. Schultz, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6573–6574.
- [118] J.-J. Lee, W. T. Ford, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3753–3759.
- [119] P. D. Miller, W. T. Ford, *Chem. Commun.* **1998**, 1151–1152.
- [120] T. Berg, A. M. Vandersteen, K. D. Janda, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1221–1224.
- [121] T. Berg, A. Simeonov, K. D. Janda, *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 96–100.
- [122] S. J. Taylor, J. P. Morken, *Science* **1998**, *280*, 267–270.
- [123] Monographien: a) *Catalytic Asymmetric Synthesis* (Hrsg.: I. Ojima), VCH, Weinheim, **1993**; b) *Chirality in Industry I* (Hrsg.: A. N. Collins, G. N. Sheldrake, J. Crosby), Wiley, Chichester, **1992**; c) *Chirality in Industry II* (Hrsg.: A. N. Collins, G. N. Sheldrake, J. Crosby), Wiley, Chichester, **1997**; d) *Chirotechnology: Industrial Synthesis of Optically Active Compounds* (Hrsg.: R. A. Sheldon), Marcel Dekker, New York, **1993**; e) R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1994**.
- [124] Übersicht: K. Soai, S. Niwa, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833–856.
- [125] J. Seydel-Penne, *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*, Wiley, New York, **1995**.
- [126] A. Vidal-Ferran, N. Bampas, A. Moyano, M. A. Pericàs, A. Riera, J. K. M. Sanders, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6309–6318, zit. Lit.
- [127] G. Liu, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7712–7713.
- [128] L. A. Thompson, J. A. Ellman, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9333–9336.
- [129] L. S. Hegedus, *Transition Metals in the Synthesis of Complex Organic Molecules*, University Science Books, Mill Valley, **1994**.
- [130] D. G. Blackmond, *CatTech* **1998**, *2*, 17–31.
- [131] a) S. R. Gilbertson, G. Chen, M. McLoughlin, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4481–4482; b) S. R. Gilbertson, X. Wang, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 434–435.
- [132] S. R. Gilbertson, X. Wang, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6475–6478.
- [133] B. M. Cole, K. D. Shimizu, C. A. Krueger, J. P. A. Harrity, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1776–1779; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1668–1671.
- [134] M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901–4902.
- [135] Übersicht: T. Katsuki, *Coord. Chem. Rev.* **1995**, *140*, 189–214.
- [136] D. M. Hodgson, A. R. Gibbs, G. P. Lee, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14361–14384.
- [137] T. L. Ho, *Symmetry: A Basis for Synthesis Design*, Wiley, New York, **1995**.
- [138] M. Hayashi, M. Tamura, N. Oguni, *Synlett* **1992**, 663–664.

- [139] K. D. Shimizu, B. M. Cole, C. A. Krueger, K. W. Kuntz, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem.* **1997**, *109*, 1782–1785; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1704–1707.
- [140] Übersicht über Synthesen von α -Aminosäuren: R. O. Duthaler, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1539–1650.
- [141] M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5315–5316.
- [142] M. B. Francis, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 987–991; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 937–941.
- [143] Übersicht über Insertionen von Metallcarbenen in C-H-Bindungen: a) T. S. Ye, M. A. McKervey, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1091–1160; b) A. Padwa, K. E. Krumpe, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5385–5453; c) J. Adams, D. M. Spero, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 1765–1808; d) M. P. Doyle, *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 919–939.
- [144] H.-J. Lim, G. A. Sulikowski, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2326–2327.
- [145] K. Burgess, H.-J. Lim, A. M. Porte, G. A. Sulikowski, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 192–194; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 220–222.
- [146] Übersichtsartikel über asymmetrische Synthesen mit chiralen Lewis-Säure-Katalysatoren: K. Ishihara, H. Yamamoto, *CatTech* **1997**, *1*, 51–61.
