

- [2] a) G. W. Milne, M. C. Nicklaus, S. Wang, *SAR QSAR Environ. Res.* **1998**, 9, 23–38; b) H. Briem, I. D. Kuntz, *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 3401–3408.
- [3] a) J. Sadowski, J. Gasteiger, *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2567–2581; b) R. S. Bohacek, C. McMartin, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1997**, 1, 157–161.
- [4] a) R. D. Brown, Y. C. Martin, *SAR QSAR Environ. Res.* **1998**, 8, 23–39; b) H. Matter, *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 1219–1229.
- [5] G. Schneider, P. Wrede, *Prog. Biophys. Mol. Biol.* **1998**, 70, 175–222, zit. Lit.
- [6] a) G. Moreau, P. Broto, *Nouv. J. Chim.* **1980**, 4, 757–764; b) M. Wagener, J. Sadowski, J. Gasteiger, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 7769–7775; c) S. Anzali, W. W. K. R. Mederski, M. Osswald, D. Dorsch, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 8, 11–16; d) D. D. Jones, *J. Theor. Biol.* **1975**, 50, 167–183.
- [7] M. Vieth, J. D. Hirst, C. L. Brooks III, *J. Comput. Aided Mol. Des.* **1998**, 12, 563–72.
- [8] a) C. Kettner, E. Shaw, *Methods Enzymol.* **1981**, 80, 824–826; b) P. D. Grootenhuis, M. Karplus, *J. Comput. Aided Mol. Des.* **1996**, 10, 1–10.
- [9] a) S. I. Ertel, E. A. Ertel, *Trends Pharmacol. Sci.* **1997**, 18, 37–42; b) D. Sarsero, T. Fujiwara, P. Molenaar, J. A. Angus, *Br. J. Pharmacol.* **1998**, 125, 109–119.
- [10] Der klonierte  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanal vom T-Typ wurde in HEK293 exprimiert und die Inhibierung der Verbindung durch einen Fluoreszenzassay gemessen: T. Giller, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [11] J. Qar, J. P. Galizzi, M. Fosset, M. Lazdunski, *Eur. J. Pharmacol.* **1987**, 141, 261–268.
- [12] D. R. Liu, P. G. Schultz, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 36–56; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 36–54.

## Kombinatorische Methoden zur Synthese von Alumophosphatmolekularsieben\*\*

Kwangwook Choi, David Gardner, Nicole Hilbrandt und Thomas Bein\*

Die Effizienz und Geschwindigkeit, mit der die bekannten Hydrothermalsynthesen zur Herstellung mikroporöser Materialien verbessert oder neue Phasen dieser Art entdeckt werden können, hängen von guten Verarbeitungsmöglichkeiten sowie von Methoden zum Strukturscreening ab. Angesichts des enormen Einflusses, den kombinatorische Methoden in der Organik,<sup>[1]</sup> der Biochemie<sup>[2]</sup> und der Anorganik<sup>[3]</sup> erlangt haben, bietet sich die Entwicklung eines kombinatorischen Ansatzes zur Hydrothermalsynthese von mikroporösen Materialien an.

Akporiaye und Mitarbeiter wendeten kombinatorische Methoden bei Hydrothermalsynthesen bereits mit einem Mehrkammerreaktor an;<sup>[4]</sup> zur Isolierung und Identifizierung der erhaltenen Phasen mußte jede Probe manuell bearbeitet werden. Maier und Mitarbeiter beschrieben Hydrothermalsynthesen mikroporöser Materialien im Mikrogrammaßstab, wobei die Produkte geordnet auf einem Siliciumträger vorlagen, was eine automatische Röntgenpulverbeugungsanalyse ermöglichte.<sup>[5]</sup>

Wir haben eine auf dem automatischen Dosieren von Reagentien in Autoklavenblöcke basierende Methode entwickelt, wobei auch die Synthesen, die Isolierung der Produkte sowie die durchzuführenden Strukturanalysen automatisch ablaufen. Die von uns verwendeten Reaktionskammern („Multiklaven“) sind in Teflonblöcke (36 mm Durchmesser) gebohrte Löcher (8 und 19 Löcher mit 6 bzw. 4,5 mm Durchmesser sowie 25 mm Tiefe), so daß die Reaktionen in inertem Material durchführbar und Reaktionsvolumina von 150–300 µL pro Loch verwendbar sind. Dünne Teflonscheiben sowie Teflondeckel dienen als Abdeckungen der Reaktionskammern. Die Teflonblöcke werden anschließend in speziell angefertigte Stahlautoklaven gesetzt. Die Reagentien werden direkt in die Multiklaven dosiert, wobei ein kommerziell erhältlicher Pipettierroboter oder ein speziell angefertigter Roboter<sup>[6]</sup> verwendet wird, mit dem mehrere flüssige Reagentien injiziert werden können. Nach der Hydrothermalsynthese werden die Produktbibliotheken durch Filtrieren und Waschen mit einer speziell angefertigten Zentrifuge gereinigt,<sup>[7]</sup> was eine nahezu quantitative Isolierung ermöglicht. Die erhaltenen Produkte werden im Transmissionsmodus entweder unter Verwendung eines Standard-Röntgenpulverdiffraktometers oder eines Diffraktometers mit Drehanode und CCD-Detektor analysiert. In beiden Fällen wird eine automatische Bühne zur Verschiebung der Proben in x- und y-Richtung verwendet. Die Vorteile unserer Methode sind der Einsatz nur geringer Chemikalienmengen dank der direkten Dosierung im Mikrolitermaßstab, die Herstellbarkeit von vielen Proben in Milligrammengen sowie die nahezu vollständige Isolierung, die es ermöglicht, die Ausbeuten zu bestimmen.

Wir berichten hier über die Synthesen von Alumophosphaten unter Verwendung kombinatorischer Methoden. Von besonderem Interesse ist der Einfluß der Kombination von metallorganischen ( $[\text{Co}(\text{Cp})_2]\text{OH}$ , Cp = Cyclopentadienyl) und organischen ( $\text{Pr}_2\text{NH}$ ) strukturdirigierenden Reagentien auf die Strukturen der entstehenden Alumophosphate unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Größe und Flexibilität der metallorganischen Komponente. Alumophosphate vom AFI- ( $\text{AlPO}_4\text{-5}^{[8]}$ ) und AST-Typ ( $\text{AlPO}_4\text{-16}^{[9]}$ ) wurden bereits mit Cobaltoceniumsalzen als Template synthetisiert. Bei einer typischen Synthese wurden die Alumophosphatgele durch Mischen einer Aluminiumquelle mit  $\text{H}_3\text{PO}_4$  und Wasser sowie anschließendes Zugeben verschiedener Templatmoleküle, u. a. Cobaltoceniumsalze, hergestellt.

Wir untersuchten den Einfluß des Molenbruchs der beiden Template bei einer konstanten Gesamtkonzentration von 1.0 Mol pro Mol  $\text{Al}_2\text{O}_3$ . Weiterhin wurde der Einfluß zunehmender Mengen jedes einzelnen Templates untersucht. In Tabelle 1 sind die molaren Zusammensetzungen der

[\*] Prof. T. Bein,<sup>[+]</sup> K. Choi, D. Gardner, Dr. N. Hilbrandt  
Department of Chemistry  
Purdue University  
West Lafayette, IN 47906 (USA)  
Fax: (+1) 765-494-0239  
E-mail: tbein@chem.purdue.edu

[+] Neue Adresse:  
Institut für Organische Chemie der Universität  
Butenandtstraße 5–13(E), D-81377 München  
Fax: (+49) 89-2180-7624  
E-mail: tbein@cup.uni-muenchen.de

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der National Science Foundation (USA), der Purdue Research Foundation (K.C.) sowie der Humboldt-Stiftung (N.H.) unterstützt. Wir danken Dr. P. Fanwick für seine Unterstützung bei der Röntgenbeugungsanalyse.

Tabelle 1. Chemische Zusammensetzung der repräsentativen, in Abbildung 3 gezeigten Feststoffbibliothek.