- [147] Übersichten über Hetero-Diels-Alder-Reaktionen: a) L. F. Tietze, G. Kettschau, *Stereoselective Heterocyclic Synthesis I*, Vol. 189 (Hrsg.: P. Metz), Springer, Berlin, **1997**, S. 1; b) S. M. Weinreb in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5. (Hrsg.: B. M. Trost, I. Fleming, M. F. Semmelhack), Pergamon, Oxford, **1991**, S. 401; c) D. L. Boger, S. M. Weinreb, *Hetero Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis*, Academic Press, New York, **1987**, Kap. 2, S. 9.
- [148] Repräsentative Beispiele: a) K. Hattori, H. Yamamoto, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1749–1760; b) K. Hattori, H. Yamamoto, *Synlett* **1993**, 129–130.
- [149] Repräsentative Beispiele: a) H. Ishitani, S. Kobayashi, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7357–7360; b) S. Kobayashi, S. Komiyama, H. Ishitani, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1026–1028; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 979–981.
- [150] S. Yao, M. Johannsen, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3318–3321; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3121–3124.
- [151] E. Jnoff, L. Ghosez, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2617–2618.
- [152] S. Bromidge, P. C. Wilson, A. Whiting, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8905–8908.
- [153] Übersicht über Reaktionen des Danishefsky-Diens: T. Kitahara in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Vol. 5 (Hrsg.: L. A. Paquette), Wiley, Chichester, **1995**, S. 3395–3402.
- [154] A. M. Porte, J. Reibenspiess, K. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9810–9817.
- [155] K. Burgess, A. M. Porte, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2465–2469.
- [156] Zu divergenten modularen Synthesen von Liganden und deren Screening in asymmetrischen allylischen Alkylierungen siehe: a) S. R. Gilbertson, C.-W. T. Chang, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8424–8431; b) S. R. Gilbertson, C.-W. T. Chang, *Chem. Commun.* **1997**, 975–976; c) B. M. Trost, D. L. Van Vranken, C. Bingel, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9237–9343.
- [157] Übersicht über Übergangsmetall-katalysierte asymmetrische allylische Alkylierungen: B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395–422.
- [158] M. T. Powell, A. M. Porte, K. Burgess, *Chem. Commun.* **1998**, 2161–2162.
- [159] Übersicht über C_3 -Symmetrie in asymmetrischer Katalyse und chiraler Erkennung: C. Moberg, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 260–281; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 248–268.
- [160] X. Gao, H. B. Kagan, *Chirality* **1998**, *10*, 120–124.
- [161] Übersicht über Reduktionen von Carbonylverbindungen mit chiralen Oxazaborolidin-Katalysatoren: E. J. Corey, C. J. Helal, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2092–2118; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1987–2012.
- [162] C. Gennari, S. Ceccarelli, U. Piarulli, C. A. G. N. Montalbetti, R. F. W. Jackson, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5312–5313.
- [163] Anwendungen verwandter Bis(sulfonamide) als metallchelatisierende Liganden in Additionen von Et₂Zn an Aldehyde und in Cyclopropanierungen: a) H. Takahashi, T. Kawakita, M. Yoshioka, S. Kobayashi, M. Ohno, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7095–7098; b) X. Zhang, C. Guo, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4947–4950; c) N. Imai, K. Sakamoto, M. Maeda, K. Kouge, K. Yoshizane, J. Nokami, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1423–1426; d) H. Takahashi, T. Kawakita, M. Ohno, M. Yoshioka, S. Kobayashi, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5691–5700; e) H. Takahashi, M. Yoshioka, M. Shibasaki, M. Ohno, N. Imai, S. Kobayashi, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12013–12026; f) C. Lutz, P. Knochel, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7895–7898; g) S. E. Denmark, S. P. O'Connor, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 584–594; h) S. E. Denmark, S. P. O'Connor, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3390–3401; i) D. J. Ramón, M. Yus, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2479–2496; j) M. Cernerud, A. Skrinning, I. Bérgère, C. Moberg, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3437–3441; k) C. Halm, M. J. Kurth, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 523–525; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 510–512.