Loch	Zusammensetzung <sup>[a]</sup>		Loch	Zusammensetzung <sup>[a]</sup>	
	x	y		x	y
1	1.0	0	11	0.4	0
2	0.8	0.2	12	0.3	0
3	0.6	0.4	13	0.2	0
4	0.4	0.6	14	0.1	0
5	0.3	0.7	15	0	0.9
6	0.2	0.8	16	0	0.8
7	0.1	0.9	17	0	0.7
8	0	1.0	18	0	0.6
9	0.8	0	19	0	0.4
10	0.6	0			

[a]  $1 \text{ Al}_2\text{O}_3 : 1 \text{ P}_2\text{O}_5 : x [\text{Co}(\text{Cp})_2]\text{OH} : y \text{ Pr}_2\text{NH} : 190 \text{ H}_2\text{O}$ .

Reaktionsgele für jedes Loch eines Reaktorblocks gesondert aufgeführt. In allen Proben war das Verhältnis von Gerüstvorstufen und Wasser konstant ( $\text{Al}_2\text{O}_3 : \text{P}_2\text{O}_5 : \text{H}_2\text{O} = 1 : 1 : 190$ ), und die Reaktion wurde bei  $160^\circ\text{C}$  in 24 h durchgeführt.

In Abbildung 1 ist eine mit dem CCD-Detektor erhaltene Aufnahme des Transmissionsröntgenpulverdiagramms einer AFI-artigen Phase sowie die dazugehörige kreisförmig dargestellte Integration gezeigt. Die Aufnahmezeit betrug pro

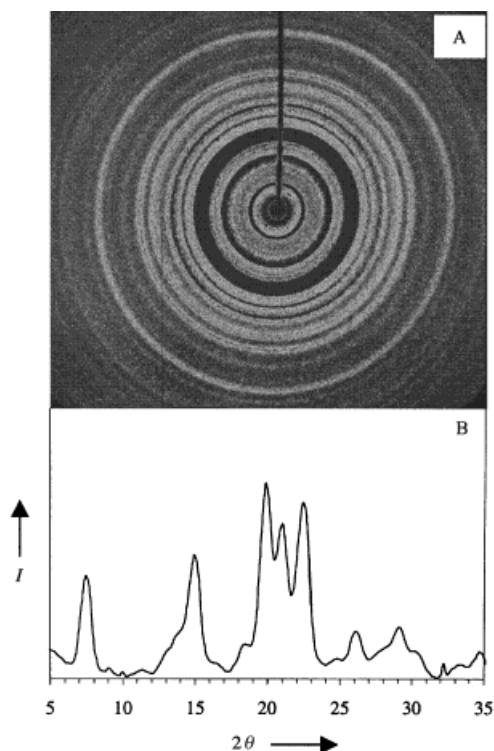


Abbildung 1. A) CCD-Aufnahme des Röntgenbeugungsmusters eines Produkts mit AFI-Struktur (direkt nach der Synthese, Tabelle 1, Loch 4); die Datensammelungszeit betrug 10 min pro Diffraktogramm. B) Das dazugehörige kreisförmig integrierte Diffraktogramm.

Punkt 10 min oder weniger, wenn ein Diffraktometer mit Drehanode sowie ein CCD-Detektor (Nonius) verwendet wurden. Höher aufgelöste Beugungsbilder der Bibliothek konnten mit einem Pulverdiffraktometer erhalten werden (Scintag; Standardkupferröhre,  $0,3 \times 4 \text{ mm}^2$  Emmissionsprofil, ausgestattet mit einem Festkörpergermaniumdetektor, der

mit flüssigem Stickstoff gekühlt wurde; die Daten wurden im Transmissionsmodus aufgenommen). In Abbildung 2 sind ausgewählte in Schrittweiten von  $0,01^\circ$  erhaltene Diagramme von einigen der synthetisierten Phasen gezeigt.