- [164] Zur Synthese von N-geschützten β -Aminosulfonylchloriden siehe: a) M. Gude, U. Piarulli, D. Potenza, B. Salom, C. Gennari, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8589–8592; b) M. Gude, U. Piarulli, D. Potenza, C. Gennari, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 2437–2449.
- [165] Für eine ausführliche, aber nicht gutachterlich bewertete Sammlung von Literaturzitaten über die Verwendung von polymergebundenen Reagentien und Abfangreagentien siehe die Produktinformationsbroschüre *Polymer Reagents and Scavengers for Parallel Solution Phase Synthesis and Purification*, DS-018 (Argonaut Technologies, San Carlos, CA 94070, USA, Telefon: (+1) 650-598-1350, Fax: (+1) 650-598-1359). Für einen Übersichtsartikel über polymergebundene Reagentien siehe: S. W. Kaldor, M. G. Siegel, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1997**, *1*, 101–106. Für eine Anwendung dieser Reagenzien siehe: Y. Hu, S. Baudart, J. A. Porco, Jr., *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1049–1051.
- [166] T. Vries, H. Wynberg, E. van Echten, J. Koek, W. ten Hoeve, R. M. Kellogg, Q. B. Broxterman, A. Minnaard, B. Kaptein, S. van der Sluis, L. Hulshof, J. Kooistra, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2491–2496; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2349–2353.
- [167] Übersicht über die Entdeckung neuer Mehrkomponentenreaktionen mit kombinatorischen Methoden: L. Weber, K. Illgen, M. Almstetter, *Synlett* **1999**, 366–374, zit. Lit.
- [168] Übersicht über atomökonomische Reaktionen: B. M. Trost, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 285–317; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259–281, zit. Lit.
- [169] A. M. LaPointe, *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 101–104.
- [170] *Substituted Aminomethylphosphanes; Coordination Complexes of Aminomethylphosphanes and Their Synthesis*, A. M. LaPointe (Symyx Technologies), Utility Application, Patent eingereicht.
- [171] N. Kashiwa, J. Imuta, *Catal. Surv. Jpn.* **1997**, *1*, 125–142.
- [172] a) L. K. Johnson, C. M. Killian, M. Brookhart, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6414–6415; b) B. L. Small, M. Brookhart, A. M. Bennett, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4049–4050; c) C. M. Killian, M. Brookhart, *Organometallics* **1997**, *16*, 2005–2007; für eine Anwendung von 1,2-Diiminliganden in Copolymerisationen siehe: L. K. Johnson, S. Mecking, M. Brookhart, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 267–268.
- [173] Für eine verwandte Klasse von Polymerisationskatalysatoren siehe: G. J. P. Britovsek, V. C. Gibson, B. S. Kimberley, P. J. Maddox, S. J. McTavish, G. A. Solan, A. J. P. White, D. J. Williams, *Chem. Commun.* **1998**, 849–850.
- [174] Übersicht über Metallocenkatalyse: M. Hackmann, B. Rieger, *CatTech* **1997**, *1*, 79–92.
- [175] Übersicht über Olefinpolymerisations-katalysatoren neuerer Generationen: G. J. P. Britovsek, V. C. Gibson, D. F. Wass, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 448–468; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 428–447, zit. Lit.
- [176] Beispiele: a) S. B. Roscoe, J. M. Fréchet, J. F. Walzer, A. J. Diaz, *Science* **1998**, *280*, 270–273; b) M. C. W. Chan, K. C. Chew, C. I. Dalby, V. C. Gibson, A. Kohlmann, I. R. Little, W. Reed, *Chem. Commun.* **1998**, 1673–1674; c) A. G. M. Barrett, Y. R. de Miguel, *Chem. Commun.* **1998**, 2079–2080; d) L. Sun, A. Shariati, J. C. Hsu, D. W. Bacon, *Stud. Surf. Sci. Catal.* **1994**, *89*, 81–89; e) L. Sun, J. C. Hsu, D. W. Bacon, *J. Polym. Sci. Part A* **1994**, *32*, 2127–2134.