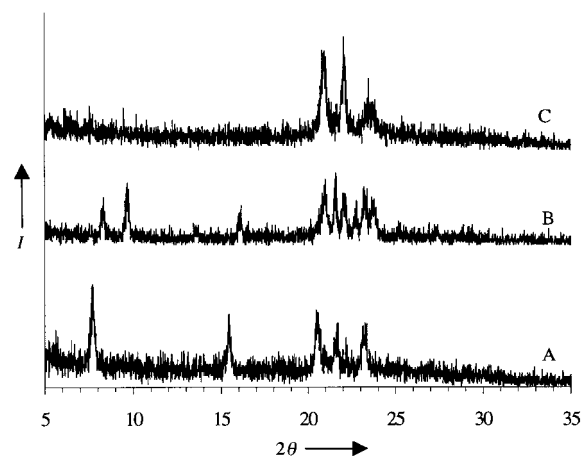


Abbildung 2. Ausgewählte mit einem Germaniumfestkörperdetektor aufgenommene Diffraktogramme. Die Datensammelungszeit betrug 60 min pro Diffraktogramm. A) Material mit AFI-Struktur (Tabelle 1, Loch 7), B) Material mit AEL-Struktur (Loch 8), C) Material mit Tridymitstruktur (Loch 16).

Wie der Tabelle 1 entnommen werden kann, befanden sich in den Löchern 2–7 Gele mit dem Mischtemplatsystem ( $x [\text{Co}(\text{Cp})_2]\text{OH} + y \text{ Pr}_2\text{NH}$ ). In den Löchern 9–14 war nur  $[\text{Co}(\text{Cp})_2]\text{OH}$  das Templat, allerdings in unterschiedlichen Konzentrationen, während in den Löchern 8 sowie 15–19 ausschließlich (ebenfalls in unterschiedlichen Konzentrationen)  $\text{Pr}_2\text{NH}$  vorhanden war. Die mit den unterschiedlichen Templatkonzentrationen erhaltenen Phasen sind in Abbildung 3 gezeigt. Die unterschiedlichen Grade des Templat-

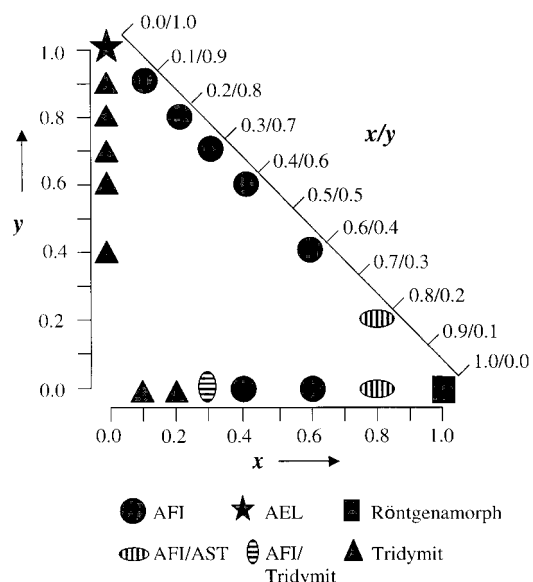


Abbildung 3. Einfluß der einzelnen Template und der Mischtemplate auf die erhaltenen Alumophosphatphasen. Die chemische Zusammensetzung des Startgels betrug  $1 \text{ Al}_2\text{O}_3 : 1 \text{ P}_2\text{O}_5 : x [\text{Co}(\text{Cp})_2]\text{OH} : y \text{ Pr}_2\text{NH} : 190 \text{ H}_2\text{O}$ ; die molaren Zusammensetzungen sowie die Lochnummern sind in Tabelle 1 aufgeführt.

einschlusses im Fall von  $[\text{Co}(\text{Cp})_2]\text{OH}$  sind durch die Gradienten der resultierenden physischen Bibliothek gekennzeichnet.