- [177] T. R. Boussie, C. Coutard, H. W. Turner, V. Murphy, T. S. Powers, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 3472–3475; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3272–3275.
- [178] T. R. Boussie, V. Murphy, K. A. Hall, C. Coutard, C. Dales, M. Petro, E. Carlson, H. W. Turner, T. S. Powers *Tetrahedron*, im Druck.
- [179] T. Schleis, T. P. Spaniol, J. Okuda, J. Heinemann, R. Mühlaupt, *J. Organomet. Chem.* **1998**, *569*, 159–167.

- [180] a) *Combinatorial Synthesis and Analysis of Organometallic Compounds and Catalysts*, W. H. Weinberg, E. W. McFarland, I. Goldwasser, T. R. Boussie, H. W. Turner, J. A. M. van Beek, V. Murphy, T. S. Powers (Symyx Technologies), WO-A98/03521, 1998; b) *Encoding of Organometallic Libraries*, T. R. Boussie, V. Murphy, J. A. M. van Beek, M. Devenny, H. W. Turner, T. S. Powers (Symyx Technologies), WO 99/05318, 1999; c) *Parallel Reactor with Internal Sensing and Method of Using Same*, J. A. M. van Beek, G. C. Dales, D. Hajduk, R. B. Nielsen, P. Mansky, E. W. McFarland (Symyx Technologies), Patent eingereicht.
- [181] R. Schlögl, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2467–2470; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2333–2336.
- [182] Für einen ausführlichen Überblick über heterogene Katalyse siehe: *Handbook of Heterogeneous Catalysis*, Vol. 1–5 (Hrsg.: G. Ertl, H. Knözinger, J. Weitkamp), VCH, Weinheim, 1997.
- [183] K. L. Ley, R. Liu, C. Pu, Q. Fan, N. Leyarovska, C. Segre, E. S. Smotkin *J. Electrochem. Soc.* **1997**, *144*, 1543–1548.
- [184] T. E. Mallouk, E. Reddington, C. Pu, K. L. Ley, E. S. Smotkin, *Extended Abstracts Fuel Cell Seminar*, Orlando, FL, **1996**, 686–689.
- [185] E. Reddington, A. Sapienza, B. Gurau, R. Viswanathan, S. Sarangapani, E. S. Smotkin, T. E. Mallouk, *Science* **1998**, *280*, 1735–1737.
- [186] Weitere neuere Ergebnisse: a) B. Gurau, R. Viswanathan, R. Liu, T. J. Lafrenz, K. L. Ley, E. S. Smotkin, E. Reddington, A. Sapienza, B. C. Chan, T. E. Mallouk, S. Sarangapani, *J. Phys. Chem. B* **1998**, *102*, 9997–10003; b) L. Liu, R. Viswanathan, R. Liu, E. S. Smotkin, *Electrochem. Solid State Lett.* **1998**, *1*, 123–125.
- [187] Übersicht über die Chemie von Polyoxometallaten: *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1–387.
- [188] C. L. Hill, R. D. Gall, *J. Mol. Catal. A* **1996**, *114*, 103–111.
- [189] Für Informationen über den theoretischen Hintergrund von IR-Thermographie und Detektorsystemen siehe: a) G. Gaussorgues, *Infrared Thermography*, Chapman & Hall, London, 1994; b) J. D. Vincent, *Fundamentals of Infrared Detector Operation and Testing*, Wiley, New York, 1990; c) E. L. Dereniak, G. D. Boreman, *Infrared Detectors and Systems*, Wiley, 1996.