Bei den Mischtemplatsynthesen erhielten wir bei 100 Mol-% Cobaltoceniumionen nach 24 h keine kristalline Phase. Bei 20 Mol-%  $\text{Pr}_2\text{NH}$  entstanden sowohl AFI- als auch AST-Phasen. Die AFI- und AST-Strukturen weisen zwölfgliedrige Kanäle und Käfige auf, die groß genug sind, um das  $[\text{Co}(\text{Cp})_2]^+$ -Ion aufnehmen zu können (Abbildungen 4A und B). Damit ausschließlich die AFI-Struktur entsteht, müssen

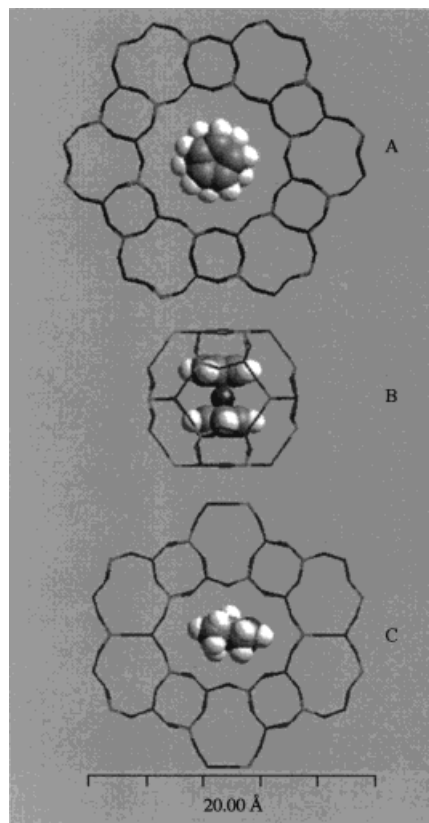


Abbildung 4. Strukturausschnitte der verschiedenen Alumophosphatphasen mit Templatmolekülen (modelliert mit Cerius2-Software). A) AFI-Struktur mit  $[\text{Co}(\text{Cp})_2]\text{OH}$ , B) AST-Struktur mit  $[\text{Co}(\text{Cp})_2]\text{OH}$ , C) AEL-Struktur mit  $\text{Pr}_2\text{NH}$ .

unter den genannten Reaktionsbedingungen mindestens 40 Mol-%  $\text{Pr}_2\text{NH}$  anwesend sein. Ein deutliches Umschlagen zu einem anderen Strukturtyp tritt nur bei Verwendung von 100 Mol-% auf, wobei die AEL-Struktur entsteht (Abbildung 4C). Diese Ergebnisse belegen eindeutig den Einfluß der Templatgröße auf die Struktur der erhaltenen Alumophosphatphase (wenn alle anderen Synthesebedingungen konstant gehalten werden).

Weiterhin wurde der Einfluß der Konzentration der einzelnen Template ( $[\text{Co}(\text{Cp})_2]\text{OH}$  oder  $\text{Pr}_2\text{NH}$ ) auf die Produktbildung untersucht. Die  $[\text{Co}(\text{Cp})_2]\text{OH}$ -Menge wurde zwischen 0.1 und 1.0 Mol pro Mol  $\text{Al}_2\text{O}_3$  variiert. Wie in Abbildung 3 gezeigt ist, wird eine Mindestmenge von 30 Mol-% Cobaltoceniumionen benötigt, damit in diesem System ein mikroporöses Gerüst entsteht (bei niedrigeren Konzentrationen bildet sich die Tridymitstruktur). Die AFI-

Struktur tritt bei Templatkonzentrationen zwischen 0.4 und 0.6 Mol pro Mol  $\text{Al}_2\text{O}_3$  auf; verwendeten wir allerdings mehr als 0.8 Mol  $[\text{Co}(\text{Cp})_2]\text{OH}$  pro Mol  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , so entstand nicht-kristallines Material. Mit  $\text{Pr}_2\text{NH}$  erhält man unter diesen Bedingungen bis zu Konzentrationen von 0.9 Mol pro Mol  $\text{Al}_2\text{O}_3$  die dichte Tridymitphase. Ein plötzlicher Strukturwechsel tritt allerdings auf, wenn die Templatkonzentration auf 1.0 Mol pro Mol  $\text{Al}_2\text{O}_3$  erhöht wird, wobei, wie bereits erwähnt, die AEL-Phase entsteht.

Interessant ist, daß mit dem Mischtemplatsystem eine reine AFI-artige Struktur erhalten wird, wenn das Verhältnis von  $[\text{Co}(\text{Cp})_2]\text{OH}$  zu  $\text{Pr}_2\text{NH}$  entweder 0.2:0.8 oder 0.1:0.9 betrug. Im Vergleich dazu entstand die dichte Tridymitphase nur, wenn ausschließlich  $[\text{Co}(\text{Cp})_2]\text{OH}$  oder  $\text{Pr}_2\text{NH}$  in diesen Templatkonzentrationen verwendet wurde. Dies weist darauf hin, daß es bei der Kristallisation der AFI-Struktur Synergien zwischen den beiden Templatmolekülen gibt, wenngleich der Ursprung auf molekularem Niveau bis jetzt noch nicht vollständig verstanden ist.

Wir haben eine nützliche, gut anwendbare kombinatorische Methode zur Hydrothermalsynthese mikroporöser Materialien vorgestellt. Unter Verwendung inerte Reaktormaterialien und eines Direktsystems zur Dosierung von Reagentien im Mikromolmaßstab ermöglicht diese Methode die Herstellung und Charakterisierung von Feststoffbibliotheken, ohne daß die Proben manuell bearbeitet werden müssen. Die geringen Mengen an benötigten Reagentien sowie die effiziente Produktisolierung machen die Untersuchung vieler Reaktionsbedingungen und Template zur Entdeckung neuartiger Phasen leicht möglich und ebenso die Durchführung zusätzlicher Charakterisierungen etwa durch Thermogravimetrieanalysen oder Elektronenmikroskopie mit Materialien aus derselben Bibliothek.

### Experimentelles

Synthese von  $[\text{Co}(\text{Cp})_2]\text{OH}$ :  $[\text{Co}(\text{Cp})_2]\text{PF}_6$  wurde nach einer ähnlichen Vorschrift wie der von Sheats et al.<sup>[10]</sup> hergestellt. Cyclopentadien ( $\text{CpH}$ ) wurde aus dem Dimer erhalten.<sup>[11]</sup>  $[\text{Co}(\text{Cp})_2]\text{OH}$ -Lösungen wurden durch Ionenaustausch hergestellt.<sup>[8]</sup>  $[\text{Co}(\text{Cp})_2]\text{PF}_6$  (3.24 g, 10 mmol) wurde in Wasser (1.5 L) gelöst. Die Lösung wurde durch eine mit Dowex-50W-Kationenaustauscherharz beschickte Säule gegeben. Das Cobaltocenium-ion-haltige Harz wurde mit Wasser und 1M Salzsäure gewaschen, bis alles gelbe Cobaltoceniumchlorid  $[\text{Co}(\text{Cp})_2]\text{Cl}$  eluiert war. Man trocknete  $[\text{Co}(\text{Cp})_2]\text{Cl}$  im Vakuum und löste es dann in Wasser (4 L). Die gelbe Lösung wurde durch eine mit Dowex-SBR-OH-Anionenaustauscherharz beschickte Säule gegeben. Die Konzentration der  $[\text{Co}(\text{Cp})_2]\text{OH}$ -Lösung wurde durch Titrieren mit 0.009M Schwefelsäure bestimmt. Eine 0.5M  $[\text{Co}(\text{Cp})_2]\text{OH}$ -Lösung wurde zur Synthese der Molekularsieve verwendet.