- [190] a) P. C. Pawlicki, R. A. Schmitz, *Chem. Eng. Prog.* **1987**, *2*, 40–45; b) L. Lobban, G. Philippou, D. Luss, *J. Phys. Chem.* **1989**, *93*, 733–736.
- [191] G. Georgiades, V. A. Self, P. A. Sermon, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 1050–1052; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 1042–1044.
- [192] M. T. Reetz, M. H. Becker, K. M. Kühlung, A. Holzwarth, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2792–2795; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2647–2650.
- [193] *Infrared Spectroscopy and Imaging of Libraries*, E. W. McFarland, W. Archibald, (Symyx Technologies), WO-A 98/15813, 1998.
- [194] a) F. C. Moates, M. Somanji, J. Annamalai, J. T. Richardson, D. Luss, R. C. Willson, *Ind. Eng. Chem. Res.* **1996**, *35*, 4801–4803; b) *Catalyst Testing Process and Apparatus*, R. C. Willson (Technology Licensing Co.), WO-A 97/32208, 1997.
- [195] D. E. Bergbreiter, *Chemtracts: Org. Chem.* **1997**, *10*, 683–686.
- [196] A. Holzwarth, H.-W. Schmidt, W. F. Meier, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2788–2792; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2644–2647.
- [197] a) S. Klein, S. Thorimbert, W. F. Meier, *J. Catal.* **1996**, *163*, 476–488; b) S. Bukeikhanova, H. Orzsek, U. Kolb, K. Kühlein, W. F. Meier, *Catal. Lett.* **1998**, *50*, 93–105; c) S. Stork, W. F. Meier, I. M. Miranda Salvado, J. M. F. Ferreira, D. Guhl, W. Souverijns, J. A. Martens, *J. Catal.* **1997**, *172*, 414–426.
- [198] S. M. Senkan, *Nature* **1998**, *394*, 350–352.
- [199] S. M. Senkan, S. Ozturk, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 867–871; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 791–795.
- [200] Für Abbildungen des Raster-Massenspektrometers siehe: a) R. F. Service, *Science* **1997**, *277*, 474–475; b) Lit. [31].
- [201] *Mass spectrometers and methods for rapid screening of libraries of different materials*, W. H. Weinberg, E. W. McFarland, P. Cong, S. Guan (Symyx Technologies), WO-A 98/15969, 1998.
- [202] a) R. M. Heck, R. J. Farrauto, *CatTech* **1997**, *1*, 117–124; b) G. B. Marin, J. H. B. J. Hoebink, *CatTech* **1997**, *1*, 137–148.
- [203] P. Cong, D. Giaquinta, S. Guan, E. McFarland, K. Self, H. W. Turner, W. H. Weinberg, *Abstr. Pap. Process Miniaturization, 2nd Int. Conf. Micro. Technol.* (New Orleans, LA) **1998**, S. 118–123.
- [204] P. Cong, R. D. Doolen, Q. Fan, D. M. Giaquinta, S. Guan, E. W. McFarland, D. M. Poojary, K. Self, H. W. Turner, W. H. Weinberg, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 507–512; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 484–488.
- [205] A. C. Cooper, L. H. McAlexander, D.-H. Lee, M. T. Torres, R. H. Crabtree, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9971–9972.