Alumophosphatsynthesen: Bei einer typischen Synthese wurde das Alumophosphatgel durch Mischen von Aluminiumsol (45  $\mu\text{L}$ , Condea vista, 10.6 Gew.-%  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) und 29.2proz. Phosphorsäure (29.5  $\mu\text{L}$ ,  $\rho = 1.128$ ) hergestellt. Nach kräftigem, zweistündigem Schütteln wurden die benötigten Anteile (10–100  $\mu\text{L}$ ) der 0.5M wäßrigen Templatlösungen ( $[\text{Co}(\text{Cp})_2]\text{OH}$  und  $\text{Pr}_2\text{NH}$ ) in die  $\text{AlPO}_4$ -Mischung injiziert. Die Wassergehalte wurden in manchen Fällen durch Zugabe von destilliertem Wasser korrigiert. Das Gel wurde bei Raumtemperatur zum Homogenisieren und Altern 12 h geschüttelt. Der Multiklav wurde 24 h in einem Ofen auf 160°C erhitzt. Die Produkte wurden auf einmal unter Verwendung einer speziell angefertigten Zentrifuge gewaschen und isoliert. Die auf Filterpapier erhaltenen Produkte wurden in einen Probenhalter für die Röntgenbeugung überführt. Die automatische Röntgenbeugungsanalyse wurde auf einer Computer-gesteuerten xy-Bühne an einem Scintag-XDS-2000-Diffraktometer mit durch flüssigen Stickstoff gekühltem Germaniumfest-

stoffdetektor unter Verwendung von  $\text{Cu}_{K\alpha}$ -Strahlung oder an einem Diffraktometer mit Drehanode und einem Nonius-CCD-Detektor unter Verwendung von  $\text{Mo}_{K\alpha}$ -Strahlung durchgeführt. In beiden Fällen wurde im Transmissionsmodus gemessen. Die zur Datensammlung benötigten Zeiten lagen je nach Detektor zwischen 10 und 60 min pro Punkt. Die bei Verwendung des Standard-Pulverdiffraktometers benötigte Zeit kann durch Nutzen einer stärkeren Röntgenquelle bei sonst gleichem Aufbau erheblich reduziert werden. Das Programm Powderize von Nonius wurde zum Integrieren der CCD-Aufnahmen verwendet.

Eingegangen am 7. April 1999 [Z13253]

International Edition: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2891–2894

**Stichwörter:** Alumophosphate • Festkörperchemie • Hydrothermalsynthesen • Kombinatorische Chemie • Molekularsiebe

- [1] *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 112–170 (Sonderausgabe).
- [2] G. Lowe, *Chem. Soc. Rev.* **1995**, 24, 309–317.
- [3] X. D. Xiang, X. 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; für eine Übersicht über kombinatorische Materialforschung siehe: B. Jandeleit, D. J. Schaefer, T. S. Powers, H. W. Turner, W. H. Weinberg, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 2648–2689; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2494–2532.
- [4] D. E. Akporiaye, I. M. Dahl, A. Karlsson, R. Wendelbo, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 629–631; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 609–611.
- [5] 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.
- [6] Der speziell angefertigte Roboter ist ein modifizierter Roboter, der in x- und y-Richtung beweglich ist und einen mit einer Mündung versehen Kopf aufweist, in dem vier bis sechs Reagenzreservoirs Platz finden. Jedes dieser Reservoirs besteht aus einem unabhängigen Behälter, einer unabhängig steuerbaren Mikropumpe sowie einer Mündung mit einer Saphirspitze, deren Öffnung einen Durchmesser von 0.12 mm aufweist. Der Roboter, zu dessen Programmierung das Programmpaket LabView verwendet wurde, wird von einem PC gesteuert.
- [7] Die speziell angefertigte Zentrifuge besteht aus zwei verschiedenen Filterpapieren (Glasmicrofaser und gewöhnliches Filterpapier), einem PVC-Block mit einem passenden Lochmuster, einem Filtratreservoir sowie einem PVC-Zylinder. Zwei Filterpapiere wurden zwischen den Multiklav und den PVC-Block gelegt, der mit dem Filtratreservoir verbunden wurde. Zum Waschen wurden der Multiklav und der PVC-Block auf den Kopf gestellt und dann Wasser in die Löcher des PVC-Blocks gegeben, das durch Zentrifugieren in den Multiklav gedrückt wurde. Dies wurde vor dem Isolieren der Bibliothek mehrmals wiederholt.
- [8] K. J. Balkus, A. G. Gabrielov, S. Shepelev, *Microporous Mater.* **1995**, 3, 489–495.
- [9] L. Schreyeck, P. Caullet, J. C. Mougénel, J. Patarin, J. L. Paillaud, *Microporous Mater.* **1997**, 11, 161–169.
- [10] J. E. Sheats, M. D. Rausch, *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 3245–3249.
- [11] L. T. Reynolds, G. Wilkinson, *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1959**, 9, 86.