- [208] Anmerkung: Die folgenden Beiträge zur kombinatorischen Materialforschung und Katalyse sind nach Einreichen des überarbeiteten Manuskripts erschienen. Übersichtsartikel: *Speeding Catalyst Discovery and Optimization*, R. H. Crabtree, *CHEMTECH* **1999**, *29*, 21–26; *Combinatorial Catalyst Discovery*, K. W. Kuntz, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1999**, *3*, 313319. Materialwissenschaften: *Combinatorial Laser Molecular Beam Epitaxy (MBE) Growth of Mg-Zn-O Alloy for Band Gap Engineering*, Y. Matsumoto, M. Murakami, Z. Jin, A. Ohmoto, M. Lippmaa, M. Kawasaki, H. Koinuma, *Jpn. J. Appl. Phys. Part 2* **1999**, *38*, L603–L605; *A Combinatorial Approach for the Synthesis and Characterization of Polymer/Vanadium Oxide Nanocomposites*, J. Wang, K. E. Gonsalves, *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 216–222. Metallkomplexierung: *A Convenient Set of Bidentate Pyridine Ligands for Combinatorial Synthesis*, F. Wang, A. W. Schwabacher, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4779–4782; *Combinatorial Synthesis of Silica-Supported Metal Binding Agents and Sensors*, D. E. Bergbreiter, V. N. Zaitsev, E. Y. Gorlova, A. Khodakovskiy, *Spec. Publ.-R. Soc. Chem.* **1999**, *235*, 353–360. Polymerchemie: *Structural and functional control in organic polymer synthesis: from organic approaches, to catalysis, to combinatorial techniques*, J. M. J. Fréchet, *Polym. Mater. Sci. Eng.* **1999**, *80*, 494; *The preparation and rapid screening of combinatorial polymer libraries*, R. B. Nielsen, A. L. Safir, M. Petro, T. S. Lee, P. Huefner, *Polym. Mater. Sci. Eng.* **1999**, *80*, 92; *Development of a universal alkoxyamine for living free radical polymerizations using combinatorial techniques*, C. J. Hawker, D. Benoil, F. Rivera, Jr., V. Chaplinski, A. Nilsen, R. Braslav, *Polym. Mater. Sci. Eng.* **1999**, *80*, 90–91; *Combinatorial polymer chemistry*, G. Klaerner, A. L. Safir, H.-T. Chang, M. Petro, R. B. Nielsen, *Polym. Prep. (Am. Chem. Soc. Div. Polym. Chem.)* **1999**, *40*, 469. High-Throughput-Screening: *Screening of Mixture Combinatorial Libraries for Chiral selectors: A Reciprocal Chromatographic Approach Using Enantiomeric Libraries*, Y. Wu, Y. Wang, A. Yang, T. Li, *Anal. Chem.* **1999**, *71*, 1688–1691; *Eine Methode zum Hochdurchsatz-Screening von enantioselektiven Katalysatoren*, M. T. Reetz, M. H. Becker, H.-W. Klein, D. Stöckigt, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1872–1875; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1758–1761; *Bestimmung von Enantiomerenüberschüssen durch kinetische Racematspaltung und Massenspektrometrie*, J. Guo, J. Wu, G. Siuzdak, M. G. Finn, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 1868–1871; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1755–1758; *Rasches Screening von Olefinpolymerisationskatalysator-Bibliotheken durch Elektrospray-Ionisations-Tandem-Massenspektrometrie*, C. Hinderling, P. Chen, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2393–2396; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2253–2256; *Super-High Throughput Screening (SHTS) of Combinatorial Libraries of Chiral Ligands and Activators by HPLC-CD and Combinatorial Chemistry Factory*, K. Mikami, K. Ding, A. Ishii, A. Tanaka, N. Sawada, K. Kudo, *Chromatography* **1999**, *20*, 65–69; *Microscale Synthesis and Screening of Combinatorial Libraries of New Chromatographic Phases*, C. J. Welch, M. N. Protopopova, G. A. Bhat, *Spec. Publ.-R. Soc. Chem.* **1999**, *235*, 129–138; *Combinatorial Electrochemistry: A Highly Parallel, Optical Screening for Discovery of Better Electrocatalysts*, J. A. Haber, N. S. Lewis, *Chemtracts* **1999**, *12*, 319–321; *Efficient Screening of Electron Transport Material in Multi-Layer Organic Light Emitting Diodes by Combinatorial Methods*, C. Schmitz, P. Posch, M. Thelakkat, H.-W. Schmidt, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **1999**, *1*, 1777–1781