## Reaktionskaskaden bei quantitativen Festkörpersynthesen\*\*

Gerd Kaupp,\* Jens Schmeyers, Axel Kuse und Adnan Atfeh\*

Lösungsmittelfreie Reaktionen von Festkörpern mit Festkörpern nutzen Kristallpackungseffekte und sind meistens hochselektiv.<sup>[1, 2]</sup> Anders als bei Gas/Festkörperreaktionen<sup>[3]</sup> gibt es auf diesem Gebiet noch keine Vielstufensynthesen. Wir berichten hier über eine Eintopfsynthese hochsubstituierter Pyrrole, die in Lösung mit mittleren Ausbeuten, in der Festkörper/Festkörper-Variante bei viel tieferen Temperaturen aber quantitativ verläuft, obwohl mindestens vier Reaktionsschritte erforderlich sind, wobei Protonenübertragungen von N und O nicht mitgezählt sind. Derartige Reaktionskaskaden<sup>[4]</sup> fanden bisher kaum Verbreitung durch die akademische Lehre, weil besonders elegante, durch Einsparung von Zwischenproduktreinigungen umweltfreundliche und ressourcenschonende Beispiele mit allgemein verfügbaren Ausgangsmaterialien<sup>[5]</sup> in den einschlägigen Übersichtsartikeln<sup>[6]</sup> keine Beachtung fanden, obwohl dort meistens die Kompliziertheit der vielstufig zu synthetisierenden Ausgangsmaterialien einer verbreiteten Anwendung im Wege steht. Die Reaktionsführung ohne flüssige Phasen vermeidet dank 100 % Ausbeute abfallerzeugende Produktreinigung und ist somit ressourcenschonend und umweltfreundlich.

Werden die primären oder sekundären Enaminester **1a–d** oder das Enaminketon **4** mit *trans*-1,2-Dibenzoyl-ethen **2** in Lösung oder ohne flüssige Phase in der Kugelmühle umgesetzt, so erhält man trotz mehrstufigem Reaktionsablauf in mittleren Ausbeuten (Tabelle 1) bzw. quantitativ die Pyrrole **3**

Tabelle 1. Reaktionen von **1** und **4** mit **2** zu **3** bzw. **5**.

Verb.	Schmp. [°C] (Edukt)	Ausb. [%] in Lösung	Ausb. [%] im Kristall	Schmp. [°C] (Produkt)	Mahldauer [h] (T [°C])
<b>1a</b>	81–83	68	100	144–146	3 (25)
<b>1b</b>	67–68	81	100	152	3 (25)
<b>1c</b>	1–2	78 <sup>[a]</sup>	100 <sup>[a]</sup>	122–124	3 (–20)
<b>1d</b>	21	55	100	130–131	3 (0)
<b>4</b>	182	46	100	240–241	3 (25)

[a] Nach kurzem Erhitzen (150 °C) des 1:1-Gemischs (Lösung) oder 2:3-Gemischs (Festkörper) aus **3c** und **8c**.

oder Indole **5** (Schema 1). Nur im Falle von **3c** ist eine thermische Nachbehandlung zur vollständigen Wassereliminierung (aus **8c**, siehe Schema 2) erforderlich.

Die komplexen Kaskadenreaktionen sind bemerkenswert wegen ihrer hohen Selektivität (Tabelle 1) und offenbar

[\*] Prof. Dr. G. Kaupp, Dr. J. Schmeyers, Dipl.-Chem. A. Kuse  
Universität Oldenburg, FB9-Organische Chemie I  
Fax: (+49) 441-798-3409  
E-mail: kaupp@kaupp.chemie.uni-oldenburg.de  
Dr. A. Atfeh  
Daaboul & Aktaa Co.  
Damaskus (Syrien)

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie, dem Deutschen Akademischen Austauschdienst (Stipendium für A.A. 1995) und der Firma Daaboul & Aktaa Co., Damaskus, unterstützt.